

---

**ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ**

---

УДК 616 – 037 – 039.42

**ОРФАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ПРОБЛЕМЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ****Ж. П. Кравчук, О. А. Румянцева****Гомельский государственный медицинский университет**

Известно более 6000 орфанных (редких) болезней. Низкая частота встречаемости сопровождается рядом проблем: своевременность и точность диагностики, нехватка опыта работы с данными пациентами, недостаток полезной, точной и своевременной информации, отсутствие единой системы в исследованиях, разработка лекарственных препаратов экономически невыгодна, лечение дорогостоящее. Особенно необходимы поддержка соответствующих исследований и разработка руководств для профилактики, диагностики и лечения редких болезней.

Ключевые слова: орфанные (редкие) заболевания, орфанные препараты.

**ORPHAN DISEASES: DIAGNOSIS, PROBLEMS, PROSPECTS****Zh. P. Kravchuk, O. A. Rumyantseva****Gomel State Medical University**

There are more than 6000 rare diseases. The low prevalence can create a number of problems including difficulties in obtaining timely, accurate diagnoses; lack of experienced health care providers; useful, reliable and timely information may be hard to find; research activities are less common; development of new medicines may not be economically feasible; treatment is sometimes very expensive. The encouragement of the relevant research and development of guidelines for better prevention, diagnosis and treatment of rare diseases are needed.

Key words: rare (orphan) diseases, orphan drug.

**Введение**

К группе орфанных (редких) относят врожденные (наследственные) или приобретенные заболевания, частота которых не превышает определенного числа, установленного законодательствами различных стран. Например, к данной патологии относят такие известные заболевания, как фенилкетонурия, муковисцидоз, болезнь Гоше, болезнь Помпе, синдром Прадера-Вилли, острая лимфобластная лейкемия, идиопатическая легочная гипертензия, неходжкинская лимфома, карцинома коры надпочечников, рак пищевода, рак почек и т.д. Впервые термин «орфанные» (сиротские) применительно к болезням и лекарствам был использован в США в 1983 г., когда был принят законодательный «Акт об орфанных препаратах» («Orphan Drug Act»), определивший около 1600 известных заболеваний и синдромов и 300 лекарственных средств, отнесенных к этой категории [1]. Согласно существующим требованиям, заболевание считается орфанным, если оно встречается не более чем в 1 случае на 2000 жителей или определяется как 500 редких заболеваний не более чем на 1 млн жителей [2, 3]. Несмотря на то, что частота орфанных заболеваний низка, самих нозологий очень много — более 6000. Согласно Всемирной организации

здравоохранения (ВОЗ), суммарное количество пациентов с редкими заболеваниями в Европе на сегодняшний момент составляет около 30 млн человек [2]. Показатель встречаемости редких заболеваний 1:2000 выбран из финансово-экономических соображений: он стимулирует фармкомпанию разрабатывать новые лекарственные средства. Но поскольку количество выпускаемых лекарств весьма небольшое, их стоимость очень велика. К примеру, стоимость лечения одного ребенка, больного мукополисахаридозом (наследственное заболевание, связанное с нарушением обмена веществ, проявляющееся в виде «болезни накопления» и приводящее к различным дефектам костной, хрящевой, соединительной тканей), составляет в России порядка 32,5 млн руб. в год [4].

Еще один важный аспект — частота встречаемости различных редких заболеваний не одинакова в популяции. Существуют болезни, частота которых составляет менее чем 1 случай на 100 тыс. человек. Из-за небольшой группы пораженных такие пациенты оказываются изолированными от общества и не получают должной помощи [2]. В докладе ВОЗ (2004 г.) говорится о том, что часто орфанные болезни шифруются под грифом «другие метаболические или эндокринные заболевания»,

что приводит к неполному учету данной патологии в популяции. Все это затрудняет своевременность диагностики, правильность лечения и реабилитацию таких пациентов. Согласно экспертным данным, лишь 5 % заболеваний в России диагностируется на ранней 1-й стадии, 10–12 % — на 2-й, порядка 60–70 % — на 3-й. Все остальные — на 4-й терминальной [4].

Таким образом, низкая частота встречаемости приводит к следующим проблемам:

1. Трудности со своевременностью и правильностью постановки диагноза.
2. Отсутствие адекватного диспансерного наблюдения.
3. Трудности в получении полезной, надежной и своевременной информации о патологии.
4. Малочисленность исследований.
5. Разработка новых препаратов для лечения экономически не выгодна.
6. Препараты для лечения крайне дорогостоящи.
7. В развивающихся странах существуют ограничения бюджетных отчислений [5].

**Гетерогенность и многогранность.** Орфанные заболевания характеризуются наличием большого числа нозологий. Кроме того, существует множество подтипов в пределах одного заболевания.

Около 80 % редких заболеваний имеют наследственную природу (генные или хромосомные мутации). Остальные могут являться следствием вирусных или бактериальных инфекций, аллергии или внешнесредовых влияний. Возможно сочетание нескольких причин.

Заболевания проявляются множеством различных симптомов, варьирующих не только между различными заболеваниями, но и в пределах одной нозологии. Например, аутизм может быть симптомом таких заболеваний, как синдромы Сотоса, Ретта, Ушера 2 типа, Ангельмана, ломкой хромосомы X и т.д. Многие состояния были описаны в прошлом как умственная отсталость, аутизм или психоз, а наследственная составляющая была найдена позже или ее подтверждение ожидается в скором времени. К сожалению, большое число редких заболеваний скрываются под маской ошибочно диагностированных других нозологий.

Возраст манифестации различных орфанных заболеваний широко варьирует. Многие редкие болезни начинают проявляться с рождения или в детском возрасте. Например, спинальная мышечная атрофия, несовершенный остеогенез, мукополисахаридоз, ахондроплазия. Другие, как например, болезнь Гентингтона, спинно-мозжечковая атаксия, саркома Капоши и рак щитовидной железы манифестируют в зрелом возрасте. И хотя многие заболевания начинаются в раннем возрасте, поста-

новка правильного диагноза может быть отсрочена на долгие годы.

Также варьирует тяжесть течения заболевания у различных пациентов. Как правило, орфанные заболевания существенно ухудшают качество и сокращают длительность жизни. Продолжительность жизни пациентов широко варьирует среди нозологий. Так, некоторые дегенеративные и угрожающие жизни заболевания приводят к смерти практически сразу после рождения, другие совместимы с нормальной жизнью, если своевременно диагностированы и пролечены должным образом, как например, фенилкетонурия [2, 6, 7].

**Общая характеристика орфанных заболеваний.** Редкие заболевания имеют следующие общие характеристики:

1. В детском возрасте манифестирует около 50 % редких заболеваний.
2. Ограничение качества жизни — от недостатка до утраты какой-либо функции.
3. Большинство состояний не имеет эффективного лечения, в некоторых случаях возможна коррекция отдельных симптомов для улучшения качества жизни.
4. Наблюдение за пациентом с редким заболеванием очень сложное: семьи сталкиваются с огромной проблемой найти лечение.
5. Психологический аспект: пациенты с редкими заболеваниями и их семьи отягощают свое состояние отчаянием, недостатком надежды на адекватное лечение, отсутствием ежедневной поддержки.

**Социальные аспекты орфанных заболеваний:**

- Постановка правильного диагноза: период между появлением первых симптомов и постановкой диагноза может быть очень продолжительным, что приводит к повышению риска неадекватного лечения.
- Недостаток информации о самом заболевании и о возможности получения помощи, а также недостаток квалифицированных специалистов.
- Недостаток научных знаний: трудности в разработке протоколов ведения пациентов, определения терапевтической стратегии, недостаток как соответствующих медицинских препаратов, так и методик их применения.
- Социальные последствия: жизнь с редким заболеванием затрагивает все ее аспекты: школу, выбор работы, досуг с друзьями и эмоциональную сферу. Возможна изоляция, исключение из социума, дискриминация в получении различных страховых полисов и очень часто — ограничение профессиональных возможностей.
- Недостаток соответствующего качества здравоохранения: пациент с редким заболеванием требует внимания и реабилитации у очень большого круга специалистов. Таким

образом, человек может оставаться без внимания и должного ухода, причем иногда даже тогда, когда ему установлен правильный диагноз.

• Высокая стоимость существующих лекарственных препаратов и ухода: инновационные методы лечения неравно доступны из-за запаздывания урегулирования стоимости препарата и возможности компенсации, недостаточность опыта у практикующих врачей и отсутствие четких рекомендаций [2, 8].

#### **Успехи в исследовании редких болезней.**

В последние десятилетия отмечается рост интереса к орфанным заболеваниям благодаря различным социальным организациям. Все это способствует и росту научных исследований, различных программ для изучения особенностей развития, клиники, возможностей лечения и реабилитации людей с редкими заболеваниями. Многие социальные организации осуществляют поддержку научных проектов. Одна из существенных проблем — подбор достаточного числа пациентов в группу исследования. Это приводит к необходимости объединения исследований в различных странах (международное участие). Также это приводит к необходимости тщательного выбора метода исследования и статистической обработки данных, получаемых на сравнительно небольших группах наблюдений. Еще одна проблема — соблюдение прав пациента и неразглашение личных данных.

Большой проблемой является вовлечение фармакологической промышленности в исследования возможностей лечения редких заболеваний. Такие исследования стимулируются со стороны правительственных организаций [3, 9].

**Лечение орфанных заболеваний.** Орфанными называют препараты, предназначенные для диагностики, профилактики и лечения редких заболеваний. Такое название они получили из-за экономической неэффективности для фармакологической индустрии, поскольку предназначаются для очень немногочисленной группы людей. Затраты на разработку и реализацию данных препаратов превышают получаемую прибыль, поэтому различные общественные и правительственные организации стимулируют данный раздел фармакологической промышленности.

Первые законодательно закрепленные исследования, касающиеся препаратов для лечения, диагностики и профилактики орфанных заболеваний, появились в 1983 году со спонсорской поддержкой в США («Orphan Drug Act»). Этот акт включал:

• протокол (рекомендации FDA — Food and Drug Administration, Управление по питанию и фармакологии) доклинических и клинических испытаний для дальнейшего продвижения препаратов на рынок;

- регламенты финансовой поддержки;
- гранты для исследований орфанных препаратов;
- наличие права семилетней эксклюзивности препарата на рынке.

Прежде чем простимулировать продвижение какого-либо препарата, необходимо получить от OOPD (Office of Orphan Product Development, Ведомство по развитию орфанных препаратов) разрешение. Для этого предоставляется информация о заболевании и его частоте в популяции, описание препарата, необходимость его использования, оценка и обоснование расходов [9–12].

К текущему моменту в США выпущено на рынок более 300 орфанных препаратов, которые дали положительный результат в лечении более чем 12 млн американцев и многочисленного количества людей в других странах. В Европе COMP (Committee for Orphan Medicinal Products, Комитет по редким медицинским продуктам) вывел на рынок 40 новых препаратов к 2007 г. и более 500 проходят испытания [13, 14]. Более 800 препаратов находятся в процессе изучения. Объем одобренных препаратов увеличивается на 143 % ежегодно [9, 14]. За последнее десятилетие 10 препаратов были включены в протоколы лечения редких болезней. Создается множество организаций (спонсоров), которые выдают гранты для исследований в области орфанных препаратов и продуктов. Годовой доход приблизительно составляет 14 млн долларов. Большинство грантов (около 76 %) получают медицинские центры, совместно проводящие исследования с университетами, 19 % грантов — фармакологические компании. Четверть исследований приходится на препараты для онкологии, 14 % — для метаболических заболеваний, менее 10 % — на различные другие заболевания [9].

Сложность развития этого сектора клинической фармакологии обусловлена отсутствием разработанных подходов к изучению эффективности и безопасности использования лекарственных средств при орфанных заболеваниях, так как традиционные подходы, применяемые к крупномасштабным, хорошо спланированным клиническим исследованиям, в этих случаях неприемлемы [1].

Законодательство ЕС не только помогло привлечь инвесторов в сферу производства орфанных лекарственных средств, но и создать новые компании, сфокусированные на исследованиях и разработке этих продуктов. Соответственно, это привело к росту числа рабочих мест в данной сфере с 2000 по 2008 гг. на 150 % и к увеличению затрат на орфанные препараты на 200 %. Число клинических исследований в этой области также постоянно растет: в начале 2009 г. на всей территории ЕС их насчитыва-

лось более 2,5 тыс. Около 50 % этих исследований приходилось на редкие виды раковых заболеваний, 8 % — на заболевания нервной системы, 7 % — на заболевания скелетно-мышечной системы. Более 80 % клинических исследований осуществляются в странах, где в отношении редких заболеваний проводится определенная государственная политика. Лидером среди них является Франция, в которой ведется наибольшее количество исследовательских проектов [15].

#### **База данных орфанных заболеваний.**

Низкая частота встречаемости редких заболеваний требует применения комбинированных методов диагностики, профилактики и новых подходов к лечению. Для того чтобы изучить взаимосвязи «генотип-фенотип», был проведен анализ всех орфанных заболеваний с уже известной генной мутацией, лежащей в основе болезни. Впервые были объединены существующие сети: база данных орфанных болезней и база данных генных мутаций при редких заболеваниях. В результате этих исследований были найдены связи между фенотипически похожими и фенотипическими разными орфанными заболеваниями. Однако взаимосвязи между конкретными генами и мутациями в них и фенотипическими проявлениями остаются до сегодняшнего дня не до конца изученными [16].

**Приоритеты здравоохранения, социальные, этические аспекты.** Глобальная стратегия в отношении орфанных заболеваний — это объединение опыта и знаний, полученных от многочисленных исследований в области клиники и применения орфанных лекарственных препаратов и продуктов питания.

Обозначены основные приоритеты в работе здравоохранения в отношении орфанных заболеваний [5]:

1. Редкие заболевания — значимый аспект области здравоохранения. Совместно они поражают более 8 % популяции, что соответствует значительному числу жителей.

2. Лечение и реабилитация — право каждого пациента. Действуют недискриминационный, юридический и этический аспекты помощи, оказываемой адресно каждому нуждающемуся.

3. Каждая страна поддерживает различные исследовательские программы, касающиеся редких заболеваний.

4. Всесторонние подходы к изучению орфанных препаратов: образование, профилактика, диагностика, лечение и реабилитация пациентов, социальная поддержка.

5. Качественная информация, информированное согласие, независимые решения в неукоснительном соблюдении прав и защите пациента и его семьи. Сочетанные знания, обеспечивающие скрининг и понимание риска,

должны неукоснительно следовать за обеспечением выбора профилактики, заботы и внимания к пациенту и независимых решений.

Основными этическими и социальными аспектами являются [5]:

1. Редкие болезни создают неравенство и уязвимость пораженных людей.

2. Человек с редким заболеванием имеет право на пожизненное лечение. Различные программы и полисы должны обеспечивать поддержку данных прав.

3. Должны объективно распределяться ресурсы на все аспекты исследований, касающихся редких заболеваний. Значение проводимых исследований редких заболеваний — это, как правило, получение ценной информации о причинах развития редких болезней, что позволит расширить возможности не только их лечения, но и профилактики.

4. Критерии антенатального и неонатального скрининга и этический контроль за различными предупреждающими тестами должны постоянно пересматриваться в свете получаемых знаний о причинах заболевания, осведомленности групп поддержки и пациента и возможностей профилактики редких болезней.

5. Необходимо осуществлять поддержку и стимулировать развитие методов лечения редких заболеваний, поддерживать клинические исследования (в том числе с точки зрения безопасности пациента) с использованием зарегистрированных орфанных препаратов и других методов лечения, рассматривать вопросы включения их в протоколы лечения. Это позволит значительно улучшить качество жизни и исход заболевания.

6. Оценка эффективности и стоимости лечения редкого заболевания должна обсуждаться с точки зрения различных факторов: индивидуальная, социальная и экономическая выгода.

7. Необходимо развивать общественную поддержку через различные пожертвования на развитие технологий и появление новых препаратов.

8. Необходимо создавать группы защиты пациентов, которые должны обеспечивать распространение информации об орфанных болезнях, входить в качестве независимого лица в различные консультативные и экспертные советы для решения вопросов планирования исследований, решения этических проблем, ведения пациентов и т. д.

9. Должны развиваться информационные сети, которые позволят обеспечивать своевременной, надежной и полезной информацией заинтересованных лиц, выступающих в качестве экспертов в вопросах управления собственным здоровьем при постоянном содействии органов здравоохранения.

В США создана система координации специализированной помощи, образовательных центров, ухода на дому для пациентов с орфанными заболеваниями и членов их семей. Также существует генетический альянс для объединения всевозможных групп, обеспечивающих поддержку пациентов с редкой патологией.

Подобным образом налажена работа и в Европе. В 1999 г. была адаптирована программа деятельности общественных организаций в отношении редких заболеваний. Основная цель — улучшить качество жизни для пораженных людей, помощь в получении информации для пациентов и их семей, координация деятельности волонтеров и профессиональных групп поддержки. В 2009 г. Европейская комиссия объединила акты в отношении редких заболеваний и определила данную группу как приоритет в здравоохранении.

RAPSODY (Rare Disease Patient Solidarity Project, Программа единства пациентов с редкими заболеваниями) — объединение, обеспечивающее квалифицированную помощь, получение информации и соединяющее многочисленные общественные организации [14].

RDCRN (The Rare Diseases Clinical Research Network, Сеть клинических исследований редких заболеваний) — сеть, объединяющая 19 консорциумов, ведущих исследования и диагностику 90 редких заболеваний в 97 университетах, и координационные центры по обработке полученных результатов. Данная сеть предоставляет возможность различным исследователям сотрудничать [17].

EURORDIS (The European Organization for Rare Disorders, Европейская организация для редких болезней) — неправительственная ассоциация, объединяющая 585 организаций пациентов с 4000 редких заболеваний из 54 стран, которая осуществляет свою деятельность при активном участии пациентов и их представителей [3].

NORD (The National Organization for Rare Disorders, Национальная организация для редких болезней) имеет сильное влияние на воплощение в жизнь «Акта об орфанных препаратах» [3, 9].

Национальный институт здоровья США способствовал развитию ORDR (The Office of Rare Diseases Research, Ведомство по исследованию редких болезней), учрежденной в 2002 г. в рамках «Акта о редких заболеваниях» («Rare Diseases Act»). ORDR оказывает поддержку исследованиям редких заболеваний и обеспечивает информацией о них [18, 19].

В 2010 г. в Беларуси появилась общественная «Белорусская организация больных мукополисахаридозом и другими редкими генетическими заболеваниями», включающая пациентов с 45 нозологиями. Организация ока-

зывает помощь пациентам с генетическими заболеваниями и их семьям (адрес сайта — <http://www.mpssociety.by>).

### Заключение

Таким образом, орфанные заболевания являются актуальной проблемой современного здравоохранения и общества в целом. Осознание этой проблемы — первый шаг к оказанию помощи пациентам с редкими заболеваниями и их семьям, а также к осуществлению профилактики редкой патологии.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Белоусов, Ю. Б. Болезни-сироты и сиротские лекарства / Ю. Б. Белоусов // Ремедиум. — 2007. — № 9. — С. 8–10.
2. Rare Diseases: understanding this public health priority [Electronic resource] / European Organisation for Rare Diseases, 2005. — Mode of access: [http://archive.eurordis.org/article.php3?id\\_article=918/](http://archive.eurordis.org/article.php3?id_article=918/). — Date of access: 06.06.2013.
3. Gupta, S. Rare diseases: Canada's «research orphans» / S. Gupta // Open Med. — 2012. — № 6(1). — P. 23–27.
4. Апраксина, К. Для российских орфанных пациентов открывается «дорога жизни» / К. Апраксина // Ремедиум. — 2010. — № 8. — С. 49–51.
5. The need for worldwide policy and action plans for rare diseases / J. Forman [et al.] // Acta Paediatrica. — 2012. — № 101. — P. 805–807.
6. Stolk, P. J. Rare essentials: Drugs for rare diseases as essential medicines / P. J. Stolk, M. J. Willems, H. G. Leufkens // Bull. World Health Organ. — 2006. — № 84. — P. 745–751.
7. Why rare diseases are an important medical and social issue / A. Schieppati [et al.] // Lancet. — 2008. — № 371. — P. 2039–2041.
8. Selection of Essential Medicines [Electronic resource] / Ed. R. Laing, A. Mantel-Teeuwisse. — Background paper for the World Medicines Situation. Geneva: WHO Collaborating Centre for Pharmacoeconomics and Pharmaceutical Policy Analysis; 2010. — Mode of access: [www.pharmaceuticalpolicy.nl/Publications/Reports](http://www.pharmaceuticalpolicy.nl/Publications/Reports). — Date of access: 13.07.2013.
9. Clinical research for rare disease: opportunities, challenges, and solutions / C. Robert [et al.] // Mol Genet Metab. — 2009. — № 96 (1). — P. 20–26.
10. Rare Diseases Act of 2002. [Electronic resource] / 107th Congress. Text of H.R. 4013, 2002. — Mode of access: <http://www.govtrack.us/congress/billtext/xpd?bill=h107-4013>. — Date of access 13.07.2013.
11. Translation of rare disease research into orphan drug development: disease matters / H. E. Heemstra [et al.] // Drug Discov Today. — 2009. — № 14. — P. 1166–1173.
12. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs / M. F. Drummond [et al.] // Int J Technol Assess Health Care. — 2007. — № 23. — P. 36–42.
13. Communication on Rare Diseases: Europe's challenges and the proposal for a Council recommendation on a European action in the field of rare diseases. [Electronic resource] / Commission of the European Communities, 2008. — Mode of access: [http://ec.europa.eu/health/ph\\_threats/non\\_com/docs/impact\\_assessment\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/impact_assessment_en.pdf). — Date of access 13.07.2013.
14. Bavisetty, S. Emergence of pediatric rare diseases. Review of present policies and opportunities for improvement / S. Bavisetty, W. W. Grody, S. Yazdani // Rare Diseases. — 2013. — № 1(1). — P. 1–5.
15. Уварова, Ю. Орфанные препараты / Ю. Уварова // Ремедиум. — 2011. — № 10. — С. 29–30.
16. The Orphan Disease Networks / M. Zhang [et al.] // The American Journal of Human Genetics. — 2011. — № 88. — P. 755–766.
17. NIH Centers of Excellence, Rare Diseases Clinical Research Network [Electronic resource] / US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health. Biennial Report of the Director, 2010. — Mode of access: <http://report.nih.gov/biennialreport/ViewSection>. — Date of access 13.07.2013.
18. Research Activities at the National Institutes of Health [Electronic resource] / Office of Rare Diseases. Annual Report on the Rare Diseases, 2006. — Mode of access: <http://rare diseases.info.nih.gov/asp/>. — Date of access 13.07.2013.
19. Szajner, P. Introducing Rare Diseases / P. Szajner, T. Yusufzai // Rare Diseases. — 2013. — № 1. — P. 24735 p.