

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.09.19-33>

Эпидемиология буллезного эпидермолиза в когорте российских пациентов

Коталевская Ю.Ю.^{1,2,3}, Орлова О.С.^{3,4}, Куратова А.А.³, Степанов В.А.²

- 1 – ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт» имени М.Ф. Владимирского» 129110, г. Москва, Россия, ул. Щепкина, д. 61/2
- 2 – Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук 634050, г. Томск, ул. Набережная Ушайки, д. 10
- 3 – Благотворительный фонд «БЭЛА. Дети-бабочки» 105062, г. Москва, Россия, Фурманский переулок, д.3, помещение 1, комната 1
- 4 – ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава Московской области» 115093, г. Москва, Россия, ул. Большая Серпуховская, д.62

Введение. Внимание к редким заболеваниям все больше возрастает, особенно в последнее десятилетие. Вместе с тем, данные о числе пациентов и распространенности редких нозологий определены для единичных заболеваний, что влечет необходимость создания и развития регистров орфанных заболеваний.

Цель: анализ эпидемиологических данных выборки российских пациентов с буллезным эпидермолизом (БЭ) по данным регистра благотворительного фонда «БЭЛА. Дети-бабочки» (Регистр БФ).

Методы. Проведен и представлен анализ половозрастных характеристик выборки с суммирующими данными по федеральным округам, доля выборки с проведенным молекулярно-генетическим исследованием. Представлены сведения о смертности, с указанием типа БЭ и возраста летального исхода пациентов, включенных в Регистр БФ. Рассчитана распространенность БЭ всех типов вместе и каждого в отдельности на 1 млн населения.

Результаты. В статье представлены эпидемиологические и демографические данные 548 пациентов с БЭ из Регистра БФ. Распространенность БЭ в Российской Федерации (РФ) составила 3,77 на 1 млн населения, что значительно ниже, чем в других популяциях. Пациенты с БЭ проживали в 75 регионах РФ и были представлены во всех возрастных группах. Большинство пациентов было детьми младше 18 лет – 76%, по национальности преобладали русские – 56,7%. Распределение по основным типам БЭ оказалось следующим: дистрофический тип БЭ – 59%, простой тип – 30%, пограничный тип – 6%, синдром Киндлера – 2%, неуточненный тип – 3%. Охват молекулярно-генетическими исследованиями составил 86%. Оценивалось наличие паллиативного статуса и статуса-инвалида у пациентов с БЭ, которые зарегистрированы у 9,7% и 55,3% соответственно.

Выводы. Полученные данные позволят корректно планировать диагностические, лечебные, реабилитационные и профилактические мероприятия для каждого федерального округа РФ с учетом локального распространения пациентов с основными типами БЭ и тяжестью их течения. Анализ сведений из регистров пациентов с редкими заболеваниями является эффективным инструментом, необходимым для практического здравоохранения и научных целей.

Ключевые слова: буллезный эпидермолиз, эпидемиология, редкие болезни, генодерматозы

Для цитирования: Коталевская Ю.Ю., Орлова О.С., Куратова А.А., Степанов В.А. Эпидемиология буллезного эпидермолиза в когорте российских пациентов. *Медицинская генетика* 2023; 22(9): 19-33.

Автор для корреспонденции: Коталевская Юлия Юрьевна; **e-mail:** kotalevskaya@mail.ru

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 03.09.2023

Epidemiology of epidermolysis bullosa in a cohort of Russian patients

Kotalevskaya Yu. Yu.^{1,2,3}, Orlova O.S.^{3,4}, Kuratova A.A.³, Stepanov V.A.²

1 – Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»)
61/2 Schepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation

2 – Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences
10, Nab. Ushaiki, Tomsk, 634050, Russian Federation

3 – Charitable Foundation «BELA. Butterfly Children»
3, room I-1, Furmanny lane, Moscow, 105062, Russian Federation

4 – State Research Clinical Institute of Childhood
62, Bolshaya Serpukhovskaya st., Moscow, 115093, Russian Federation

Background. Attention to rare diseases is increasing more and more, especially in the decade. However, data on patient enrollment and prevalence of rare nosology associated with the occurrence and development of orphan disease registries.

Aim: analysis of the epidemiological data of group Russian patients with epidermolysis bullosa (EB) according to the data of the register of the charitable foundation «BELA. Butterfly Children» (BF).

Methods. An analysis of the age and sex characteristics of the patient's group was carried out and presented with summarizing data for federal districts, the number of patients with molecular genetic results. Mortality index is provided, indicating the type of EB and the age of death of patients included in the BF Register. The prevalence of EB of all types together and each with exceptions per 1 million population was calculated.

Results. The article presents epidemiological and demographic data of 548 patients with EB from the BF Register. The prevalence of EB in the RF was 3.77 per 1 million population, which is significantly lower than in other populations. EB patients were represented by all age-related diseases living in 75 regions of the RF, most of which were in children under 18 years of age – 76%. The dominate nationality among patients was Russians – 56.7%. The distribution according to the main EB types was as follows: dystrophic EB – 59%, simplex EB – 30%, junctional EB – 6%, Kindler syndrome – 2%, unspecified EB – 3%. The coverage of molecular genetic studies was 86%. The presence of palliative status and disabled status in patients with EB was assessed, the presence of which was registered in 9.7% and 55.3%, respectively.

Conclusions. The obtain data will make it possible to correctly plan diagnostic, therapeutic, rehabilitation and preventive measures for each federal district of the Russian Federation, taking into account the local distribution of patients with the main types of EB and the severity of their course. The analysis of information from the registers of patients with rare diseases is an effective tool necessary for practical public health and scientific purposes.

Keywords: epidermolysis bullosa, epidemiology, rare diseases, genodermatosis.

For citation: Kotalevskaya Yu.Yu., Orlova O.S., Kuratova A.A., Stepanov V.A. Epidemiology of epidermolysis bullosa in a cohort of Russian patients. *Medicinskaya genetika [Medical genetics]* 2023; 22(9): 19-33. (In Russian).

Corresponding author: Yulia Yu. Kotalevskaya; **e-mail:** kotalevskaya@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Accepted: 03.09.2023

Введение

Регистры редких заболеваний. За последние годы в Российской Федерации (РФ) значительно возросла потребность в регистрах пациентов с различными редкими заболеваниями, в том числе наследственной природы. В широком смысле регистры пациентов являются удобным и доступным инструментом для решения большого количества организационных и исследовательских вопросов [1]. На современном этапе стандартизация и структуризация сведений в области здравоохранения, оценка эффективности и безопасности терапии, решение организационных, фармако-экономических и других задач формируют цели создания ре-

гистров и влекут за собой развитие данного направления [2]. Кроме того, создание и развитие регистров связано с разработкой специфичных методов лечения пациентов с редкими заболеваниями и их быстрым внедрением в клиническую практику.

Опыт европейских стран является демонстрацией востребованности данного инструмента в работе с редкими заболеваниями. По данным отчета ресурса Орфанет в 2021 г. лидерами по количеству регистров редких заболеваний являются Германия и Франция, в которых ведутся 165 и 146 регистров различного уровня соответственно [3].

Следует заметить, что в России первые регистры появились в 70–80-х годах прошлого века, и одним из первых был регистр острого инфаркта миокарда [1]. На данный момент в РФ имеется группа действующих регистров пациентов, функционирующих на различных уровнях организации здравоохранения. Предпосылкой для разработки регистров пациентов на федеральном уровне стала программа лекарственного обеспечения больных с заболеваниями «7 нозологий», лечение которых является высокочрезвычайно затратным [4]. В 2018 году были внесены изменения в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и список расширен до 12 заболеваний [5]. В 2021 году по указу Президента РФ был создан государственный Фонд поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) – «Круг добра». Перечень заболеваний, по которым фонд «Круг добра» обеспечивает дорогостоящими или незарегистрированными в РФ лекарственными препаратами включает в себя 56 нозологий по данным на август 2022 года [6].

Однако существуют также различные негосударственные регистры и реестры, которые организованы либо профессиональными ассоциациями медицинских специалистов, либо некоммерческими организациями, объединяющими пациентов с определенной нозологией [7,8]. В настоящее время, регистры пациентов по нозологиям являются единственным способом получения достаточного объема выборки при редких заболеваниях, необходимой для эпидемиологических и/или клинических исследований [4].

Так, в 2019 году Благотворительный фонд «БЭЛА. Дети-бабочки» (БФ), который занимается всесторонней помощью детям, страдающим генными дерматозами, при финансовой поддержке Фонда президентских грантов начал реализацию проекта по разработке «Регистра генетических и других редких заболеваний» (далее Регистр), одной из целей являлась систематизация сведений о подопечных БФ. В Регистр включены сведения обо всех подопечных БФ. Большая часть подопечных БФ – это пациенты с наследственным заболеванием кожи – буллезным эпидермолизом (БЭ), в Регистр также включены сведения о пациентах с другими редкими заболеваниями кожи.

Буллезный эпидермолиз. БЭ относится к группе редких наследственных нарушений хрупкости кожи, с образованием пузырей на коже и слизистых после незначительной травмы. Патогенные варианты в 16 различных генах приводят к четырем основным типам БЭ – простому (ПБЭ), пограничному (ПоБЭ) и дистрофическому

(ДБЭ) типам и синдрому Киндлера (СК). Типы БЭ подразделяются на 30 клинических подтипов в зависимости от степени тяжести: с легкими, иногда почти незаметными проявлениями, или тяжелыми кожными и внекожными поражениями, а также в зависимости от объема поражения – локализованные или генерализованные [9].

Клинический подтип БЭ и тяжесть течения заболевания определяют риски возникновения осложнений и продолжительность жизни пациентов. При наиболее тяжелых подтипах отмечаются высокая смертность в младенческом или молодом возрасте или ранняя инвалидизация пациента. Такие пациенты требуют высокочрезвычайно затратной симптоматической терапии, лечения мультидисциплинарной командой специалистов, а также принятия мер социальной поддержки. В связи с этим, всестороннее изучение проблемы БЭ является важной задачей здравоохранения, в том числе с целью планирования объемов медико-социальной помощи. Кроме того, важнейшие мировые достижения в разработках радикального лечения этого заболевания требуют внимания к проблеме БЭ со стороны научного сообщества [10].

В данной статье представлено описание выборки пациентов с БЭ из Регистра, анализ основных демографических и эпидемиологических данных.

Методы

Объектом исследования послужили данные из Регистра пациентов, имеющих гражданство РФ, с диагнозом БЭ всех типов. Регистр – медицинская информационная система для учёта и анализа данных о пациентах, имеющих генетические и другие хронические заболевания, в настоящее время специализирующаяся на генных дерматозах. Регистр построен на web-технологиях и предназначен для сбора и анализа унифицированных данных о пациентах. Содержательное наполнение и структурная организация клинических данных были разработаны с учетом экспертных знаний врачей-специалистов, работающих с пациентами с БЭ и другими генными дерматозами, и включают в себя демографические данные, широкий спектр клинических параметров, отражающих основные проявления заболевания и позволяющих наиболее полно охарактеризовать основные типы и подтипы БЭ, тяжесть течения заболевания, возможные осложнения. Также Регистр включает результаты молекулярно-генетических исследований. Работа с персональными данными пациентов проводится в соответствии законом №152-ФЗ о защите персональных данных.

Сбор данных осуществлялся на территории РФ среди пациентов всех возрастных групп, зарегистрированных в БФ с 2011 г. по 01 февраля 2022 г., с клинически установленным диагнозом БЭ. БЭ был диагностирован на основании типичного симптомокомплекса, распознаваемого в раннем детском и взрослом возрасте, а у новорожденных детей — на основании имеющихся ключевых признаков БЭ, например, генерализованные пузыри, участки аплазии кожи, поражение слизистых оболочек и др.

В анализ включали следующие данные: пол, возраст, тип БЭ, этническую принадлежность, наличие социального или паллиативного статуса. Представлен анализ

половозрастных характеристик с суммирующими данными по федеральным округам, охват, проведенным молекулярно-генетическим исследованием. Представлены сведения о смертности, с указанием типа БЭ и возраста летального исхода. Рассчитана распространенность БЭ всех типов вместе и каждого в отдельности на 1 млн населения. Данные о численности населения субъектов РФ были получены на сайте Федеральной службы государственной статистики (Росстат) в разделе «Демография: Численность и состав населения» [11].

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы Excel с использованием элементов описательной статистики.

Результаты

Проанализированы данные из Регистра БФ о пациентах с диагнозом БЭ из 75 субъектов РФ, зарегистрированных с марта 2011 г. по 01 февраля 2022 г.

Распределение пациентов по полу и возрасту

По состоянию на 01 февраля 2022 г в Регистр БФ внесена информация о 548 пациентах с диагнозом БЭ, из них 265 (48,4%) мужчин, 283 (51,6%) женщины (**рис. 1**).

Живых пациентов было зарегистрировано 525 человек, из них до 18 лет — 417 (76%) человек, старше 18 лет — 108 (24%) человек (**рис. 1**). Умерших — 23 пациента (в период 2019–2022 гг.). Минимальный возраст

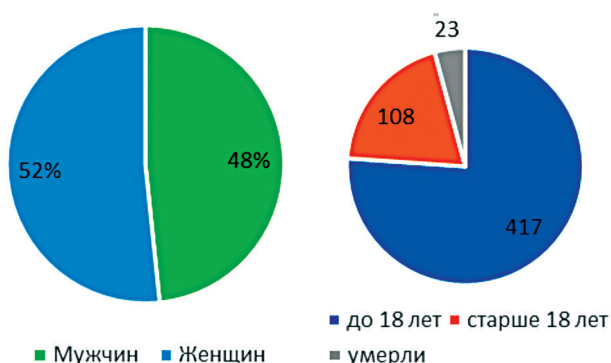


Рис. 1. Распределение пациентов по полу и возрасту.

Fig. 1. Distribution of patients by gender and age.

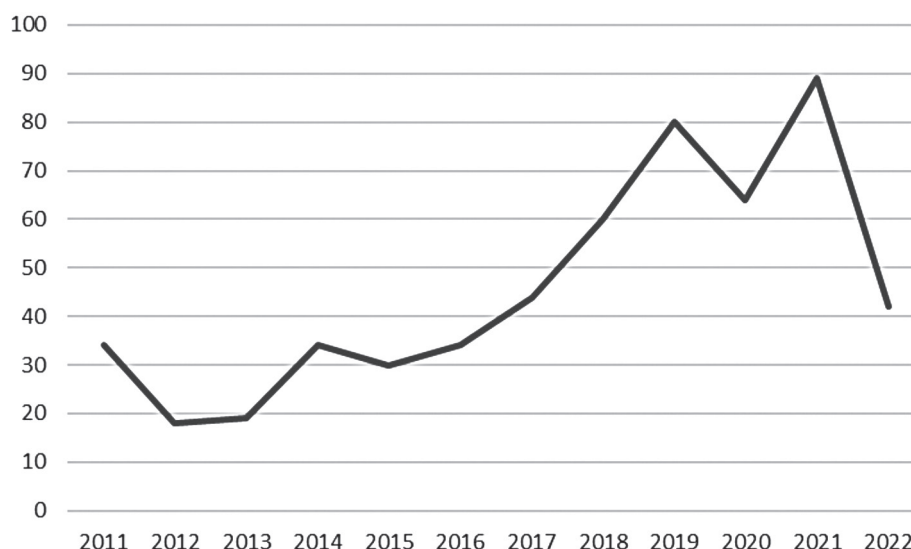


Рис. 2. Динамика регистрации пациентов.

Fig. 2. Dynamics of patient registration.

пациентов составил до 1 месяца жизни, максимальный — 76 лет. Средний возраст — $13,2 \pm 12$ полных лет.

Динамика регистрации пациентов

Динамика регистрации пациентов за период работы БФ по годам варьировала, минимальное количество пациентов зарегистрировано в 2012 году — 18 человек, максимальное количество отмечалось в 2021 г. — 89 человек (рис. 2).

До 2018 г. в БФ регистрировались только пациенты до 18 лет, после 2018 г. — все возрастные группы. Согласно имеющимся данным, с 2018 г. ежегодно отмечается тенденция к росту доли взрослых пациентов, что связано с достижением частью детей возраста 18 лет, регистрацией родителей пациентов-детей с аутосомно-доминантными типами БЭ.

В табл. 1 представлено распределение пациентов с БЭ, проживающих в различных округах РФ. Наибольшее количество пациентов, включая умерших, зарегистрировано в ЦФО, ПФО и СКФО — 127, 99 и 82 соответственно. Пациенты младше 18 лет составили от 70,2 до 89,8% от общего числа, старше 18 лет — от 10,2 до 29,8%.

Суммарно наибольшее количество умерших пациентов всех возрастов с 2019 по 2022 гг. отмечалось в ЮФО, ДВФО и СКФО (по 4 пациента в каждом), при этом в данный период в СФО и ПФО не зарегистрировано летальных случаев среди пациентов старше 18 лет.

В части регионов по данным Регистра не зарегистрировано ни одного пациента с БЭ. К ним относятся 11 регионов: республика Адыгея, Еврейская Автономная Область, Кабардино-Балкарская республика, Камчатский край, Карачаево-Черкесская республика,

республика Карелия, Костромская область, Ненецкий Автономный Округ, Севастополь, республика Тыва, Чукотский Автономный Округ.

Национальный состав

Национальный состав указан у 79,6% пациентов, у 20,4% пациентов нет сведений о национальности. Всего имеется указание на 34 национальности, при этом большинство пациентов относят себя к русским — 313 человек (56,7%) или к представителям других национальностей — 125 человек (22,8%). Распределение по национальному составу представлено в табл. 2.

Распределение пациентов по типам БЭ

При регистрации в БФ каждый пациент предоставляет медицинский документ, подтверждающий его диагноз. Нами проанализированы сведения о клинических диагнозах, с которыми пациенты первично регистрируются в БФ, эти сведения отражают информацию о типах БЭ, с которыми они наблюдаются и состоят на учете по месту жительства.

При анализе имеющихся сведений 271 пациент (49,5%) не имел уточненного типа БЭ, диагноз был указан как врожденный БЭ (ВБЭ); 131 пациент имел диагноз ПБЭ, 143 пациента — ДБЭ, 3 пациента — ПоБЭ.

На момент анализа данных Регистра у большинства пациентов диагнозы были уточнены до основных типов БЭ. Диагностика проводилась различными методами, используемыми в клинической практике, или их совокупностью, так как в течение работы БФ большинство пациентов были тщательно обследованы в медицинских учреждениях регионального и федерального уровней.

Таблица 1. Распределение пациентов, представленных в Регистре, по месту жительства.

Table 1. Distribution of patients represented in the Register by place of residence.

Регион РФ	Всего	Количество детей	Количество взрослых	Количество умерших (дет/взр)
Центральный федеральный округ (ЦФО)	127	90 (72%)	35 (28%)	1/1
Южный федеральный округ (ЮФО)	53	36 (73,5%)	13 (27,5%)	2/2
Северо-Западный федеральный округ (СЗФО)	62	46 (74,2%)	14 (25,8%)	1/1
Дальне-Восточный федеральный округ (ДВФО)	44	28 (70,2%)	12 (29,8%)	3/1
Сибирский федеральный округ (СФО)	43	29 (70,8%)	12 (29,2%)	2/0
Уральский федеральный округ (УФО)	38	30 (83,3%)	6 (16,7%)	1/1
Приволжский федеральный округ (ПФО)	99	73 (78,5%)	23 (21,5%)	3/0
Северо-Кавказский федеральный округ (СКФО)	82	70 (89,8%)	8 (10,2%)	2/2
ИТОГО	548	402	123	15/8

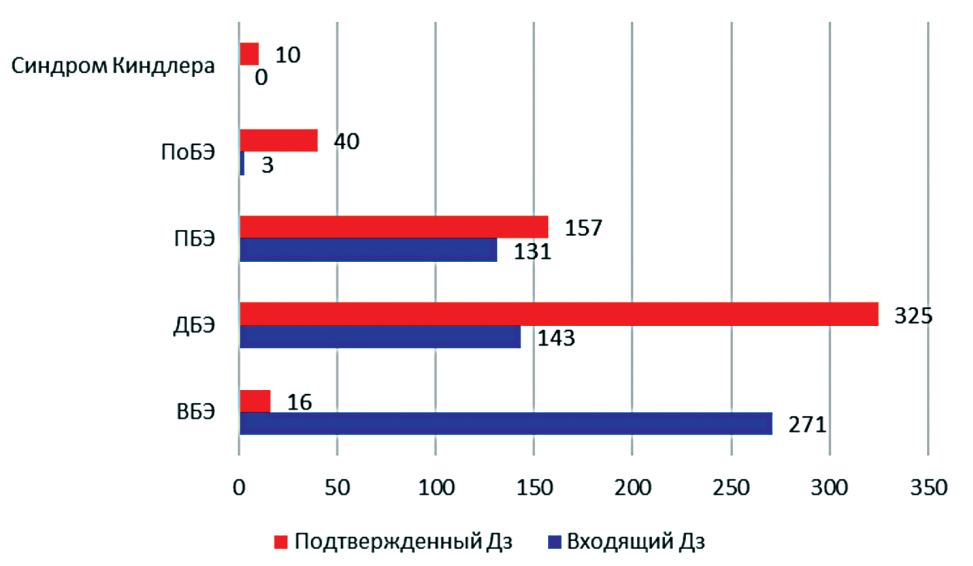


Рис. 3. Сравнение входящего диагноза при регистрации и подтвержденного диагнозов.

Fig. 3. Comparison of incoming diagnosis at enrollment and confirmed diagnosis.

Таблица 2. Национальный состав пациентов в Регистре.

Table 2. National structure of patients in the Registry.

Национальность	Количество пациентов	Национальность	Количество пациентов
Аварец	28	Мариец	1
Азербайджанец	3	Мордва	2
Алтаец	1	Нанаец	1
Армянин	3	Немец	1
Афганец	1	Непалец	1
Башкир	1	Русский	313
Белорус	2	Табасаран	1
Болгарин	1	Таджик	3
Бурят	1	Талыш	1
Даргинец	20	Татарин	14
Ингуш	1	Украинец	2
Казах	2	Цыган	1
Калмык	1	Чеченец	8
Киргиз	1	Чуваш	3
Кумык	4	Эстонец	1
Лак	2	Якут	2
Лезгин	10	Нет данных	110
Македонец	1		
Всего	548		

Изменения во всех группах диагнозов представлены на **рис. 3**.

Предсказуемо, что количество пациентов с диагнозом ВБЭ должно со временем стремиться к нулевым значениям, и пациенты из этой группы перераспределяются в конкретный тип БЭ. Однако остается часть пациентов, которые еще не имеют установленного типа БЭ по разным причинам, и их доля составила 3% от всей выборки. Максимальное количество подопечных БФ имеет диагноз ДБЭ, несмотря на большую распространенность ПБЭ согласно эпидемиологическим данным [12]. Обращает на себя внимание, что при регистрации ни у одного пациента не был установлен диагноз синдрома Киндлера, который впоследствии был идентифицирован у 10 пациентов. Вероятно, это связано с трудностями клинической диагностики данного типа БЭ, особенно в детском

возрасте. У ряда пациентов оказался неверно клинически определен тип БЭ, что чаще всего объясняется недостаточной информированностью медицинского персонала о современной классификации заболевания.

В **табл. 3** представлены данные по уточненным типам БЭ без учета умерших пациентов по федеральным округам (ФО), которые разделены на группы по возрастному (до 18 лет и старше) и географическому признакам. Все пациенты распределились следующим образом: ДБЭ – 311 (59%) пациентов, ПБЭ – 157 (30%), ПоБЭ – 31 (6%), СК – 10 (2%), ВБЭ – 16 (3%).

Представленные данные демонстрируют преобладание пациентов с ДБЭ среди всех типов, наибольшее количество пациентов младше 18 лет проживает в ЦФО, а старше 18 лет – в ПФО (**рис. 4, 5**). Такое пре-

Таблица 3. Структура типов БЭ в возрастных группах по ФО

Table 3. Structure of EB types in age groups by Federal District

ФО	ВБЭ	ДБЭ	ПБЭ	ПоБЭ	СК	ВБЭ	ДБЭ	ПБЭ	ПоБЭ	СК
	До 18 лет					Старше 18 лет				
ЦФО	6	54	26	4	0	1	17	13	2	2
ЮФО	2	15	18	0	1	1	4	4	3	1
СЗФО	1	27	15	2	1	0	8	6	0	0
ДВФО	0	15	11	2	0	1	7	4	0	0
СФО	1	21	7	0	0	0	11	0	1	0
УФО	0	21	8	1	0	0	4	1	1	0
ПФО	2	40	25	6	0	0	18	4	1	0
СКФО	1	44	14	6	5	0	5	1	2	0
ВСЕГО	13	237	124	21	7	3	74	33	10	3

Таблица 4. Охват молекулярно-генетическими исследованиями пациентов с БЭ по ФО

Table 4. Coverage of molecular genetic studies of patients with EB in Federal District

ФО	До 18 лет в %	Старше 18 лет в %	Умершие в %
ЦФО	88,9	80,0	100
ЮФО	94,4	92,3	100
СЗФО	91,3	71,4	50
ДВФО	92,9	75,0	50
СФО	86,2	91,7	50
УФО	83,3	66,7	50
ПФО	90,4	87,0	100
СКФО	82,9	87,5	25
ВСЕГО	88,6	82,1	65,2

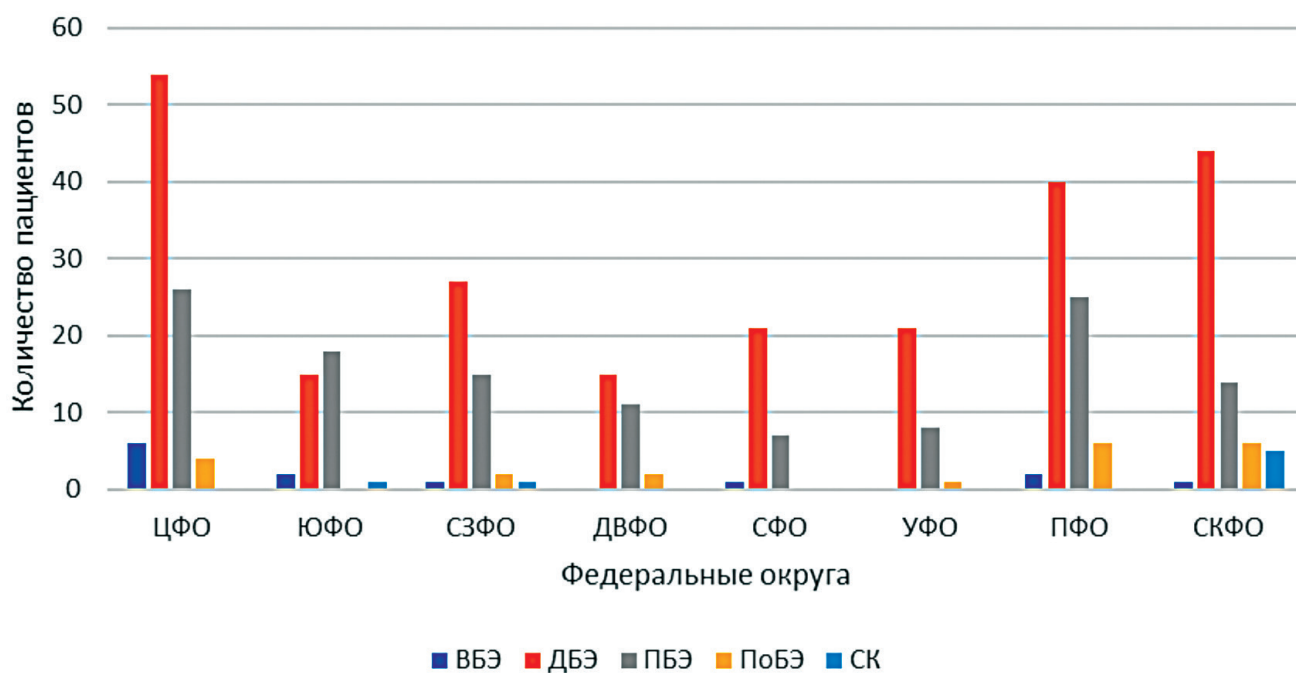


Рис. 4. Распределение пациентов до 18 лет по ФО

Fig. 4. Distribution of patients under 18 years of age by Federal District

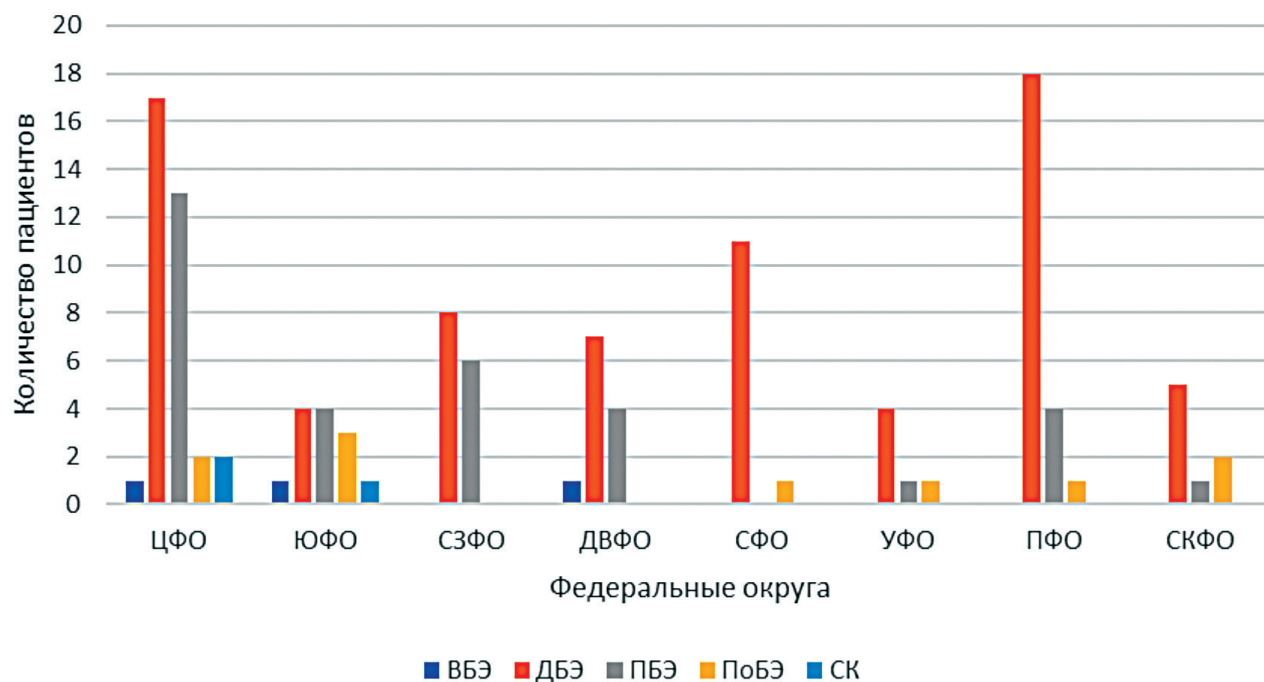


Рис. 5. Распределение пациентов старше 18 лет по ФО

Fig. 5. Distribution of patients over 18 years of age by Federal District

обладание пациентов с ДБЭ в обеих возрастных группах, вероятнее всего, связано с более тяжелым клиническим течением этого типа БЭ и большей потребностью в медицинской помощи и социальной поддержке в любом возрасте, что отражается на активной регистрации пациентов с ДБЭ в БФ и приводит к заметному численному перевесу, особенно в возрастной группе младше 18 лет.

Молекулярно-генетические исследования

По состоянию на 01 февраля 2022 г. молекулярно-генетическое исследование было проведено 472 пациентам, что составило 86,1% от общего числа, в группе до 18 лет – 88,6% пациентам, старше 18 лет – 82,1%, среди умерших пациентов – 65,2% (табл. 4, рис. 6). В табл. 4 представлены суммарные данные по ФО. Максимальный охват проведенными исследованиями отмечался в ЮФО и составил 94,4% и 92,3% среди пациентов до 18 и старше 18 лет соответственно. Минимальный охват отмечался у пациентов старше 18 лет в УФО и составил 66,7%, среди пациентов младше 18 лет в СКФО – 82,9%.

Инвалидность (живых 525 пациентов с БЭ)

В Регистре зафиксирована информация об обращении или не обращении пациентов за медико-социальной экспертизой (МСЭ) для оформления статуса «инвалид», всего таких пациентов было 55,3%, из них 15,8% пациентов не обращались за МСЭ.

Среди лиц до 18 лет, обращавшихся за МСЭ, 35% пациентам со всеми типами БЭ присвоен статус «ребенок-инвалид», 3% отказано в установлении статуса инвалида, 8% пациентов до 18 лет не обращались за МСЭ. От 54% пациентов нет сведений о наличии или отсутствии статуса инвалида (рис. 7).

Распределение по типам БЭ детей со статусом «ребенок-инвалид» представлено на рис. 8. Преобладающее количество пациентов имеет диагноз: ДБЭ – 101 ребенок.

Среди пациентов старше 18 лет 49% пациентов со всеми типами БЭ имеют 1,2 или 3 группу инвалидности: 1 группа – 23,3%, 2 группа – 23,3%, 3 – 53,3%. При обращении за МСЭ 4% пациентам было отказано в статусе инвалида, 14% не обращались в МСЭ, по 33% пациентам данных нет (рис. 9).

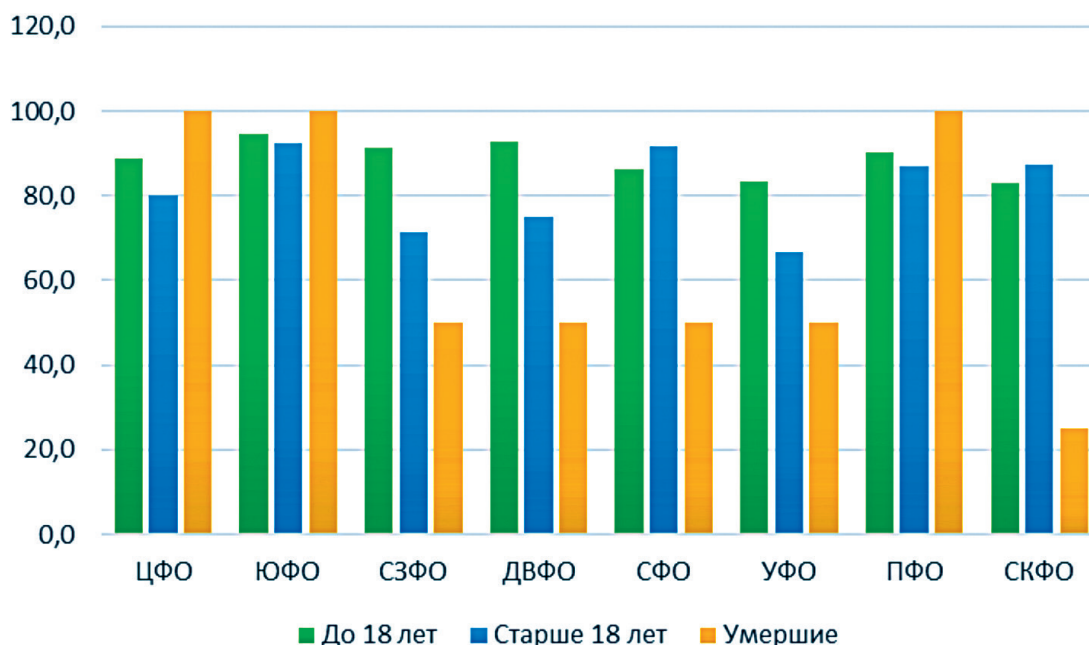


Рис. 6. Охват молекулярно-генетическими исследованиями

Fig. 6. Coverage of molecular genetic studies

Распределение по типам БЭ пациентов старше 18 лет представлено на **рис. 10**. Большинство пациентов, также как и среди детей, имеет диагноз ДБЭ — 45 пациентов, также среди взрослых пациентов с инвалидностью есть 2 больных с неуточненным типом БЭ.

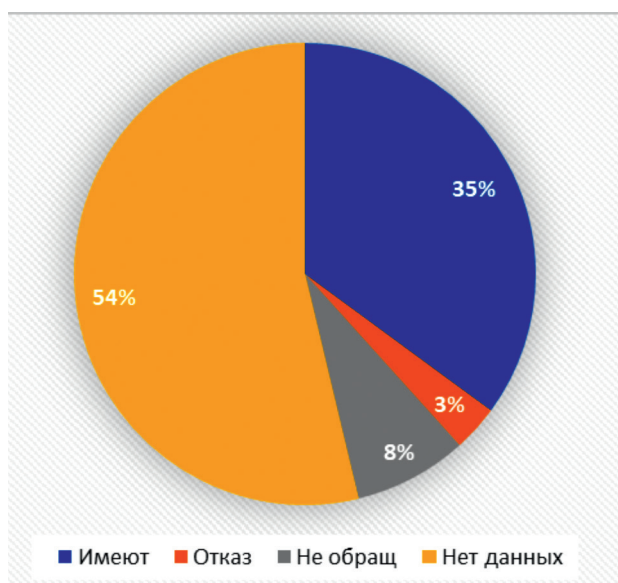


Рис. 7. Инвалидность у пациентов до 18 лет (%)
Fig. 7. Disability in patients under 18 years of age (%)

Паллиативный статус

БЭ является инвалидизирующим заболеванием при среднем и тяжелом течении, и многие пациенты нуждаются в паллиативной помощи. По данным Регистра из 525 пациентов паллиативный статус есть только у 9,7% пациентов, 100% которых имеют диагноз ДБЭ, у 0,4% пациентов известно, что паллиативного статуса нет, это также пациенты с ДБЭ. По 89,9 % пациентам нет сведений.

Смертность

В Регистре представлены данные по 23 умершим пациентам в период с 2019 по 2022 гг., средний возраст составил $13,7 \pm 11,02$ лет. В данной когорте 15 пациентов были в возрасте до 18 лет. Доля детей до 1 года — 60%, в данной возрастной группе пациентам был установлен диагноз ПоБЭ, генерализованный подтип. Продолжительность жизни варьировала от 2 до 10 месяцев, средний возраст — 5,2 месяца. Доля пациентов старше года составила 40%, возраст больных от 1,5 до 14 лет, всем был установлен диагноз ДБЭ. На **рис. 11** представлено распределение умерших пациентов с БЭ по ФО.

В Регистре имеются сведения о 8 умерших пациентах старше 18 лет, средний возраст, которых составил $21,9 \pm 13,1$ лет, всем пациентам был установлен диагноз ДБЭ. На **рис. 12** представлено распределение по ФО.

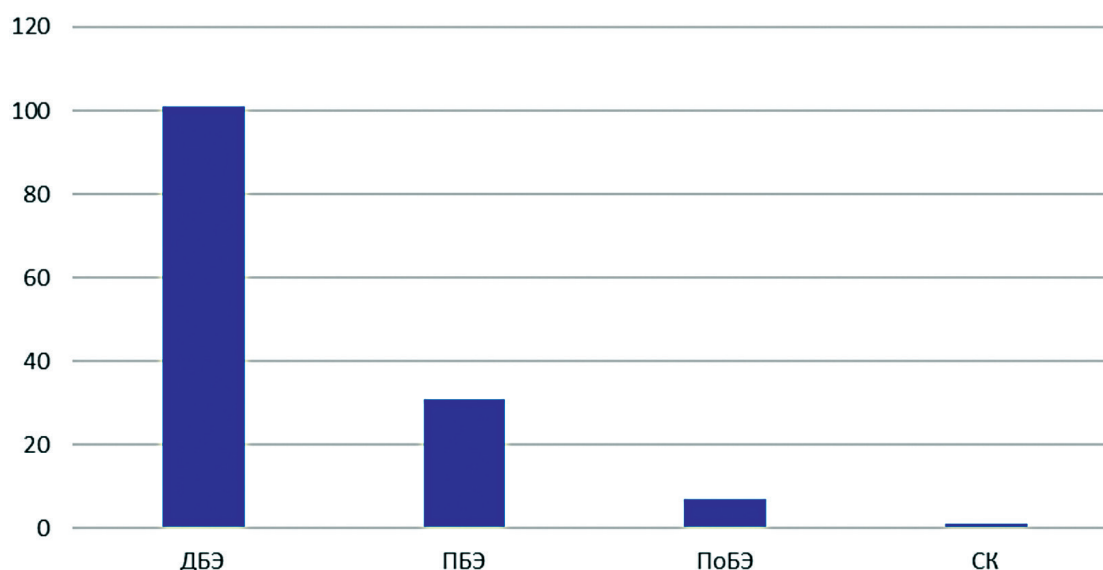


Рис. 8. Количество пациентов до 18 лет со статусом ребенок-инвалид
Fig. 8. Number of patients under 18 years of age with the status of a disabled child

Распространенность

Общая распространенность всех типов БЭ, по данным Регистра, составляет 3,77 на 1 млн населения. Распространенность основных типов БЭ составила: ПБЭ – 1,08 на 1 млн населения, ПоБЭ – 0,21 на 1 млн населения, ДБЭ – 2,14 на 1 млн населения и СК – 0,07 на 1 млн населения. Неуточненные типы БЭ – 0,11 на 1 млн населения.

Ограничения исследования

По результатам медико-генетического консультирования семей подопечных БФ получена информация об обширных родословных пациентов с ПБЭ, ДБЭ, многие больные из которых не являются подопечными БФ и не учтены в данном исследовании. Легкая степень тяжести заболевания во многом определяет низкую потребность или ее отсутствие в обращении за медицинской помощью и помощью благотворительных организаций, что искажает истинную распространенность БЭ в РФ.

Обсуждение

В настоящем исследовании получены данные, отражающие основные эпидемиологические и демографические характеристики БЭ в РФ.

Надежные эпидемиологические данные, основанные на хорошо охарактеризованных когортах пациентов, важны для редких заболеваний, таких как БЭ. Они имеют прикладное значение для здравоохранения, давая представление о потребностях

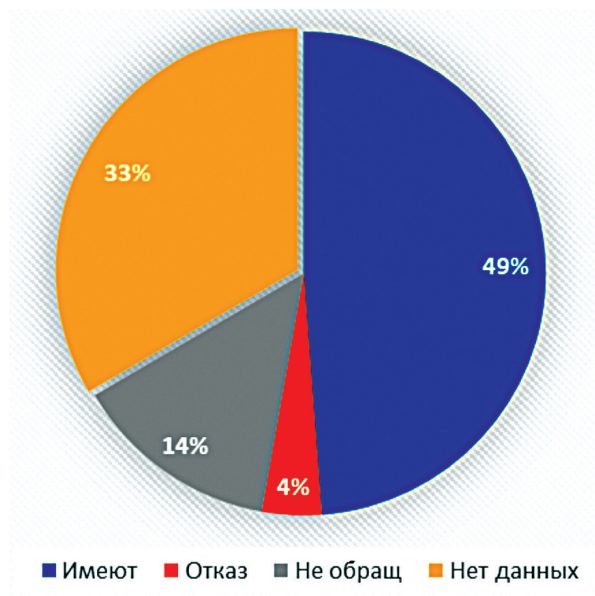


Рис. 9. Инвалидность у пациентов старше 18 лет (%)

Fig. 9. Disability in patients over 18 years of age (% of patients)

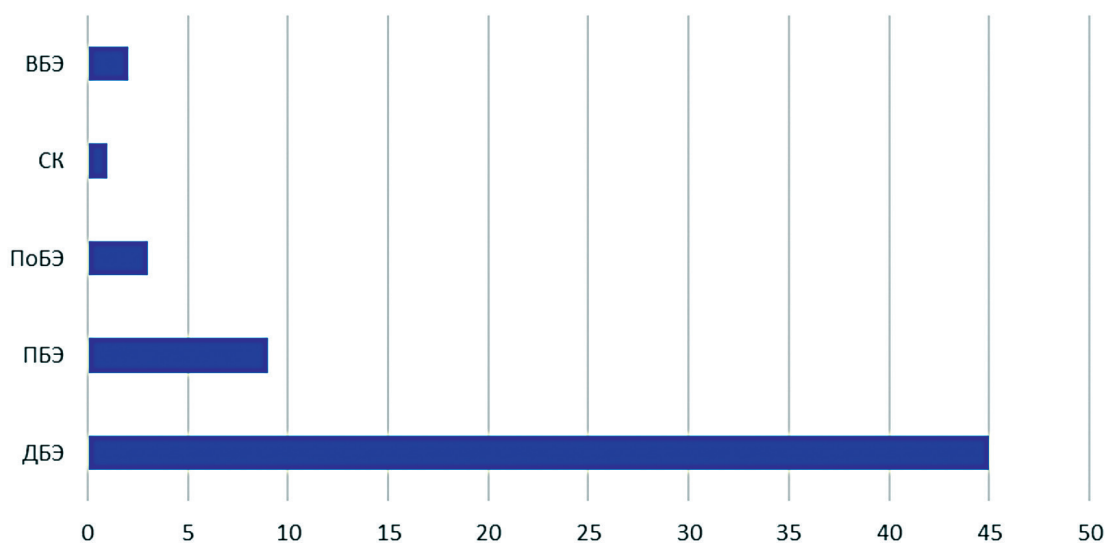
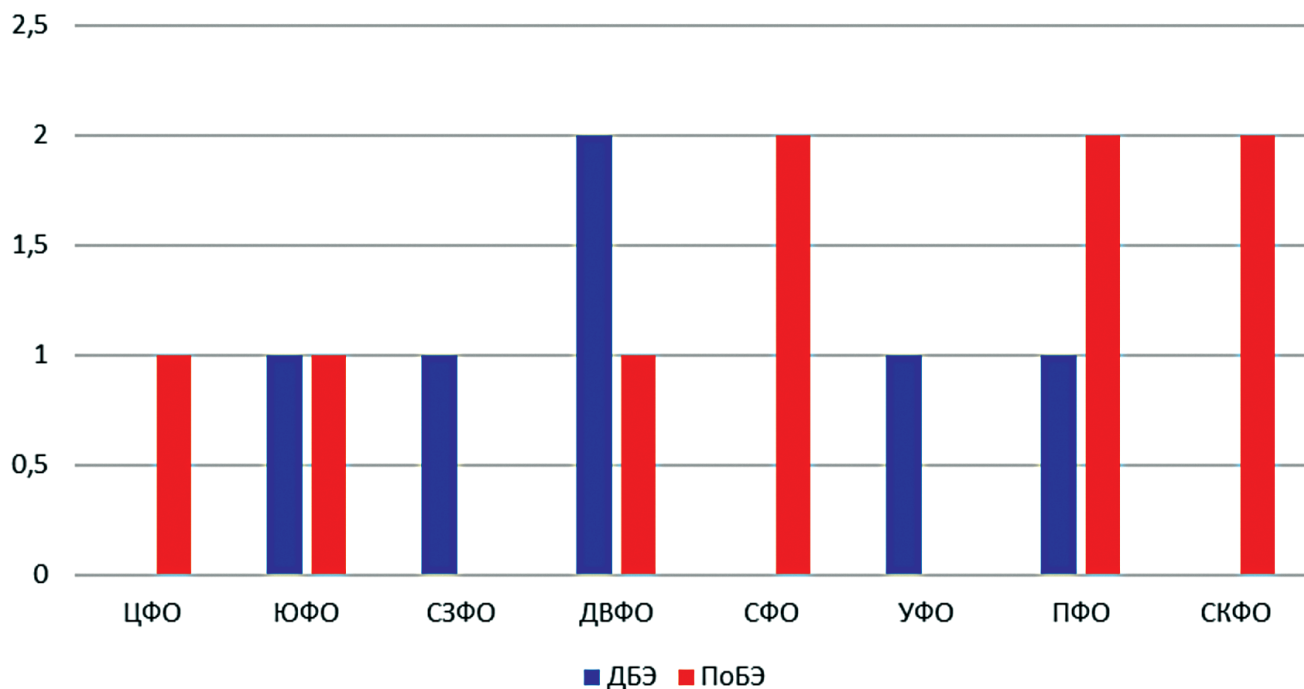
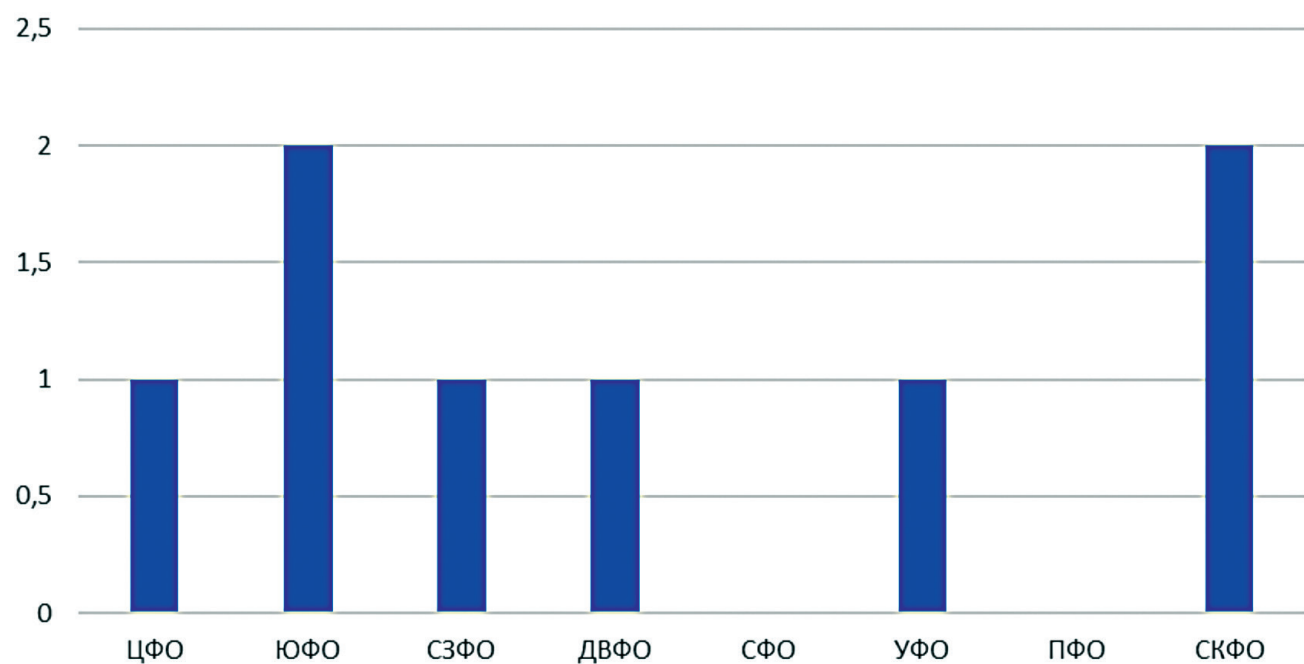


Рис. 10. Распределение пациентов старше 18 лет, имеющих инвалидность

Fig. 10. Distribution of patients over 18 years of age with disabilities

**Рис. 11.** Распределение по ФО пациентов, умерших до 18 лет**Fig. 11.** Distribution of patients who died before 18 years of age by Federal District**Рис. 12.** Распределение по ФО пациентов, умерших после 18 лет**Fig. 12.** Distribution of patients who died after 18 years of age by Federal District

в медицинской помощи, объеме ее финансирования в конкретной стране, позволяют выявлять эпидемиологические тенденции, помогают в разработке консенсусных решений и рекомендаций со стороны врачебного сообщества. Кроме того, эти данные имеют ключевое значение в развитии научных разработок, патогенетической терапии и проведении клинических исследований [13].

Согласно мировым данным, БЭ относится к редким заболеваниям, распространенность которого в РФ достоверно не изучена, частота встречаемости различных типов не определена, хотя имеются отдельные сообщения об эпидемиологии БЭ в РФ и в отдельных регионах [14–16].

Полученная нами распространенность всех типов БЭ в РФ оценивается как 3,77 на 1 млн населения, и она очевидно отличается от опубликованных данных в других странах. Так, показатели распространенности в США, Европейских странах, странах Ближнего Востока, Австралии колеблются от 4 до 54 на 1 млн населения [17–20]. Подобная вариабельность может быть объяснена факторами, влияющими на регистрацию случаев, например, связанными с системой здравоохранения,

где важное значение имеют диагностические возможности, осведомленность специалистов, наличие центров экспертизы по БЭ, или демографически и культурными особенностями [21].

Результаты настоящего анализа соотносятся с подобными, ранее опубликованными в РФ, исследованиями. В табл. 5 представлено сравнение ряда параметров с серией публикаций Кубанова А.А. с соавт. [14,15,22]. Отличительной особенностью является большее количество пациентов в настоящем исследовании по сравнению с ранее проведенными, а также больший географический охват – 75 регионов РФ. Кроме того, очевидно различие в распределении по типам БЭ. На наш взгляд, это объясняется иным подходом к регистрации и учету клинических сведений о пациентах, включенных в Регистр БФ. Так, регулярное наблюдение за больными, проведение мониторинга клинических параметров и анализ данных обследований в большинстве случаев позволяют достоверно идентифицировать тип БЭ и формируют экспертный подход к диагностике со стороны врачей-консультантов БФ.

Полученные нами данные также соотносятся с эпидемиологическим исследованием, проведен-

Таблица 5. Сравнительные данные клинико-эпидемиологических показателей

Table 5. Comparative data of clinical and epidemiological indicators

Показатели	2014 г [14]	2016 г [15]	2021г [22]	Настоящее исследование
Количество пациентов	438	417	452	548 (525 живых)
Мужчин	242 (52%)	52%	237 (52%)	265 (48,4%)
Женщин	211 (48%)	48%	215 (48%)	283 (51,6%)
Возрастной диапазон	0–66 лет	0–79 лет	Средний возраст 16,5±13,8 года	0–76 лет
Дети	264 человек (60,3%)	н/д (62%)	292 (65%)	417 (76%)
Взрослые	175 (40%)	н/д	160 (35%)	108 (24%)
Количество регионов	70	60	68	75
ДБЭ	50 (11,4%)	101 (24,2%)	дети 97 (33%) взрослые 50 (31%)	325 (59,3%)
ПБЭ	86 (19,6%)	200 (48%)	дети 162 (55%) взрослые 69 (43%)	157 (28,6%)
ПоБЭ	3 (0,68%)	3 (0,7%)	нет данных	40 (7,3%)
СК	0	0	нет данных	10 (1,8%)
ВБЭ (неуточнен, др, не указан)	299 (69%)	113 (27,1%)	дети 33 (12%) взрослые 41 (26%)	16 (3%)
Инвалидность да/нет	нет данных	57,8%/16,4%	54%/35% (все) Да – 61% (дети) и 43% (взрослые)	34,5%/20,8% (дети) 48,8%/22,1% (взрослые)
Распространенность	3,6 на 1 млн населения	3,9 на 1 млн населения	нет данных	3,77 на 1 млн населения

ном с 2013 по 2017 гг. на территории Москвы, в котором был зарегистрирован 51 пациент с БЭ, большая часть пациентов были лица мужского пола – 62,8%. Возраст пациентов составлял от 0 до 27 лет, преобладающей группой были дети в возрасте до 18 лет – 66,7%, взрослые в возрасте старше 18 лет составили 33,3%. Также было продемонстрировано, что показатель распространенности БЭ составил 0,4 случая на 100 тыс. населения (в перерасчете авторов – 4 пациента на 1 млн. населения) [17].

Таким образом, проведенное исследование показало, что ведение Регистра является важным и эффективным инструментом анализа эпидемиологических, демографических, клинических данных когорты пациентов с БЭ, как и других редких заболеваний, которые могут быть использованы для практических и исследовательских целей.

Заключение

Благодаря информатизации в сфере учета и анализа медицинских данных ведение Регистра пациентов с БЭ является показательным примером эффективного практического применения данного инструмента для анализа различных показателей и позволяет ставить дальнейшие задачи по расширению аналитических возможностей данных пациентов из реальной клинической практики.

Литература

1. Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., и др. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013; 12(1): 4-9. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2013-1-4-9>
2. *Pharmacoepidemiology* / ed. Strom B.L., Kimmel S.E., Hennessy S. Wiley-Blackwell, 2012.- 953 p. DOI:10.1002/9781119959946
3. Gliklich R.E., Dreyer N.A., Leavy M.B., editors. *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide* [Internet]. 3rd ed. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 Apr. Report No.: 13(14)-EHC111
4. <http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Registries.pdf> [Electronic resource].
5. Витковская И.П., Печатникова Н.Л., Уткин С.А., и др. Регистры редких (орфанных) заболеваний. Алгоритм предоставления сведений о пациенте с редким (орфанным) заболеванием в региональный сегмент федерального регистра. Методические рекомендации № 58. Москва: Департамент здравоохранения города Москвы. 2017.- 52 с.
6. <https://фондкруглобра.рф/перечни/перечень-заболеваний/> [Electronic resource].
7. <https://mukoviscidov.org/mukovistsidoz-v-rossii.html> [Electronic resource].
8. Мухина А. А., Кузьменко Н.Б., Родина Ю.А., и др. Эпидемиология первичных иммунодефицитов в Российской Федерации.

9. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2020-07-01;99(2):16-32. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-2-16-32>
10. Mariath L.M. et al. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *An Bras Dermatol*. Elsevier, 2020; 95(5): 551–569.
11. Буллезный эпидермолиз: руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Мурашкина, Л.С. Намазовой-Барановой. Москва: ПедиатрЪ, 2019. 443 с.
12. <https://rosstat.gov.ru> [Electronic resource].
13. Petrof G. et al. The epidemiology of epidermolysis bullosa in England and Wales: data from the national epidermolysis bullosa database. *British Journal of Dermatology*. 2022; 186(5): 843–848.
14. Kodra Y., Posada de la Paz M., Coi A., et al. Data Quality in Rare Diseases Registries. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1031:149-164. doi: 10.1007/978-3-319-67144-4_8
15. Кубанов А.А., Альбанова В.И., Карамова А.Э., и др. Распространенность врожденного буллезного эпидермолиза у населения Российской Федерации. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015; 91(3):21-30. doi: 10.25208/0042-4609-2015-91-3-21-30
16. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Чикин В.В., и др. Эпидемиология и состояние оказания медицинской помощи больным врожденным буллезным эпидермолизом в Российской Федерации. *Вестник РАМН*. 2018;73(6):420–430. doi: 10.15690/vramn980
17. Потекаев Н.Н., Жукова О.В., Поршина О.В., Часова Г.К. Клинико-эпидемиологические особенности врожденного буллезного эпидермолиза в Москве. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017;16(6):83-89.
18. Has C. et al. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa in Germany. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2023; 37(2): 402–410.
19. Nanda A. et al. Clinical subtypes and molecular basis of epidermolysis bullosa in Kuwait. *Int J Dermatol*. 2018; 57(9): 1058–1067.
20. Bruckner-Tuderman L. Epidemiology of rare diseases is important. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2021; 35(4): 783–784.
21. Eichstadt S. et al. From Clinical Phenotype to Genotypic Modelling: Incidence and Prevalence of Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa (RDEB). *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019; 12: 933–942.
22. Baardman R., Bolling M.C. The importance of accurate epidemiological data of epidermolysis bullosa. *British Journal of Dermatology*. 2022; 186(5): 765–766.
23. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Богданова Е.В., Чикин В.В. Медико-социальные аспекты врожденного буллезного эпидермолиза в Российской Федерации. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2021;(2):44-50.

References

1. Boytsov S.A., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., et al. Registry v kardiologii. Osnovnyye pravila provedeniya i real'nyye vozmozhnosti [Registers in cardiology: their principles, rules, and real-word potential]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2013;12(1):4-9. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2013-1-4-9>
2. *Pharmacoepidemiology* / ed. Strom B.L., Kimmel S.E., Hennessy S. Wiley-Blackwell, 2012.- 953 p. DOI:10.1002/9781119959946
3. Gliklich R.E., Dreyer N.A., Leavy M.B., editors. *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide* [Internet]. 3rd ed. Rock-

- ville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 Apr. Report No.: 13(14)-EHC111
4. <http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Registries.pdf> [Electronic resource].
5. Vitkovskaya I.P., Pechatnikova N.L., Utkin S.A., et al. Registry redkikh (orfannykh) zabolevaniy. Algoritm predostavleniya svedeniy o patsiyente s redkim (orfannym) zabolevaniyem v regional'nyy segment federal'nogo registra. Metodicheskiye rekomendatsii № 58. Moskva: Departament zdravookhraneniya goroda Moskvy [Registers of rare (orphan) diseases. An algorithm for providing information about a patient with a rare (orphan) disease to the regional segment of the federal register. Methodological recommendations No. 58. Moscow: Moscow Department of Health]. 2017. — 52 c. (In Russ)
6. Foundation «Circle of Good» <https://фондкругдобра.рф/перечни/перечень-заболеваний/> [Electronic resource].
7. <https://mukoviscidoz.org/mukovistsidoz-v-rossii.html> [Electronic resource].
8. Mukhina A.A., Kuzmenko N.B., Rodina Yu.A. Epidemiologiya pervichnykh immunodefitsitov v Rossiyskoy Federatsii. Pediatriya [Epidemiology of primary immunodeficiencies in the Russian Federation]. Zhurnal im. G.N. Speranskogo [Pediatria n.a. G.N. Speransky]. 2020; 99 (2): 16–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-2-16-32>
9. Mariath L.M. et al. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. An Bras Dermatol. Elsevier, 2020; 95(5): 551–569.
10. Bulleznyy epidermoliz: rukovodstvo dlya vrachey pod red. N. N. Murashkina, L. S. Namazovoy-Baranovoy [Epidermolysis bullosa: a guide for doctors, ed. N. N. Murashkina, L. S. Namazova-Baranova]. — Moscow: Pediatr, 2019. — 443p. (In Russ.)
11. <https://rosstat.gov.ru> [Electronic resource].
12. Petrof G. et al. The epidemiology of epidermolysis bullosa in England and Wales: data from the national epidermolysis bullosa database. British Journal of Dermatology. 2022; 186(5): 843–848.
13. Kodra Y., Posada de la Paz M., Coi A., et al. Data Quality in Rare Diseases Registries. Adv Exp Med Biol. 2017;1031:149–164. doi: 10.1007/978-3-319-67144-4_8
14. Kubanov A.A., Albanova V.I., Karamova A.E., et al. Rasprostranennost' vrozhdennogo bulleznogo epidermoliza u naseleniya Rossiyskoy Federatsii [Prevalence of hereditary epidermolysis bullosa in the Russian Federation]. Vestnik dermatologii i venerologii [Bulletin of dermatology and venereology]. 2015; 91(3): 21–30. (In Russ.) doi: 10.25208/0042-4609-2015-91-3-21-30
15. Kubanov A.A., Karamova A.E., Chikin V.V., et al. Epidemiologiya i sostoyaniye okazaniya meditsinskoy pomoshchi bol'nym vrozhdennym bulleznym epidermolizom v Rossiyskoy Federatsii [Epidemiology and Providing of Healthcare for Patients with Inherited Epidermolysis Bullosa in the Russian Federation]. Vestnik RAMN [Annals of the Russian Academy of Medical Sciences]. 2018;73(6):420–430. (In Russ.) doi: 10.15690/vramn980
16. Potekaev N.N., Zhukova O.V., Porshina O.V., Chasova G.K. Kliniko-epidemiologicheskiye osobennosti vrozhdennogo bulleznogo epidermoliza v Moskve [Clinical and epidemiological features of the congenital epidermolysis bullosa in Moscow]. Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya [Clinical dermatology and venereology]. 2017;16(6):83–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201716683-89>
17. Has C. et al. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa in Germany. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2023; 37(2): 402–410.
18. Nanda A. et al. Clinical subtypes and molecular basis of epidermolysis bullosa in Kuwait. Int J Dermatol. 2018; 57(9): 1058–1067.
19. Bruckner-Tuderman L. Epidemiology of rare diseases is important. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2021; 35(4): 783–784.
20. Eichstadt S. et al. From Clinical Phenotype to Genotypic Modelling: Incidence and Prevalence of Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa (RDEB). Clin Cosmet Investig Dermatol. 2019; 12: 933–942.
21. Baardman R., Bolling M.C. The importance of accurate epidemiological data of epidermolysis bullosa. British Journal of Dermatology. 2022; 186(5): 765–766.
22. Kubanov AA, Karamova AE, Bogdanova EV, Chikin VV. Mediko-sotsial'nyye aspekty vrozhdennogo bulleznogo epidermoliza v Rossiyskoy Federatsii [Medical and social aspects of congenital epidermolysis bullosa in the Russian Federation]. Meditsinskiye tekhnologii. Otsenka i vybor [Medical Technologies. Assessment and Choice] 2021;(2):44–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/medtech20214302144>