

Клинико-экономическое обоснование скрининга на мукополисахаридоз I типа у детей групп риска

Крысанов И. С.^{1,2}, Крысанова В. С.^{1,3,4}, Ермакова В. Ю.^{1,2,3}

¹ — Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Москва, Россия

² — ООО «Институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики», Москва, Россия

³ — ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁴ — ГБУ МО «Научно-практический центр клинико-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», Красногорск, Россия

Аннотация. Введение. Мукополисахаридоз I типа (МПС I типа) характеризуется значительной клинической гетерогенностью в отсутствии специфических симптомов, что обуславливает трудности его своевременной диагностики. Углубленный скрининг на МПС I типа у детей направлен на раннее выявление и своевременное назначение жизнесающей ферментзаместительной терапии. Целью настоящего исследования была клинико-экономическая оценка целесообразности скрининга на МПС I типа у детей групп риска. Материалы и методы. Разработана модель для оценки социально-экономического бремени МПС I типа с расчётом затрат на лечение как диагностированных, так и недиагностированных пациентов из групп риска (гепатомегалия и спленомегалия, юношеский [ювенильный] артрит, грыжа паховая и пупочная, кифоз (кифосколиоз), остеохондродисплазия с дефектами роста трубчатых костей и позвоночника) с учётом популяции по каждой группе. Определены с позиции «Общество»: прямые медицинские (затраты на фармакотерапию, амбулаторное наблюдение, плановое стационарное лечение, лечение осложнений в круглосуточном/дневном стационаре, трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток; прямые немедицинские (выплаты пособий по инвалидности); не прямые (расходы, связанные со снижением или утратой трудоспособности одного из родителей по уходу за ребенком-инвалидом). Результаты. Средневзвешенные затраты на 1 диагностированного пациента с мягкими формами МПС I с учётом стоимости селективного скрининга составили 405 974,22 руб., что на 184 421,85 руб. меньше, чем на 1 недиагностированного пациента. Ведение и лечение пациентов с мягкими формами МПС I типа позволит в течение одного года сэкономить до 17,7 млн руб., что в свою очередь даст возможность дополнительно провести скрининг у 705 детей групп риска. С учётом размера популяции пациентов с недиагностированными мягкими формами МПС I типа, в настоящее время расходы на данную группу составляют 56,7 млн руб., при этом «перерасход» бюджетных средств при несвоевременной диагностике МПС I типа для этой когорты детей составляет около 22,6 млн руб. в год. Выводы. Селективный скрининг у детей из группы риска по МПС I типа экономически оправдан и будет способствовать своевременному началу лекарственной терапии для предупреждения инвалидизации и развития осложнений.

Ключевые слова: мукополисахаридоз I типа; скрининг; стоимость болезни; анализ влияния на бюджет

Для цитирования:

Крысанов И.С., Крысанова В.С., Ермакова В.Ю. Клинико-экономическое обоснование скрининга на мукополисахаридоз I типа у детей групп риска. *Качественная клиническая практика*. 2021;(3):4-15. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-3-4-15>

Поступила: 10 июля 2021 г. **Принята:** 15 июля 2021 г. **Опубликована:** 20 июля 2021 г.

Clinical and economic justification of screening for mucopolysaccharidosis type I in children at groups of risks

Krysanov IS^{1,2}, Krysanova VS^{1,3,4}, Ermakova VYu^{1,2,4}

¹ — Medical Institute of Continuing Education, MSUFP, Moscow, Russia

² — Institute of Clinical and Economic Assessment and Pharmacoeconomics, JSC, Moscow, Russia

³ — FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia, Moscow, Russia

⁴ — State Budgetary Institution of the Moscow region “Clinical and Economic Analysis Scientific-Practical Center of the Moscow Region Healthcare Ministry”, Krasnogorsk, Russia

Abstract. Background. Mucopolysaccharidosis Type I (MPS I) has clinical heterogeneity without specific symptoms leading to difficulties with diagnostic on time. In-depth screening for MPS I in children has aim of early detection and timely treatment with an enzyme replacement therapy. Aim. The purpose of this study was to conduct a clinical and economic assessment of the feasibility of screening for MPS I in children at group of risks. Materials and methods. Model for evaluation of the social-economic burden of MPS I with calculation of expenditures has been created. Costs of diagnosed and non-diagnosed patients in group of risks were identified, including direct medical costs (pharmacotherapy, out-patient cure, hospital admission, complications

treatment, hematopoietic stem cell transplantation; direct non-medical (payments for disability); indirect (expenses related to the reduction or loss of the ability to work of one of the parents performing the duties of caring for a disabled child). *Results.* The weighted average cost per 1 diagnosed patient with mild forms of MPS I with selective screening, was 405,974.22 rubles, which is 184,421.85 rubles less vs average cost per 1 undiagnosed patient. The management and treatment of patients with mild forms of MPS I after selective screening will allow saving up to 17.7 million rubles/year, which would possible to additionally screen 705 patients. Taking into account the size of the population of patients with undiagnosed MPS I, currently the costs for this group amount to 56.7 million rubles, while the «overspend» of budget funds for untimely diagnosis of MPS I for this cohort of children is about 22.6 million rubles/year. *Conclusion.* Selective screening for MPS I in children at group of risks is economically proved and can lead to treatment on-time for disability and complications prevention.

Keywords: Mucopolysaccharidosis Type I; screening; cost-of-illness; budget impact analysis

For citation:

Krysanov IS, Krysanova VS, Ermakova VYu. Clinical and economic justification of screening for type I mucopolysaccharidosis in children at groups of risks. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2021;(3):4-15. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-3-4-15>

Received: July 10, 2021. **Accepted:** July 15, 2021. **Published:** July 20, 2021

Введение / Introduction

Мукополисахаридоз I типа (МПС I типа) — наследственная лизосомная болезнь накопления, обусловленная дефицитом фермента альфа-L-идуронидазы и протекающая с различными клиническими проявлениями: задержкой роста, поражением нервной системы, сердечно-лёгочными нарушениями, гепатоспленомегалией, множественными дизостозами и др. По данным Федерального регистра больных редкими (орфанными) заболеваниями [1], распространённость МПС I типа составила 0,07 на 100 тыс. населения. Количество пациентов с установленным диагнозом и входящих в региональные сегменты Федерального регистра составило 101 человек, среди которых высока доля детей (88,9 %). Высокий процент инвалидности при МПС I типа (80,2 %) свидетельствует о поздней диагностике заболевания и несвоевременном начале лечения. Неяркая выраженность симптомов мягких форм МПС I типа приводит к тому, что у значительной доли таких пациентов заболевание не диагностируется долгое время, и такие больные получают лечение не по показаниям, что ведет к нерациональному расходованию средств.

Причиной МПС I типа является мутация в гене IDUA, кодирующем лизосомный фермент альфа-L-идуронидазу, которая носит аутосомно-рецессивный тип наследования. В настоящее время описано более 200 мутаций в гене IDUA, наиболее частые — Q402X и Q70X [2]. Частота мутации Q402X у пациентов с МПС I типа в России составляет 4 % [3], в европейской популяции — 11–38,8 % [4], в США — 39 % [5]. Частота мутации Q70X в европейской популяции составляет 35 % [6].

Вследствие клинической гетерогенности ранняя диагностика МПС I типа наиболее вероятна при тяжёлом течении заболевания, при мягких формах МПС I типа диагноз устанавливается с большим опозданием в связи со стёртой клинической картиной и отсутствием специфических симптомов [7]. В табл. 1 приведено сравнение возраста появления симптомов и постанов-

ки диагноза для различных форм МПС I типа по данным международного регистра пациентов [8]. Медиана возраста установления диагноза синдрома Шейе, по данным за 2012 г., составляет 9,4 года [9], синдрома Гурлер-Шейе (данные за 2014 г.) в странах Азии — 1,2–13,1; Европы — 0,9–9,4; Латинской Америки — 1,7–8,5; Северной Америки — 1,0–8,3 года.

Таблица 1

Возраст появления симптомов и постановки диагноза при разных формах МПС I типа [7, 8]

Table 1

Time to onset and diagnostic in different forms of MPS Type I [7, 8]

Показатель / Parameter	Синдромы / Syndroms*		
	Гурлер / Hurler	Гурлер-Шейе / Hurler-Scheie	Шейе / Scheie
Возраст появления симптомов, годы	0,5	1,8	5,3
Возраст постановки диагноза, годы	1,0	4	9,4
Задержка диагностики, годы	0,5	2,2	3,1

Примечание: * — представлены медианные значения.

Note: * — Medians.

Для мягких форм характерны тугоподвижность и контрактуры суставов, рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей и уха, пупочные грыжи, гепатомегалия и др. [10, 11]. В целом, при мягких формах МПС I типа меньше системных проявлений, чем при тяжёлых формах, и поэтому диагностика мягких форм МПС I типа в педиатрии представляет определённую сложность. В настоящее время в РФ скрининг на МПС I типа массово не применяется, что затрудняет своевременную постановку диагноза и жизнеспасующее лечение. Внедрение программы селективного скрининга в группе риска по МПС I типа должно обеспечить раннее выявление таких больных, правильное наблюдение и своевременное назначение ферментзаместительной терапии.

Целью / Aim настоящего исследования была клинико-экономическая оценка целесообразности внедрения селективного скрининга на МПС I типа у детей из группы риска по данному заболеванию.

Задачи / Tasks:

- Провести анализ публикаций по заболеваемости и распространённости МПС I типа и заболеваний из группы риска;
- Провести анализ затрат на проведение скрининга на МПС I типа у детей из группы риска по данному заболеванию согласно перечню «заболеваний-масок»: R16. Гепатомегалия и спленомегалия, не классифицированные в других рубриках, M08. Юношеский [ювенильный] артрит, K40. Грыжа паховая, K42. Грыжа пупочная, M40. Кифоз, M41. Сколиоз (кифосколиоз), Q77. Остеохондродисплазия с дефектами роста трубчатых костей и позвоночника;
- Провести анализ затрат на оказание медицинской помощи пациентам с диагностированным и недиагностированным МПС I типа из группы риска.

Гипотеза исследования / Research hypothesis: проведение углубленного скрининга на МПС I типа у детей группы риска является экономически целесообразным подходом к организации медицинской помощи таким пациентам.

Дизайн исследования / Research design: метод клинико-экономического анализа «стоимость болезни» (англ. cost-of-illness, COI) и анализ влияния на бюджет (англ. budget impact analysis, BIA).

Материалы и методы / Material and methods

В доступных источниках (электронные базы данных Кокрановской библиотеки, MEDLINE и Embase, российская информационно-аналитическая система eLIBRARY.ru.) был проведён поиск работ, посвящённых оценке заболеваемости и распространённости, подходам к оказанию медицинской помощи при МПС I типа и заболеваниях из группы риска в мире и в России. Разработана модель для оценки социально-экономического бремени МПС I типа с расчётом затрат на ведение и лечение пациентов. Оценивалась численность целевой популяции, в частности недиагностированной когорты пациентов с мягкими формами МПС I типа, также была оценена популяция пациентов с заболеваниями группы риска.

Было принято во внимание, что частота заболевания составляет 1 на 100 тыс. новорождённых [1]. Размер недиагностированной популяции пациентов с МПС I типа основан на статистических данных [12] по рождаемости за последние 19 лет с учётом средней продолжительности жизни пациентов с мягкими формами МПС I. Доля пациентов со скрытыми («мягкими») формами МПС I типа составляет около 39 % [13].

Для оценки экономических потерь, связанных с недиагностированным МПС I типа, был выполнен расчёт затрат на лечение «заболеваний-масок».

С учётом позиции исследования «общество» в анализ были включены следующие виды затрат:

- прямые медицинские (затраты на базовую лекарственную терапию, амбулаторное наблюдение, плановое стационарное лечение, лечение осложнений в условиях круглосуточного/дневного стационара или с применением высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП), трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК));
- прямые немедицинские (выплаты пособий в результате стойкой утраты трудоспособности (инвалидизации), социальная поддержка инвалидов);
- непрямые (расходы, связанные со снижением или утратой трудоспособности одного из родителей, выполняющего обязанности по уходу за ребёнком-инвалидом, инвалидом I-м группы).

Формула для определения общих затрат:

$$\text{Cost} = \text{DC}_m + \text{DC}_{nm} + \text{IC}$$

где: *Cost* — общая стоимость;
DC_m (medical Direct Costs) — прямые медицинские затраты;
DC_{nm} (non-medical Direct Costs) — прямые немедицинские затраты;
IC (Indirect Costs) — непрямые затраты.

Используя элементы методики утверждённых рекомендаций по проведению анализа влияния на бюджет [14], дополнительно проведен анализ динамики стоимости МПС I типа при расширении скрининга. Определены лекарственные препараты, перечень специалистов для амбулаторного наблюдения и частота посещения [15, 16]. Ряд осложнений МПС I типа требует хирургического вмешательства (ВМП). Проведение ТГСК рекомендовано пациентам с МПС I типа до достижения возраста 2,5 года при нормальных или субнормальных показателях интеллектуального развития [1]. Определено среднее значение норматива — 2 853 193,00 руб., принято допущение, что средняя частота ТГСК в течение 1 года составит 8,9 % [17].

При оценке средневзвешенных затрат на заболевание из группы риска учтены прямые медицинские затраты на амбулаторное ведение, фармакотерапию, стационарную помощь и лечение осложнений с применением ВМП. Затраты на амбулаторную помощь и лекарственные препараты рассчитаны по стандартам [18, 19]. Затраты на ряд специфических тестов определены по стоимости платных услуг [20, 21]. Данные представлены в табл. 2.

Таблица 2

Затраты на селективный скрининг при гепато- и спленомегалии

Table 2

Costs of screening in hepatomegaly and splenomegaly

Показатель / Parameter	Тариф, руб. / Tariff, RUB	Источник данных / Source
Микроскопическое исследование осадка мочи	10,18	[22]
Исследование осадка мочи на анализаторе	45,087	
Микроскопическое исследование осадка мочи (подсчёт количества форменных элементов мочи (лейкоцитов, эритроцитов, цилиндров) в камере)	144,77	
Исследование уровня трансферрина сыворотки крови	6,472	
Определение активности хитотриозидазы в плазме или в пятнах высушенной крови	2 000	[20]
Скрининг-тест на ЛБН (определение концентрации лизосфинголипидов в пятнах высушенной крови)	1 050	
Скрининг-тесты на ЛБН (определение активности лизосомных ферментов в пятнах высушенной крови: в-D-глюкозидаза, а-D-глюкозидаза, а-L-идурунидаза, сфингомиелиназа, галактоцереброзидаза, а-галактозидаза)	2100	
Определение концентрации церулоплазмينا в сыворотке	600	
Частые мутации в гене АТР7В (болезнь Вильсона-Коновалова, МIM 277900)	3500	
Анализ спектра органических кислот мочи методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией	8 060	[21]

Примечания: ЛБН — лизосомальные болезни накопления; ОМС — обязательное медицинское страхование.

Notes: ЛБН — Lysosomal storage diseases ОМС — Obligatory medical insurance.

Таблица 3

Затраты на терапию ГИБП при юношеском артрите

Table 3

Costs of biological therapy in juvenal arthritis

Лекарственный препарат / Drug	Кратность введения / Frequency	Тариф, руб. / Tariff, RUB	Итого, руб. / Total, RUB
<i>Адалimumаб / Adalimumab</i>			
1-е введение	1	129 996,95	7 804,78
Последующие введения	5	650 481,03	
<i>Этанерцепт / Etanercept</i>			
1-е введение	1	129 996,95	15 610,55
Последующие введения	11	1 431 058,27	
<i>Тоцилизумаб / Tocilizumab</i>			
1-е введение	1	129 996,95	1 077 128,10
Последующие введения	11	1 431 058,27	
<i>Канакинумаб / Canakinumab</i>			
1-е введение	1	129 996,95	113 154,91
Последующие введения	2	260 192,41	

Для пациентов с юношеским артритом рассматривались затраты на генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) (табл. 3) с учётом режима дозирования в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению [23]. Частота назначения препаратов была установлена в соответствии со стандартом [19].

Затраты на базовую лекарственную терапию определены по Государственному реестру предельных отпускных цен [24], с учётом средневзвешенного размера предельной оптовой надбавки (11,39 %) и НДС (10 %) [25, 26]. Для препаратов, не включённых в перечень ЖНВЛП, расчёт затрат проведен на основании данных «ФАРМ-индекс» [27]. Затраты на амбулаторную помощь рассчитывались по тарифам [28] на 1 обращение в амбулаторных условиях — 1 505,10 руб. из расчёта 4 обращения в год.

Затраты на стационарное лечение рассчитывали на основании норматива финансовых затрат на один случай лечения в условиях круглосуточного/дневного стационара [29, 30] (табл. 4) по формуле:

$$C = H \times K3 \times PK$$

где: *C* — средняя стоимость законченного случая госпитализации;

H — средний норматив финансовых затрат на 1 случай госпитализации;

K3 — коэффициент затратоёмкости КСГ;

PK — поправочный коэффициент (для дневного стационара — 0,6, для круглосуточного стационара — 0,65).

Средние затраты на ВМП определены на основе [16] с учётом частоты для мягких форм МПС I типа в 10 %.

Учёт прямых немедицинских затрат предусматривал размеры пенсий по инвалидности и социальную поддержку инвалидов [31] по о частоте инвалидизации (80,2 %, среди которых пациенты детского возраста 72,5 %, инвалиды 1-й группы — 42,9 %, инвалиды 2-й группы — 42,9 %, инвалиды 3-й группы — 14,3 %) [1].

Непрямые (косвенные) затраты рассчитывались как потери валового внутреннего продукта (ВВП) вследствие нетрудоспособности одного из родителей, исходя из подушевого ВВП 749 813,04 руб. [12].

Было рассчитано общее экономическое бремя для диагностированной и недиагностированной популяции пациентов с МПС I типа по формуле:

$$Bur = N \times Cost$$

где: *Bur* — экономическое бремя рассматриваемой патологии, руб.;

N — количество пациентов, чел.;

Cost — средневзвешенные затраты на ведение и лечение 1 пациента с диагностированным и недиагностированным МПС I типа, руб.

Результаты / Results

Размер популяции пациентов с диагностированным МПС I типа — 101 человек [1]. Ориентировочная численность популяции недиагностированных пациентов с мягкими формами МПС I типа, рождённых за последние 19 лет, оценивается в 96 человек.

Таблица 4

Затраты на стационарное лечение

Table 4

Hospitalization costs

Показатель / Parameter	КСГ / DRG	К3 / CC	Источник / Source	Итого, руб. / Total, RUB
1 случай госпитализации в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях (базовая ставка)	-	-	[16, 25]	24 298,50
1 случай госпитализации в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в условиях дневного стационара (базовая ставка)	-	-		13 356,90
Плановое стационарное лечение пациентов с МПС I типа				
Редкие генетические заболевания	№ 353 st36.002	3,5	[29]	85 044,73
Лечение осложнений МПС I типа в условиях круглосуточного стационара				
<i>Грыжесечение</i>				
Операции по поводу грыж, дети (уровень 1)	№ 50 st10.005	0,88	[29]	21 382,68
Операции по поводу грыж, дети (уровень 2)	№ 51 st10.006	1,05		25 513,42
Операции по поводу грыж, дети (уровень 3)	№ 52 st10.007	1,25		30 373,12
Операции по поводу грыж, взрослые (уровень 1)	№ 323 st32.013	0,86		20 896,71
Операции по поводу грыж, взрослые (уровень 2)	№ 324 st32.014	1,24		30 130,13
Операции по поводу грыж, взрослые (уровень 3)	№ 325 st32.015	1,78		43 251,32
Средневзвешенное значение тарифа				26 385,74

Таблица 4 (продолжение)

Затраты на стационарное лечение

Table 4

Hospitalization costs

Показатель / Parameter	КСГ / DRG	КЗ / СС	Источ- ник / Source	Итого, руб. / Total, RUB
<i>Тонзиллэктомия</i>				
Операции на органе слуха, придаточных пазухах носа и верхних дыхательных путях (уровень 2)	№ 205 st20.006	0,91	[29]	22 111,63
Операции на органе слуха, придаточных пазухах носа и верхних дыхательных путях (уровень 4)	№ 207 st20.008	1,35		32 802,97
Средневзвешенное значение тарифа				27 457,30
<i>Оперативное вмешательство по поводу карпального синдрома</i>				
Операции на периферической нервной системе (уровень 1)	№ 115 st16.009	1,41	[29]	34 260,88
<i>Отит, аденоидит</i>				
Средний отит, мастоидит, нарушения вестибулярной функции	№ 201 st20.002	0,47	[29].	11 420,29
Другие болезни уха	№ 202 st20.003	0,61		14 822,08
Другие болезни и врождённые аномалии верхних дыхательных путей, симптомы и признаки, относящиеся к органам дыхания, нарушения речи	№ 203 st20.004	0,71		17 251,93
Средневзвешенное значение тарифа				14 498,10
<i>Пневмонии, бронхиты</i>				
Пневмония, плеврит, другие болезни плевры	№ 225 st23.004	1,28	[29]	31 102,07
Бронхит необструктивный, симптомы и признаки, относящиеся к органам дыхания	№ 254 st27.010	0,75		18 223,87
Средневзвешенное значение тарифа				24 662,97
<i>Судорожный синдром</i>				
Эпилепсия, судороги (уровень 1)	№ 92 st15.005	0,96	[29]	23 326,56
Эпилепсия, судороги (уровень 2)	№ 104 st15.018	2,3		55 886,54
Средневзвешенное значение тарифа				39 606,55
Лечение осложнений МПС I типа в условиях дневного стационара				
<i>Отиты, нейросенсорная тугоухость</i>				
Болезни уха, горла, носа	№ 97 ds20.001	0,74	[29]	9 884,11
<i>Бронхит, пневмонии</i>				
Болезни органов дыхания	№ 111 ds23.001	0,9	[29].	12 021,21
<i>Судорожный синдром</i>				
Болезни нервной системы, хромосомные аномалии	№ 39 ds15.001	0,98	[29]	13 089,76
<i>Снижение остроты зрения, помутнение роговицы и другие офтальмологические проблемы</i>				
Болезни и травмы глаза	№ 103 ds21.001	0,39	[29]	5 209,19
Факторы, влияющие на состояние здоровья населения и обращения в учреждения здравоохранения	№ 152 ds36.002	0,56		7 479,86
Средневзвешенное значение тарифа				6 344,53
<i>Ортопедические проблемы: боли в ногах, нарушение ходьбы, деформация нижних конечностей, сколиоз</i>				
Заболевания опорно-двигательного аппарата, травмы, болезни мягких тканей	№ 122 ds29.004	1,05	[29]	14 024,75
<i>Регресс навыков, когнитивные нарушения</i>				
Болезни нервной системы, хромосомные аномалии	№ 39 ds15.001	0,98	[29]	13 089,76

Затраты на стационарное лечение

Table 4

Hospitalization costs

Показатель / Parameter	КСГ / DRG	КЗ / СС	Источ- ник / Source	Итого, руб. / Total, RUB	
<i>Стоматологические проблемы: зубная боль</i>					
Болезни полости рта, слюнных желез и челюстей, врождённые аномалии лица и шеи, дети	№ 116 ds26.001	0,98	[29]	13 089,76	
<i>Кардиологические нарушения, гипертензия, нарушение ритма и проводимости</i>					
Болезни системы кровообращения, дети	№ 17 ds07.001	0,98	[29]	13 089,76	
Болезни системы кровообращения, взрослые	№ 34 ds13.001	0,8		10 685,52	
Средневзвешенное значение тарифа				12 822,89	
Стационарное лечение пациентов с остеохондродисплазией					
Приобретённые и врождённые костно-мышечные деформации	№ 264 st29.001	0,99	[29]	24 055,51	
Редкие генетические заболевания	№ 353 st36.002	3,5		85 044,73	
Стационарное лечение пациентов с гепато- и спленомегалией					
Болезни органов пищеварения, дети	№ 110 ds22.002	0,89	[29]	11 887,641	
Болезни печени, невирусные (уровень 1)	№ 19 st04.003	0,86		20 896,71	
Стационарное лечение пациентов с юношеским (ювенильным) артритом					
Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов	№ 154 ds36.004	9,74	[29]	130 096,21	
	№ 354 st36.003	5,35		129 996,95	
Воспалительные артропатии, спондилопатии, дети	№ 220 st22.003	1,85		44 952,22	
Стационарное лечение пациентов с кифозом и сколиозом					
<i>Плановое стационарное лечение</i>					
Болезни и травмы позвоночника, спинного мозга, последствия внутричерепной травмы, сотрясение головного мозга	№42 ds16.001	0,94	[29]	12 555,49	
Дорсопатии, спондилопатии, остеопатии	№ 109 st16.003	0,68		16 522,98	
<i>Оперативное лечение в условиях круглосуточного стационара</i>					
Операции на костно-мышечной системе и суставах (уровень 4)	№ 275 st29.012	2,42	[29]	58 802,36	
Операции на костно-мышечной системе и суставах (уровень 5)	№ 276 st29.013	3,15		76 540,26	
Средневзвешенное значение тарифа				67 671,31	
Стационарное лечение пациентов с паховыми и пупочными грыжами					
<i>Плановое стационарное лечение</i>					
Болезни органов пищеварения, дети	№ 110 ds22.002	0,89	[29]	11 887,64	
Другие болезни органов пищеварения, дети	№ 219 st22.002	0,39	[29]	9 476,41	
<i>Оперативное лечение в условиях круглосуточного стационара</i>					
Детская хирургия (уровень 1)	№ 46 st10.001	2,95	[29]	71 680,56 Р	
Детская хирургия (уровень 2)	№ 47 st10.002	5,33		129 510,98 Р	
Операции по поводу грыж, дети (уровень 1)	№ 50 st10.005	0,88		21 382,68 Р	
Операции по поводу грыж, дети (уровень 2)	№ 51 st10.006	1,05		25 513,42 Р	
Операции по поводу грыж, дети (уровень 3)	№ 52 st10.007	1,25		30 373,12 Р	
Средневзвешенное значение тарифа				29 484,08	

Примечания: КЗ – коэффициент затратоемкости; КСГ – клиничко-статистическая группа.

Notes: КЗ – CC-ratio of expenditures; КСГ – DRG – Diagnosed relation group.

Для оценки экономической целесообразности углубленного скрининга был проведен анализ размера популяции пациентов из группы риска по МПС I типа с учётом отечественных данных об их уровне заболеваемости и распространённости.

В работе *Залетиной А.В. и др.*, 2018 г. [32] показано, что среднее значение распространённости остеохондродисплазии с дефектами роста позвоночного столба в 55 регионах РФ составило $0,6 \pm 0,6$ случая на 100 тыс. детского населения. Оценка распространённости гепатоспленомегалии была представлена в работе *Котович М.М. и др.*, 2016 г. [33] в ходе одномоментного исследования 5 178 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет и составила 1,7 на 1000 осмотренных лиц. Также в ходе данной работы проводился анализ причин развития и нозологической структуры гепатолиенального синдрома. При этом среди всех причин гепатоспленомегалии доля заболеваний, в рамках которых может быть проведена дифференциальная диагностика с МПС I типа, составила 38,5 %. Ювенильный артрит является одним из наиболее частых и самых инвалидизирующих ревматических заболеваний, встречающихся у детей [34]. По официальным статистическим данным в 2019 году заболеваемость юношеским артритом среди детей в возрасте от 0 до 14 лет составила 14,9 случаев на 100 тыс. детского населения (или 3 853 ребёнка) [35], а в возрасте от 15 до 17 лет — 35,9 на 100 тыс. детского населения (или 1 532 подростка) [36].

В 2019 году заболеваемость деформирующими дорсопатиями среди детей в возрасте от 0 до 14 лет составила 738,1 случаев на 100 тыс. детского населения (или 19 1471 ребёнка), а в возрасте от 15 до 17 лет — 1978,6 на 100 тыс. детского населения (или 84 544 подростка). В работе *Ульрих Э.В. и др.*, 2009 г. [37] было показано, что среди врождённых деформаций позвоночника доля сколиозов составляет 2,5 %.

Согласно статистическим данным, в 2019 году заболеваемость болезнями органов пищеварения среди детей в возрасте от 0 до 14 лет составила 5 966,7 случаев на 100 тыс. детского населения (или 1 547 919 ребёнка) [35], а в возрасте от 15 до 17 лет — 6 353,1 на 100 тыс. детского населения (или 271 463 подростка) [36]. По материалам популяционного исследования, выполненного в Иране, частота пупочных грыж у детей составила около 0,3 % [38]. Паховые грыжи у детей являются одним из частых врождённых хирургических заболеваний, распространённость которого составляет около 5 % среди детского населения, при этом среди числа всех видов грыж у детей паховые составляют 92—95 % [39].

Результаты оценки численности популяции детей из группы риска представлены в таблице 5. Общий размер группы риска по МПС I составил 128 670 детей.

Результаты анализа затрат, связанных с ведением пациентов с диагностированным МПС I типа представлены в таблице 9. Общие затраты на ведение и лечение 1 пациента с синдромом Гурлер составили 1 930 340,85 руб., с синдромом Гурлер-Шейе — 1 121 486,96 руб., с синдромом Шейе — 686 827,77 руб.

Суммарные затраты на всю диагностированную популяцию пациентов с МПС I типа на территории РФ (101 чел.) составили около 157,4 млн руб. в год, без учёта затрат на проведение патогенетической терапии, так как в настоящее время обеспечение больных лекарственным препаратом МНН ларонидаза осуществляется за счёт бюджетных ассигнований, предусмотренных в федеральном бюджете. С учётом ориентировочного количества пациентов с мягкими формами МПС I типа в РФ (39 человек) общие затраты на данную группу пациентов составляют 38,1 млн руб., из которых более 89 % приходится на пациентов детского возраста. Доля затрат на мягкие формы МПС I типа в общей структуре составила 24 % (табл. 6).

Таблица 5

Результаты оценки популяции пациентов из группы риска по МПС I типа

Table 5

Population of group of risks for MPS Type I

Наименование заболевания/состояния / Illness	Код МКБ-10 / ICD-10	Численность группы риска / Pts in group of risks	
		0—14 лет / Age 0-14 yy	15—17 лет / Age 15-17 yy
Гепатомегалия и спленомегалия, не классифицированные в других рубриках	R16	16 979	2 797
Юношеский [ювенильный] артрит	M08	3 853	1 532
Грыжи паховая и/или пупочная	K40	82 040	14 388
	K42		
Кифоз и сколиоз (кифосколиоз)	M40	4 787	2 114
	M41		
Остеохондродисплазия с дефектами роста трубчатых костей и позвоночника	Q77	156	26
Итого		107 814	20 855

Примечание: МКБ — международная классификация болезней.

Note: ICD — International Classification of Diseases.

Таблица 6

Результаты анализа затрат на 1 пациента с диагностированным МПС I типа (руб./пациент/год)

Table 6

Results of costs analysis in diagnosed MPS Type I (RUB/patient/year)

Показатель / Parameter	Синдром Гурлер / Hurler	Синдром Гурлер-Шейе / Hurler-Sceie	Синдром Шейе / Sceie
<i>Прямые медицинские затраты</i>			
Базовая лекарственная терапия	20 243,67	20 243,67	20 243,67
Амбулаторное наблюдение	47 701,04	47 701,04	47 701,04
Плановое стационарное лечение	170 089,47	170 089,47	170 089,47
Лечение осложнений основного заболевания в стационарных условиях	573 881,46	138 482,58	51 645,57
Лечение осложнений с применением ВМП	152 532,42	224 366,57	77 647,63
Проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток	253 105,83	0,00	0,00
<i>Суммарные прямые медицинские затраты</i>	<i>1 217 553,89</i>	<i>600 883,33</i>	<i>367 327,38</i>
<i>Прямые немедицинские затраты</i>			
Социальные выплаты	218 948,77	218 948,77	218 948,77
<i>Непрямые затраты</i>			
Недополученный ВВП	493 838,19	301 654,86	100 551,62
Итого	1 930 340,85	1 121 486,96	686 827,77

Примечания: ВМП — высокотехнологичная медицинская помощь; ВВП — валовой внутренний продукт.
Notes: ВМП — High Technology Aid; ВВП — GDP.

Средневзвешенные затраты на 1 диагностированного пациента с мягкими формами МПС I типа составили 380 874,22 руб.

Результаты анализа затрат, связанных с ведением пациентов с недиагностированным МПС I типа представлены в таблице 7. Среди заболеваний группы риска наибольшие затраты на 1 пациента связаны с юношеским артритом — 1 338 013,56 руб., наименьшие — с паховой и/или пупочной грыжами (78 232,59 руб.). Среднее значение затрат на лечение и ведение 1 пациента с заболеваниями из группы риска составило 387 745,20 руб. При оценке затрат на заболевания из группы риска оценивались только прямые медицинские затраты, доля затрат на «маскирующие» заболевания в общей структуре составила 66 %. Остальная доля пришлась на затраты, связанные с естественным течением МПС I типа (111 148,89 руб.) и непрямые затраты (91 501,97 руб.).

Таким образом, средневзвешенные затраты на 1 недиагностированного пациента с мягкими формами МПС I типа составили 590 396,07 руб. Разница в средневзвешенных затратах на 1 пациента в зависимости от статуса составила 209 521,85 руб.

С учётом размера популяции пациентов с недиагностированными мягкими формами МПС I типа (96 человек), в настоящее время расходы на данную группу составляют 56,7 млн руб. в год. При этом если сопоставить данную сумму с затратами на диагностированную популяцию детского возраста с мягкими формами МПС I типа, которые составили около 34 млн руб. в течение года, то разница составит 22,6 млн руб.

Таблица 7

Затраты на 1 пациента с недиагностированным МПС I типа

Table 7

Costs of 1 nondiagnosed patient in MPS I (RUB/year)

Показатель / Parameter	Средние затраты, руб. / Average costs (RUB)
<i>Затраты на «маскирующие» МПС I типа заболевания</i>	
Гепатомегалия и спленомегалия, не классифицированные в других рубриках	101 561,33
Юношеский [ювенильный] артрит	1 338 013,56
Грыжи паховая и/или пупочная	78 232,59
Кифоз и сколиоз (кифосколиоз)	171 245,94
Остеохондродисплазия с дефектами роста трубчатых костей и позвоночника	249 672,58
<i>Средние прямые медицинские затраты на «маскирующие» МПС I типа заболевания</i>	<i>387 745,20</i>
<i>Средневзвешенные затраты, связанные с естественным течением МПС I типа</i>	<i>111 148,89</i>
<i>Средневзвешенные непрямые затраты</i>	<i>91 501,97</i>
Итого	590 396,07

При своевременной диагностике появляется основание для ферментзаместительной терапии препаратом *ларонидаза* (МНН), организации наблюдения за пациентами в соответствии с клиническими рекомендациями. Затраты на селективный скрининг были определены в 25 100 руб. для 1 пациента. Таким образом, при условии проведения селективного скрининга средневзвешенные затраты на 1 диагностированного пациента с мягкими формами МПС I типа составят 405 974,22 руб., что на 184 421,85 руб. меньше, чем средние затраты на 1 недиагностированного пациента. Ведение и лечение пациентов с мягкими формами МПС I типа позволит в течение года сэкономить до 17,7 млн руб., что в свою очередь даст возможность дополнительно провести селективный скрининг порядка 705 пациентам.

Обсуждение / Discussion

Зарубежный опыт показал, что проведённые мероприятия по скринингу МПС I типа в ряде стран позволили не только уточнить истинную частоту встречаемости, но и обеспечили пациентов своевременной терапией. Например, в исследовании *Gragnaniello V et al* [40] были представлены первые результаты 5-летней программы скрининга новорождённых на МПС I типа. В работе *Савостьянова К.В.* [41] был проведён селективный скрининг 31 447 пациентов с подозрением на редкие наследственные болезни и анализ данных 26 протипированных вне скрининга пациентов, среди обследованных с подозрением на МПС I типа 3 940 человек диагноз был поставлен 30 пациентам, частота обнаружения МПС I типа составила 0,76 %.

В нашей стране было проведено пилотное исследование по формированию критериев выявления МПС I типа в рутинной клинической практике педиатров с анкетированием 75 пациентов с подтверждённым диагнозом МПС I типа и с подозрением на него, а также были проанализированы данные ещё 738 пациентов из разных регионов РФ, обследованных в 2017 году. Частота выявления пациентов с МПС I типа среди детей групп риска при генетическом анализе была равной 1 на 105 обследованных. На основании этого исследования были выделены наиболее важные признаки, позволяющие заподозрить МПС I типа, с формированием балльной шкалы для направления на селективный скрининг.

В проведённом нами исследовании показано, что выявление пациентов с МПС I типа путём селективного скрининга в группах риска позволит сэкономить бюджетные средства в связи со снижением

затрат на ведение и лечение пациентов с недиагностированным МПС I типа, на которых в настоящее время ежегодно нерационально расходуется «лишних» 22,6 млн руб.

Выводы / Conclusion

- Селективный скрининг у детей из группы риска по МПС I типа экономически оправдан и будет способствовать своевременному началу ферментзаместительной терапии для предупреждения осложнений и ранней инвалидизации;
- Средневзвешенные годовые затраты на 1 диагностированного пациента с мягкими формами МПС I типа с учётом стоимости селективного скрининга составили 405 974,22 руб., что на 184 421,85 руб. меньше, чем средние затраты на 1 недиагностированного пациента. Ведение и лечение пациентов с мягкими формами МПС I типа после проведения селективного скрининга позволит в течение года сэкономить до 17,7 млн руб., что в свою очередь даст возможность дополнительно провести селективный скрининг у 705 пациентов;
- С учётом размера популяции пациентов с недиагностированными мягкими формами МПС I типа расходы на данную группу составляют 56,7 млн руб. При этом, если сопоставить данную сумму с затратами на диагностированную популяцию детского возраста с мягкими формами МПС I типа, которые составили около 34 млн руб. в течение года, «перерасход» бюджетных средств при несвоевременной диагностике МПС I типа для этой когорты детей составляет около 22,6 млн руб. в год.

Конфликт интересов. Работа выполнена при поддержке АО «Санофи Россия», при этом получены независимые результаты.

Conflict of interest. This work has been supported by JSC Sanofi Russia, results are independent.

Участие авторов. Крысанов И.С. — разработка концепции исследования, научное консультирование, редактирование текста рукописи; Крысанова В.С. — обзор литературы по теме, расчёты, анализ и интерпретация результатов, написание статьи; Ермакова В.Ю. — сбор и обработка материала.

Participation of authors. Krysanov IS — concept, scientific consultation, editing of the manuscript; Krysanova VS — literature review, calculation, interpretation of results, writing of the manuscript; Ermakova VYu — sources and working with materials.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
ABOUT THE AUTORS**Крысанов Иван Сергеевич***Автор, ответственный за переписку*

e-mail: krysanov-ivan@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-3541-1120

SPIN-код: 1290-4976

к. ф. н., доцент, заведующий кафедрой фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО МГУПП, Москва, Россия

Крысанова Вера Сергеевна

ORCID ID: 0000-0002-0547-2088

SPIN-код: 6433-2420

Аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета, Россия, Москва; н. с. ГБУ МО «Научно-практический центр клинико-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», Россия, Красногорск; преподаватель кафедры терапии и детских болезней Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО МГУПП, Россия, Москва

Ермакова Виктория Юрьевна

ORCID ID: 0000-0002-4822-7226

SPIN-код: 8039-3069

к. ф. н., доцент кафедры химии Института фармации им. А.П. Нелюбина Сеченовского Университета, Москва, Россия; преподаватель кафедры терапии и детских болезней Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО МГУПП, Россия, Москва

Krysanov Ivan S.*Corresponding author*

e-mail: krysanov-ivan@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-3541-1120

SPIN code: 1290-4976

PhD of Pharmaceutical Sciences, Assistant professor, Head of the Department of Pharmacy in Medical Institute of Continuing Education, MSUFP, Moscow, Russia

Krysanova Vera S.

ORCID ID: 0000-0002-0547-2088

SPIN code: 6433-2420

MD, PhD student of Department of Clinical pharmacology and Propaedeutics of internal diseases in N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Russia, Moscow; Researcher in SBI of MR «Scientific and Practical Center for Clinical and Economic Analysis of Ministry of Health of the Moscow Region», Russia, Krasnogorsk; Lecture of the Department of Therapy and Children's Diseases in Medical Institute of Continuing Education, MSUFP, Russia, Moscow

Ermakova Viktoriya Yu.

ORCID ID: 0000-0002-4822-7226

SPIN code: 8039-3069

PhD of Pharmaceutical Sciences, Assistant professor of the Department of Pharmacy in A.P. Nelyubin Institute of Pharmacy, Sechenov University, Russia, Moscow; Lecture of the Department of Therapy and Children's Diseases in Medical Institute of Continuing Education, MSUFP, Russia, Moscow

Литература / References

1. Ежегодный бюллетень Экспертного совета по редким (орфанным) заболеваниям. Комитет Государственной Думы по охране здоровья. Государственная Дума Федерального Собрания Российской Федерации. Москва: 2020. [Ezhegodny' byulleten' Ekspertnogo soveta po redkim (orfannym) zabolevaniyam. Komitet Gosudarstvennoy Dume po ohrane zdorov'ya. Gosudarstvennaya Duma Federal'nogo Sobraniya Rossijskoj Federacii. Moskva: 2020. (In Russ).]. Доступно по: https://vspru.ru/media/1094639/byulleten_po_redkim_zabolevaniyam_2020_.pdf (обращение к ресурсу 02.02.2021).
2. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2017;121(3):227-240. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.05.016.
3. Voskoboeva EY, Krasnopolskaya XD, Mirenborg TV et al. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type I: Mutation analysis among the patients of the former Soviet Union. *Mol Genet Metab*. 1998;65(2):174-80. doi: 10.1006/mgme.1998.2745.
4. Bertola F, Filocamo M, Casati G et al. IDUA mutational profiling of a cohort of 102 European patients with mucopolysaccharidosis type I: Identification and characterization of 35 novel α -L-iduronidase (IDUA) alleles. *Hum Mutat*. 2011;32(6):E2189-210. doi: 10.1002/humu.21479.
5. Li P, Wood T, Thompson JN. Diversity of mutations and distribution of single nucleotide polymorphic alleles in the human α -L-iduronidase (IDUA) gene. *Genet Med*. 2002;4(6):420-6. doi: 10.1097/00125817-200211000-00004.
6. Bunge S, Kleijer WJ, Steglich C et al. Mucopolysaccharidosis type I: Identification of 8 novel mutations and determination of the frequency of the two common α -L-iduronidase mutations (W402X and Q70X) among European patients. *Hum Mol Genet*. 1994;3(6):861-6. doi: 10.1093/hmg/3.6.861.
7. Buchinskaya NV, Kostik MM, Kolobova OL, Melnikova LN. How not to miss the mild forms of mucopolysaccharidosis type I in patients with articular manifestations of the disease? *Curr Pediatr*. 2018;17(6):473-439. doi: 10.15690/vsp.v17i6.1978
8. Beck M, Arn P, Giugliani R et al. The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry. *Genet Med*. 2014;16(10):759-65. doi: 10.1038/gim.2014.25.
9. D'Aco K, Underhill L, Rangachari L et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: Findings from the MPS I registry. *Eur J Pediatr*. 2012;171(6):911-9. doi: 10.1007/s00431-011-1644-x.
10. Bruni S, Lavery C, Broomfield A. The diagnostic journey of patients with mucopolysaccharidosis I: A real-world survey of patient and physician experiences. *Mol Genet Metab Rep*. 2016;8:67-73. doi: 10.1016/j.ymgmr.2016.07.006
11. Tytki-Szymańska A, De Meirleir L, Di Rocco M et al. Easy-to-use algorithm would provide faster diagnoses for mucopolysaccharidosis type I and enable patients to receive earlier treatment. *Acta Paediatr*. 2018;107(8):1402-1408. doi: 10.1111/apa.14417.
12. Федеральная служба государственной статистики. [Federal Statistic Service (In Russ).]. <https://rosstat.gov.ru/> (обращение к ресурсу 04.02.2021).
13. Вашкамдзе НД. Мультидисциплинарные принципы ведения детей с мукополисахаридозами в повышении эффективности их диагностики и лечения: Автореферат диссертации ... доктора медицинских наук: 14.01.08 — Педиатрия. Москва; 2019. [Vashkamadze ND. Multipisciplinary ptincipi vedeniya detey s mukopolisakaridozomami v povishenii effektivnosti ih diagnostiki i licheniya. [dissertation] Peditriya. Moscow; 2019. (In Russ).]. Доступно по: https://viewer.rusneb.ru/ru/000199_000009_008703814?page=1&rotate=0&theme=white (обращение к ресурсу 17.01.2021).
14. Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. и др. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России; Москва: 2018: 40с. [Omelyanovskiy VV, Avksentyeva MV, Sura MV et al. Guidelines for budget impact analysis in frames State Guaranties of the free medical aid program realisation. FGBU; Moscow: 2018. (In Russ).]. Доступно по: https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-AVB_novaya-redaktsiya_2018-g..pdf (обращение к ресурсу 17.01.2021).
15. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 11 октября 2018 года №694н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при мукополисахаридозе I типа (ферментная заместительная терапия)» 2018. [Order of Minzdrav Russia October 11,2018 #694N "Standard of primari medical aid in mucopolysaccharidosis type I in children (enzyme replacement therapy)". 2018 (In Russ).].
16. Постановление Правительства Российской Федерации № 2299 от 28 декабря 2020 г. «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый пери-

од 2022 и 2023 годов.” Москва: 2021 [Govt Order #2299 28.12.2020 “About the Program of state guarantees of free provision of medical care to citizens for 2021 and for the planning period of 2022 and 2023. Moscow, 2021 (In Russ).].

17. Боровкова АС, Киргизов КИ, Скоробогатова ЕВ и др. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с синдромом Гурлера. *Доктор.Ру. Гематология*. 2016;5(122):40-44. [Borovkova AS, Kirgizov KI, Skorobogatova EV et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in children with Hurler’s syndrome. *Doctor.Ru*. 2016;5(122):40-44. (In Russ.) Доступно по: <https://journaldoctor.ru/catalog/terapiya/allogennaya-transplantatsiya-gemopoeticheskikh-stvolovykh-kletok-u-detej-s-sindromom-gurler-/#tab1> (обращение к ресурсу 17.01.2021).

18. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г. №857н “Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при задержке роста.” [Order of Minzdrav Russia November 9, 2012 #857N “Standard of primari medical aid in growth retardation in children” (In Russ).].

19. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2018 г. №953н “Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при юношеском артрите с системным началом” [Order of Minzdrav Russia 29.12.2018 #953N “Standard of primari medical aid in uvenial arthritis with systemic onset in children” (In Russ).].

20. Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова [Medical-Gene Center named by academician Bochkov NP (In Russ).]. Доступно по: <https://med-gen.ru/> (дата обращения 22.02.2021).

21. Медицинская компания ИНВИТРО. Клинико-диагностические лаборатории [INVITRO medical company (In Russ).]. Доступно по: <https://www.invitro.ru/> (дата обращения 22.02.2021).

22. Постановление Правительства Москвы от 30.12.2020 №2401-ПП «О территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в городе Москве на 2021 г и на плановый период 2022 и 2023 годов» [Govt of Moscow Order #2401-PP 30.12.2021 “Territorial Program of state guarantees of free provision of medical care to the Moscow citizens for 2021 and for the planning period of 2022 and 2023 (In Russ).]. Доступно по: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/targets/default/card/19.html> (дата обращения 22.02.2021).

23. Государственный реестр лекарственных средств [The Govt Drugs’ Reestr (In Russ).]. Доступно по: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. (дата обращения 22.02.2021).

24. Государственный реестр предельных отпускных цен [The Govt maximal prices’ Reestr (In Russ).]. Доступно по: <http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx> (дата обращения 22.02.2021).

25. Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В., Ивахненко О.И. Методические рекомендации по расчету затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов. ФГБУ «ЦЭККМП»; Москва: 2017, 24с. [Omelyanovskiy VV, Avksentyeva MV, Sura MV, Ivakhnenko OI The guidelines for costs calculation in clinical-economic investigations of drugs. FGBU; Moscow: 2017. (In Russ).].

26. Предельные размеры оптовых надбавок и предельные размеры розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации (данные по состоянию на 21.10.2020). [Maximal whlalers’ mark-ups for EDL in Regions of Russia (In Russ).]. Доступно по: <https://fas.gov.ru/documents/b-n-5d7183c4-9786-4fc1-9d30-3f3453513bc0> (дата обращения 16.02.2021).

27. ФАРМ-индекс. Российский фармацевтический портал [FARM-index. The Russian pharma portal (In Russ).]. Доступно по: <https://www.pharmindex.ru/> (дата обращения 21.02.2021).

28. Комиссия по разработке Территориальной программы обязательного медицинского страхования города Москвы. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2021. [The Commission for the development of the Territorial program of obligatory medical insurance of the city of Moscow. Tariff agreement for payment of medical care provided under the territorial program of obligatory medical insurance of the city of Moscow for 2021 (In Russ).]. Доступно по: <https://www.mgfoms.ru/strahovye-kompanii/tarif/2021> (дата обращения 03.03.2021).

29. Федеральный Фонд обязательного медицинского страхования. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования. Протокол заочного заседания членов рабочей группы от 29 декабря 2020 г. №06/11/8. 2020. [Federal Obligatory Medical Insurance Fund. Guidelines on ways for payment for medical

care at the expense of obligatory medical insurance. Minutes of the meeting of the working group members dated December 29, 2020 No. 06/11/8. 2020 (In Russ).]. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_373747/ (дата обращения 03.03.2021).

30. Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. и др. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата (новая редакция). ФГБУ «ЦЭК-КМП»; Москва: 2018, 45с. [Omelyanovskiy VV, Avksentyeva MV, Sura MV et al. Guidelines for comparative clinical-economic drug evaluation (new edition). FGBU; Moscow: 2018. (In Russ).]. Доступно по: https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-KE%601_novaya-redaktsiya_2018-g..pdf (дата обращения 06.03.2021).

31. Пенсионный фонд Российской Федерации [The Pension Fund of the Russian Federation (In Russ).]. Доступно по: <https://pfr.gov.ru/> (дата обращения 19.02.2021).

32. Залетина А.В., Виссарионов С.В., Баиндурашвили А.Г., Садовой М.А., Соловьева К.С., Овечкина А.В., Кокушин Д.Н. Распространенность врожденных пороков развития позвоночника у детей в регионах Российской Федерации. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2018;4:63-66. [Zaletina AV, Vissarionov SV, Baidurashvili AG, Sadovoy MA, Soloveva KS, Ovechkina AV, Kokushin DN. Prevalence of congenital malformations of the spine in children in the regions of the Russian Federation. *Int J Appl Fundam Res*. 2018;4:63-66. (In Russ).]. doi: 10.17513/mjpf.12184.

33. Котович М.М., Манеров Ф.К., Лучшева Е.В. Нозологические аспекты гепатомегалии и спленомегалии в детском возрасте. *Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. 2016;26(1):54-58. [Kotovich MM, Manerov FK, Luchsheva EV. Nosological aspects of hepatomegaly and splenomegaly at pediatric age. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(1):54-58. (In Russ.)] doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-1-54-58.

34. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Взарова Т.М. и др. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом. *Вопросы Современной Педиатрии*. 2013;12(1):37-56. [Baranov AA, Alekseeva EI, Vzargova TM et al. Management protocol for patients with juvenile arthritis. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2013;12(1):37-56. (In Russ).].

35. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М. и др. Заболеваемость детского населения России (0-14 лет) в 2019 году. Статистические материалы. Часть V. Москва: 2020. [Aleksandrova GA, Golubev NA, Tyurina EM et al. Morbidity of the Russian child population (0-14 years old) in 2019. Statistical materials. Chapter V. Moscow: 2020 (In Russ).].

36. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М. и др. Заболеваемость детского населения России (15-17 лет) в 2019 году. Статистические материалы. Часть IX. Москва: 2020. [Morbidity of the Russian child population (0-14 years old) in 2019. Statistical materials. Chapter IX. Moscow: 2020 (In Russ).].

37. Ульрих Э.В., Мушкин А.Ю., Губин А.В. Врожденные деформации позвоночника у детей: прогноз эпидемиологии и тактика ведения. *Хирургия позвоночника*. 2009;(2):55-61. [Ulrikh EV, Mushkin AYU, Gubin AV. Congenital Spine Deformities in Children: Epidemiological Prognosis and Management. *Hir. Pozvonos*. 2009;(2):55-61. (In Russ).]. doi: 10.14531/ss2009.2.55-61.

38. Askarpour S, Ostadian N, Javaherizadeh H, Chabi S. Omphalocele, gastroschisis: Epidemiology, survival, and mortality in Imam Khomeini Hospital, Ahvaz-Iran. *Pol Przegl Chir*. 2012;84(2):82-5. doi: 10.2478/v10035-012-0013-4.

39. Воробьев В.В., Костенко В.Н. Аномалии развития влагалищного отростка у детей (паховые грыжи, водянка оболочек яичка, семенного канатика). *ДМЖ*. 2004;29-34. [Vorobiov VV, Kostenko VN Anomalous formation of peritoneum vaginal process in children (inguinal hernia, hydrocele, funicular hydrocele). *DMJ*. 2004;29-34. (In Russ).]. Доступно по: http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/dmj/2004/200402/200402_09.pdf (дата обращения 03.03.2021).

40. Graganiello V, Gueraldi D, Rubert L et al. Report of Five Years of Experience in Neonatal Screening for Mucopolysaccharidosis Type I and Review of the Literature. *Int J Neonatal Screen*. 2020;6(4):85. doi: 10.3390/ijns6040085.

41. Савостьянов КВ. Оптимизация молекулярной диагностики редких наследственных болезней у российских пациентов: Автореф. диссертации ... доктора биологических наук: 03.02.07. Москва; 2021. [Savostyanov KV Optimization of molecular diagnostics of rare hereditary diseases in Russian patients. Mocsow; 2021 (In Russ).]. Доступно по: <https://www.dissercat.com/content/optimizatsiya-molekulyarnoi-diagnostiki-redkikh-nasledstvennykh-boleznei-u-rossiiskikh-patsi> (дата обращения 03.03.2021).