

Актуализация направлений профилактики детской инвалидности

А.П. Фисенко¹, Д.И. Зелинская², Р.Н. Терлецкая¹, И.В. Винярская¹¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия;²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Updating preventive measures of children disability

A.P. Fisenko¹, D.I. Zelinskaya², R.N. Terleckaya¹, I.V. Vinyarskaya¹¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Представлен обзор данных специальной литературы, который дает возможность по-новому рассмотреть некоторые вопросы профилактики детской инвалидности при редких (орфанных) болезнях, что позволит совершенствовать организационные мероприятия профилактической работы по данному направлению. Профилактика детской инвалидности рассматривается как система мер по охране здоровья матери и ребенка на всем протяжении детства. Создание системы ранней профилактики инвалидности у детей и поддержка семей, воспитывающих детей-инвалидов и детей с ограниченными возможностями здоровья, входят в число основных приоритетов государственной социальной политики Российской Федерации. Изложены современные технологии снижения генетического груза в популяции с позиции профилактики наследственных и врожденных патологий. Обозначены приоритетные направления профилактики инвалидности при редких заболеваниях у детей — внедрение пренатальной и преимплантационной диагностики; использование организационной модели «Пренатальный консилиум»; более широкое проведение скрининговых исследований в целях выявления врожденных и наследственных болезней обмена с включением наиболее распространенных нозологических форм орфанных болезней; поиск методов патогенетической терапии; повышение знаний педиатров об орфанных заболеваниях.

Ключевые слова: дети-инвалиды, редкие (орфанные) болезни, раннее вмешательство, профилактика, патогенетическая терапия.

Для цитирования: Фисенко А.П., Зелинская Д.И., Терлецкая Р.Н., Винярская И.В. Актуализация направлений профилактики детской инвалидности. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 15–20. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-15-20

The article provides an overview of special literature, which gives an opportunity to redefine some issues of disability prevention in children with rare (orphan) diseases, which will improve the organizational measures in this area. The prevention of children's disability is considered as a system of measures to protect the health of the mother and child throughout childhood. The early disability prevention system in children and support for families raising children with disabilities remain among the main priorities of the State social policy of the Russian Federation. The authors describe modern technologies for reducing the genetic burden in the population from the point of view of preventing hereditary and congenital pathologies. They identify the priority areas of disability prevention in children with rare (orphan) diseases, i.e. introduction of prenatal and preimplantation diagnostics; use of the Prenatal Consultation organizational model; conducting a wider screening for congenital and hereditary metabolic diseases with the inclusion of the most common nosological forms of rare (orphan) diseases; finding pathogenetic therapy methods; increasing the knowledge of pediatricians about rare (orphan) diseases.

Key words: children's disability, rare (orphan) diseases, early intervention, prevention, pathogenetic therapy.

For citation: Fisenko A.P., Zelinskaya D.I., Terleckaya R.N., Vinyarskaya I.V. Updating preventive measures of children disability. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 15–20 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-15-20

В настоящее время профилактика инвалидности у детей представляется как программа мер по охране здоровья матери и ребенка на протяже-

нии всего детства, в которой основной упор сделан на факторах, в наибольшей степени влияющих на здоровье каждого ребенка и детское население в целом [1]. В Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 гг. и в проекте «Десятилетие детства» были даны основные направления по профилактике инвалидности у детей в Российской Федерации. К настоящему времени произошли значительные перемены, касающиеся нормативного правового сопровождения больных редкими (орфанными) заболеваниями. Законодательно был закреплен ряд дефиниций, определены источники финансирования лекарственного обеспечения, упрощена процедура регистрации соответствующих лекарственных препаратов. Важным представляется утверждение «Перечня из 24 жизнеугрожающих и хронически прогрессирующих редких заболеваний». Дети, зарегистрированные в Федеральном регистре, «обес-

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Зелинская Дина Ильинична — д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической и социальной педиатрии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, e-mail: di.zel@list.ru

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Фисенко Андрей Петрович — д.м.н., проф., директор Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0001-8586-7946

Терлецкая Римма Николаевна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. лаборатории социальной педиатрии и качества жизни Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0001-6313-3810
Винярская Ирина Валериевна — д.м.н., проф. РАН, зав. лабораторией социальной педиатрии и качества жизни Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0002-1257-2212
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1

печиваются базовой лекарственной терапией за счет федерального бюджета», при этом определен объем и порядок оказания медицинской помощи пациентам с редкими заболеваниями [1, 2].

В 2020 г. в России насчитывалось 687,7 тыс. детей-инвалидов в возрасте 0–17 лет, что составило немногим более 2% от всего детского населения. В структуре причин инвалидности у детей болезни, входящие в класс «Врожденные аномалии развития (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения» постоянно находятся на третьем месте, на их долю приходится более 16% случаев. По данным отечественных и зарубежных авторов, многие редкие (орфанные) заболевания обусловлены врожденными аномалиями и хромосомными нарушениями [2, 3]. Кроме того, ряд нозологических форм, обусловленных генетическими нарушениями, классифицируются в других рубриках (фенилкетонурия, муковисцидоз, галактоземия, мукополисахаридозы, болезнь Гоше и др.). Несмотря на обширный спектр причин, приводящих к возникновению заболевания, и многообразие клинических проявлений, характерными для многих из них считаются формирование инвалидности и преждевременная смертность [2–4].

Особое значение проблемы диагностики и лечения орфанных заболеваний имеют в педиатрии. По данным Европейского союза организаций больных редкими заболеваниями, диагностика редких наследственных болезней более чем в 75% случаев происходит в раннем детском возрасте, а тяжелая инвалидность с прогнозируемым тяжелым исходом формируется у 65% заболевших детей. Установлено, что 35% больных детей умирают в возрасте до 1 года жизни, почти 30% больных не доживают до 5 лет, 12% детей умирают в возрасте 5–15 лет [2, 5].

Первое упоминание об «орфанных» болезнях и лекарственных препаратах относится к 1983 г., когда в США был принят закон, в котором имелся перечень около 1600 болезней и 300 лекарственных препаратов, относящихся к этой категории [2, 6, 7]. В данном законодательном документе были представлены названия редких болезней и перечень «льгот для производителей фармакологических препаратов, пищевых продуктов и медицинской техники, используемых для лечения больных орфанными заболеваниями» [8, 9].

Обращается внимание на существование некоего «парадокса редкости» — орфанные болезни отличаются низкой распространенностью, однако общее число таких больных велико и постоянно растет. В настоящее время в мире зарегистрировано до 8 тыс. редких болезней, а на долю заболевших приходится 6–8% от всего населения [5].

В связи с тем что редкие (орфанные) заболевания у детей относятся к врожденным аномалиям и хромосомным нарушениям, по мнению ряда авторов, «одним из основных направлений профилактики

распространенности данной патологии должно быть снижение так называемого общего генетического груза в популяции, который проявляется более чем у 5% населения. Немаловажной составной частью всех профилактических мероприятий при этом считаются пренатальная и предимплантационная диагностика, позволяющие снизить риск рождения ребенка с наследственным заболеванием» [10–12]. Установлено, что при рациональной догестационной подготовке возможно сокращение числа случаев фолатазависимых врожденных пороков развития [13].

Инвазивные и неинвазивные методы пренатальной диагностики используются в нашей стране начиная с 2000 г. Ультразвуковое исследование плода (неинвазивный метод) должно проводиться на 10–14, 20–24 и 30–34-й неделях беременности, чтобы выявлять структурные повреждения на ранних этапах онтогенеза (анэнцефалия, полидактилия, хейлоскизис, врожденные пороки сердца и т.д.). Показано, что постоянное совершенствование аппаратных медицинских технологий (доплерографии, цветового доплерографического картирования, трехмерной эхографии и кардиотахографии) повышает разрешающую способность ультразвукового исследования и соответственно его диагностическую точность до 68–86%. Представляется важным, что данный метод может применяться для скрининговых исследований в целях снижения высокого риска рождения больного ребенка. Вместе с тем многие авторы обращают внимание на зависимость результатов ультразвукового исследования плода от субъективных и объективных факторов, в основном технические особенности оборудования, подготовленность специалистов, положение плода и объем околоплодных вод [14].

Среди неинвазивных методов пренатальной диагностики крайне важным считается биохимический скрининг при беременности, который проводится в два этапа (10–13 и 17–20-й неделя) и позволяет определять в крови матери специфические белки — сывороточные маркеры хромосомной патологии плода. К последним относятся альфа-фетопротеин, Р-частица хорионического гонадотропина человека, свободный эстриол и ассоциированный с беременностью протеин А (pregnancy associated plasma protein, PAPP-A) [15, 16]. Цель биохимического скрининга также состоит в выявлении беременных с высоким риском рождения ребенка с хромосомными аномалиями. Сообщается о высокой диагностической информативности биохимического скрининга, на современном этапе достигающей 75–80% [17].

К инвазивным методам пренатальной диагностики относятся биопсия ворсин хориона (в I триместре беременности), плацентоцентез, кордоцентез и амниоцентез (во II триместре беременности). Показаниями к проведению этих исследований служат наличие отклонений при скрининге во время неинвазивной пренатальной диагностики, а также случаи наслед-

ственной и врожденной патологии у детей, повторных самопроизвольных аборт и мертворождений в семье. Установлено, что данные методы исследования «обладают высочайшей диагностической точностью и применяются в качестве верифицирующих, подтверждающих методов в постановке пренатального диагноза, выполняются в амбулаторных условиях с соблюдением норм асептики и антисептики, не требуют премедикации и анестезии» [18]. Важным преимуществом биопсии ворсин хориона по сравнению с другими методами инвазивной пренатальной диагностики считается возможность ее проведения в I триместре беременности, начиная с 9,5 нед [18].

По данным официальной статистики, в Российской Федерации в 2013–2018 гг. отмечен высокий (более 97%) охват беременных женщин скрининговыми ультразвуковыми исследованиями плода и биохимическим скринингом. При этом доля плодов с выявленными врожденными пороками развития была не более 2%, а отклонения при проведении проб в рамках биохимического скрининга регистрировались в 3–5% случаев. По мнению авторов, недостаточная информированность медицинских работников и населения, прежде всего женщин, о возможностях пренатальной и предимплантационной диагностики ограничивает использование этого направления профилактики [12].

Особое место пренатальная диагностика занимает в профилактике наследственной патологии при применении вспомогательных репродуктивных технологий, так как у семейных пар, страдающих бесплодием, часто выявляются факторы риска рождения детей с врожденными пороками развития и наследственными заболеваниями. В данном случае важна возможность пренатальной диагностики до переноса бластоцисты в полость матки [19]. Многие зарубежные и отечественные исследователи сообщают о превышении доли пороков у детей, родившихся в результате экстракорпорального оплодотворения, по сравнению с общей популяцией на 30–40% [20–22].

В плане профилактики редких (орфанных) болезней представляется перспективной организация в многопрофильных педиатрических учреждениях «Пренатального консилиума», который предполагает привлечение в качестве консультантов педиатра, генетика, хирурга-неонатолога, специалиста по ультразвуковой диагностике и других специалистов по показаниям. В данном случае уже в пренатальном периоде можно не только выявить врожденные аномалии у будущего ребенка, но и планировать их коррекцию в раннем неонатальном периоде. По данным литературы, внедрение организационной модели «Пренатальный консилиум» позволило предотвратить формирование инвалидности, обусловленной врожденными аномалиями, у детей в 98% случаев. Кроме того, данный вид консультирования позволяет информировать родителей о проблемах, которые

могут возникнуть непосредственно после рождения ребенка с врожденным пороком развития, о том, какие хирургические вмешательства предстоят в будущем [1, 23, 24].

Одно из основных условий повышения эффективности лечения детей, больных редкими заболеваниями, считается их ранняя диагностика. Именно это послужило основанием для разработки программ скрининга в целях выявления таких болезней. Несомненно, целесообразен неонатальный скрининг для выявления тех нозологических форм, для которых существует патогенетическое лечение, позволяющее избежать тяжелого течения заболевания при условии ранней его диагностики. Экономически оправданным считается скрининг для выявления заболеваний, частота которых среди новорожденных превышает 1:10 тыс. В ряде стран скрининг осуществляется для выявления болезней даже с существенно более низкой частотой (1:20 000 – 1:40 000), так как их ранняя диагностика снижает вероятность преждевременной смерти больных. Перечень заболеваний новорожденных, подлежащих скринингу, варьирует в разных странах и определяется их региональной распространенностью – от 6 в Бразилии до 30 в Канаде [25–29].

В Москве с 2018 г. неонатальный скрининг был расширен до 11 заболеваний и добавлены в перечень 6 нозологий: глутаровая ацидурия типа I, тирозинемия типа I, лейциноз, метилмалоновая/пропионовая ацидурия, недостаточность биотинидазы, недостаточность среднепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот [30]. В настоящее время в России обсуждается создание тест-систем для 28–30 орфанных заболеваний и протокола мультиплексного скрининга с использованием тандемной масс-спектрометрии. Этот метод, являясь продолжением используемого биохимического скрининга, увеличивает перечень тестируемых редких (орфанных) заболеваний из класса наследственных нарушений обмена веществ [31].

В России охват неонатальным скринингом не превышает 95%, при этом болезни, входящие в его программу, выявляются каждый год в среднем у 1200 новорожденных. По данным Росстата, за период 2013–2018 гг. проведено 74,3 млн скрининговых тестов и выявлено 11,3 тыс. новорожденных с врожденными и наследственными заболеваниями. По мнению исследователей, представляется важным включение в неонатальный скрининг редких (орфанных) болезней, при которых возможна патогенетическая терапия: тирозинемия, болезнь «кленового сиропа», другие виды нарушений обмена аминокислот с разветвленной цепью (изовалериановая, метилмалоновая, пропионовая ацидемии), нарушения обмена жирных кислот, гомоцистинурия, глутарикацидурия, другие сфинголипидозы (болезнь Фабри, болезнь Гоше), мукополисахаридозы (I тип, II тип, VI тип) [12]. Отсутствие неонатального скрининга при многих редких (орфанных) заболеваниях усложняет их диагностику,

приводит к ошибочным диагнозам. В исследовании Европейской организации редких болезней (2012) по 8 редким (орфанным) болезням, не имеющим скрининговую программу, было установлено, что 25% больных ожидали диагностику от 5 до 30 лет, 40% получили первоначальный ошибочный диагноз. Средний возраст постановки диагноза редкого (орфанного) заболевания в Европе составляет 5,6 года, а в США — 7,6 года [32]. В настоящее время для расшифровки молекулярных основ болезней детского возраста актуальным считается «проведение геномных и прогеномных исследований, создание Всероссийской базы геномных данных о структуре и наследственной отягощенности различных популяционных групп, проживающих на территориях Российской Федерации, и разработка алгоритма расчета распространенности наследственных болезней в ее субъектах» [33].

Вкладом в процесс своевременного распознавания орфанного заболевания является внедрение технологий ранней помощи семьям с детьми в возрасте до 3 лет, отстающими в физическом или умственном развитии. Утвержденная Концепция развития ранней помощи в Российской Федерации предусматривает мероприятия по организации ранней помощи с учетом лучшего отечественного и зарубежного опыта, внедрению механизмов своевременного выявления детей, нуждающихся в ней [1]. Дополнительная проблема в борьбе с редкими болезнями состоит в недостаточной информированности о них врачей. Предлагается модернизировать систему последипломного и дополнительного профессионального образования в медицинских вузах и институтах повышения квалификации врачей, создать многопрофильные центры, доступные для всех регионов, с организацией медико-генетических консультаций, лабораторных обследований, программ повышения квалификации врачей первичного звена [25, 34]. Современные средства интеллектуальной поддержки принятия клинических решений определяют целесообразность и актуальность разработки новых «компьютеризированных систем распознавания заболеваний». Предлагается комплексный подход к процессу извлечения знаний из литературы с последующими экспертными оценками для разных возрастных периодов, соответствующих развитию заболеваний [35].

Важным направлением профилактики формирования инвалидности у детей с редкими болезнями признан поиск патогенетической терапии. Генотерапевтические препараты и препараты на основе жизнеспособных клеток человека стали использоваться

с начала 2000-х годов и были оценены как весьма перспективные для лечения этих болезней [36–40]. При одном и том же орфанном заболевании могут применяться препараты, содержащие разные типы жизнеспособных клеток: дифференцированные, стволовые и фибробласты, индуцированные плюрипотентные, *ex vivo* генетически модифицированные [41]. К настоящему времени среди огромного числа генетических заболеваний только примерно для 300 нозологических форм существуют методы лечения и соответствующие лекарственные препараты [42, 43].

В связи с законодательством Российской Федерации препараты, используемые для генной терапии *ex vivo*, были отнесены к биомедицинским клеточным продуктам. Это новый раздел для российского фармацевтического рынка, в настоящее время пока ни один биомедицинский клеточный продукт не зарегистрирован. Дополнительными сдерживающими факторами разработки биомедицинских клеточных продуктов для лечения генетических заболеваний в нашей стране считаются небольшое число пациентов и потребность в длительных клинических исследованиях [36].

Заключение

Таким образом, существуют определенные резервы по снижению инвалидности детей с редкими заболеваниями. Прежде всего, это внедрение современных технологий снижения генетического груза в популяции, т.е. профилактики наследственных и врожденных, в том числе орфанных болезней. Важными представляются создание Всероссийской базы геномных данных о структуре и наследственной отягощенности различных популяционных групп, проживающих на территории Российской Федерации, и разработка алгоритма расчета распространенности наследственных болезней в ее субъектах, а также выявление биохимических маркеров повреждения и репарации клеток мозга.

Среди других направлений по снижению распространенности орфанной патологии, по профилактике инвалидности при ней находятся внедрение пренатальной и предимплантационной диагностики; использование организационной модели «Пренатальный консилиум»; проведение более широкого скрининга в целях выявления врожденных и наследственных болезней обмена в неонатальном периоде с включением наиболее распространенных нозологических форм редких (орфанных) болезней; поиск методов патогенетической терапии, повышение знаний педиатров о редких (орфанных) заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Зелинская Д.И., Терлецкая Р.Н. Инвалидность детского населения России (современные правовые и медико-социальные процессы). Монография. М.: Юрайт; 2019: 194. [Zelinskaja D.I., Terleckaja R.N. Disability of the children's

population of Russia (modern legal and medical-social processes). Monograph. M.: Jurajt; 2019: 194. (in Russ.)]

2. Новиков П.В. Проблема редких (орфанных) заболеваний в Российской Федерации: медицинские и нормативно-

- правовые аспекты ее решениях. Терапевтический архив 2014; 86(12–2): 3–12. [Novikov P.V. The problem of rare (orphan) diseases in the Russian Federation: medical and normative legal aspects of its solution. *Terapevticheskiy arkhiv* 2014; 86(12–2): 3–12. (in Russ.)]
3. Berry S.A., Coughlin C.R., McCandless S., McCarter R., Seminara J., Yudkoff M., LeMons C. Developing interactions with industry in rare diseases: lessons learned and continuing challenges. *Genet Med* 2020; 22(1): 219–226. DOI: 10.1038/s41436-019-0616-9
 4. Brenna E., Polisten B., Spandonaro F. The implementation of health technology assessment principles in public decisions concerning orphan drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 2020; 22(1): 219–226. DOI: 10.1007/s00228-020-2855-7
 5. Михайленко Е.В., Кузьмин С.Б. Анализ правового регулирования лекарственного обеспечения граждан Российской Федерации, страдающих орфанными заболеваниями. *Медицинское право: теория и практика*. 2018; 4(7): 226–230. [Mihajlenko E.V., Kuz'min S.B. Analysis of the legal regulation of drug supply of citizens of the Russian Federation suffering from orphan diseases. *Meditsinskoe pravo: teoriya i praktika* 2018; 4(7): 226–230. (in Russ.)]
 6. Sarpatwari A., Kesselheim A.S. Reforming the Orphan Drug Act for the 21st Century. *N Engl J Med* 2019; 381(2):106–108. DOI: 10.1056/NEJMp1902943
 7. Scherman D., Fetro C. Drug repositioning for rare diseases: Knowledge-based success stories. *Therapie* 2020;75(2):161–167. DOI: 10.1016/j.therap.2020.02.007
 8. Hong Y.D., Villalonga-Olives E., Perfetto E.M. Patient-Reported Outcomes in Orphan Drug Labels Approved by the US Food and Drug Administration. *Value Health* 2019; 22(8): 925–930. DOI: 10.1016/j.jval.2019. 03.010
 9. Wu J., Wang C., Toh S., Pisa F.E., Bauer L. Use of real-world evidence in regulatory decisions for rare diseases in the United States-Current status and future directions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2020; 29(10):1213–1218. DOI: 10.1002/pds.4962
 10. Шавалиев Р.Ф., Яфарова С.Ш., Волгина С.Я. Современные медицинские технологии в профилактике орфанных болезней. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины* 2018; 26(5): 346–9. [Shavaliyev R.F., Jafarova S.Sh., Volgina S.Ja. The modern medical technologies in orphan diseases prevention. *Problemy social'noj gigieny, zdravooohraneniya i istorii meditsiny*. 2018; 26(5): 346–349. (in Russ.)] DOI: 10.32687/0869-866X-2018-26-5-346-349
 11. Суворов Г.Н., Зенин С.С. Особенности правового регулирования процедуры пренатальной диагностики в Федеративной Республике Германия. Пробелы в российском законодательстве 2019; 5: 200–205. [Suvorov G.N., Zenin S.S. Features of legal regulation of prenatal diagnosis procedure in the Federal Republic of Germany. *Probely v rossiiskom zakonodatel'stve* 2019; 5: 200–205. (in Russ.)]
 12. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Намазова-Баранова Л.С., Терлецкая Р.Н. Состояние здоровья детей современной России (Серия «Социальная педиатрия», выпуск 21). М.: «ПедиатрЪ»; 2020: 116. [Baranov A.A., Al'bickij V.Yu., Namazova-Baranova L.S., Terleckaja R.N. State of health of children of modern Russia (Seriya «Sotsial'naya pediatriya», vypusk 21). М.: «Pediatr»; 2020: 116. (in Russ.)]
 13. Цуркан С.В. Технологии ранней профилактики детской инвалидности от врожденных пороков развития. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2011; 20(4): 18. [Curkan S.V. Early prevention of infants' disability due to congenital malformation. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya* 2011; 20(4): 18. (in Russ.)] <https://elibrary.ru/item.asp?id=17271903>
 14. Юдина Е.В., Медведев М.В. Основы пренатальной диагностики. М.: РАВУЗДПГ, Реальное время; 2002: 184. [Yudina E.V., Medvedev M.V. Fundamentals of prenatal diagnostics. М.: RAVUZDPG, Real'noe vremja; 2002: 184. (in Russ.)]
 15. Макаров И.О., Юдина Е.В., Боровкова Е.И. Прогнозирование неблагоприятных исходов беременности на основании биохимического скрининга I триместра. *Акушерство, гинекология и репродукция* 2011; 5(1): 18–21. [Makarov I.O., Yudina E.V., Borovkova E.I. Prediction of unfavorable outcomes of pregnancy based on biochemical screening in trimester. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukt-siya* 2011; 5(1): 18–21. (in Russ.)]
 16. Dershem R., Metpally R.P.R., Jeffreys K., Krishnamurthy S., Smelser D.T., Hershinkel M. et al. Rare-variant pathogenicity triage and inclusion of synonymous variants improves analysis of disease associations of orphan G protein-coupled receptors. *Biol Chem* 2019; 48(294): 18109–18121. DOI: 10.1074/jbc.RA119.009253
 17. Мирошникова И.В., Маркова Ж.Г., Шилова Н.В., Золотухина Т.В. Анализ совместного использования результатов неинвазивного скрининга, полученных в первом и во втором триместрах беременности. В сб.: *Генетика человека и патология. Сборник научных трудов. Выпуск 11. Под редакцией В.А. Степанова*. Томск: Литературное бюро; 2017: 281–284. [Miroshnikova I.V., Markova Zh.G., Shilova N.V., Zolotuhina T.V. Analysis of the sharing of non-invasive screening results obtained in the first and second trimesters of pregnancy. In sb.: *Human genetics and pathology. Collection of scientific works. Vypusk 11. Editor V.A. Stepanova*. Tomsk: Literary Bureau; 2017: 281–284. (in Russ.)]
 18. Сухих Г.Т., Трофимов Д.Ю., Барков И.Ю., Донников А.Е., Шубина Е.С., Коростин Д.О. и др. Новые подходы к проведению пренатального скрининга хромосомной патологии: ДНК-скрининг по крови матери. *Акушерство и гинекология* 2016; 8: 72–78. [Suhikh G.T., Trofimov D.Yu., Barkov I.Yu., Donnikov A.E., Shubina E.S., Korostin D.O. et al. New approaches to prenatal screening for chromosomal abnormalities: maternal blood and screening. *Akusherstvo i ginekologiya* 2016; 8: 72–78. (in Russ.)] DOI: 10.18565/aig.2016.8.72-78
 19. Фетисова И.Н., Малышкина А.И., Бойко Е.Л., Семенов С.С., Фетисов Н.С., Савельева Е.В. и др. Результаты преимплантационного генетического тестирования эмбрионов у пациенток позднего репродуктивного возраста. *Вестник Ивановской медицинской академии* 2019; 24(2): 36–38. [Fetisova I.N., Malysheva A.I., Boyko E.L., Semenov S.S., Fetisov N.S., Savelyeva E.V. et al. The results of embryo preimplant genetic test in patients of tardy reproductive age. *Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii* 2019; 24(2): 36–38. (in Russ.)]
 20. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Смирнов И.Е. Медико-социальные проблемы вспомогательных репродуктивных технологий с позиции педиатрии. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2015; 70(3): 307–314. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Beljaeva I.A., Bombardirova E.P., Smirnov I.E. Medical and social problems of assisted reproductive technologies from the perspective of pediatrics. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk* 2015; 70(3): 307–314. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1326
 21. Chaabane S., Sheehy O., Monnier P., Bissonnette F., Trasler J.M., Fraser W., Bérard A. Ovarian stimulators, intrauterine insemination, and assisted reproductive technologies use and the risk of major congenital malformations-the AtRISK Study. *Birth Defects Research Part B. Developmental and Reproductive Toxicology* 2016; 107(3): 1361–1347. DOI: 10.1002/bdrb.21178
 22. Iwashima S., Ishikawa T., Itoh H. Reproductive technologies and the risk of congenital heart defects. *Human Fertility (Cambridge, England)* 2017; 20(1): 14–21. DOI: 10.1080/14647273.2016.1254352
 23. Кучеров Ю.И., Стыгар А.М., Жиркова Ю.В., Борисова Н.И. Пренатальный консилиум при пороках развития плода. *Детская хирургия* 2016; 20(4): 211–5. [Kuchеров Yu.I.,

- Styggar A.M., Zhirkova Ju.V., Borisova N.I. Prenatal consilium for fetal malformations. *Detskaya khirurgiya* 2016; 20(4): 211–215. (in Russ.)] DOI: 10.18821/1560-9510-2016-20-4-211-215
24. Benachi A., Samacki S. Prenatal counselling and the role of the paediatric surgeon. *Semin Pediatr Surg* 2014; 23: 240–243. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2014.09.002
 25. Витковская И.П., Печатникова Н.Л., Петряйкина Е.Е., Колтунов И.Е. Раннее выявление врожденных и наследственных заболеваний (неонатальный скрининг, селективный скрининг). Опыт региона и перспективы развития. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение* 2018; 2(1–1): 62–66. [Vitkovskaja I.P., Pechatnikova N.L., Petrijajkina E.E., Koltunov I.E. Early detection of congenital and hereditary diseases (neonatal screening, selective screening). Regional experience and development prospects. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie* 2018; 2(1–1): 62–66. (in Russ.)]
 26. Волкова Н.С., Аксу Э. Редкие (орфанные) заболевания: правовое регулирование в России и за рубежом. *Журнал зарубежного законодательства и сравнительного правоведения* 2018; 71(4): 154–160. [Volkova N.S., Aksu Je. Rare (orphan) diseases: legal regulation abroad. *Zhurnal zarubezhnogo zakonodatel'stva i sravnitel'nogo pravovedeniya* 2018; 71(4): 154–160. (in Russ.)] DOI: 10.12737/art.2018.4.20
 27. He J., Song P., Kang Q., Zhang X., Hu J., Yang Y. et al. Overview on social security system of rare diseases in China. *Biosci Trends* 2019; 4(13): 314–323. DOI: 10.5582/bst.2019.01209
 28. Harris E. Addressing the needs of Canadians with rare diseases: an evaluation of orphan drug incentives. *J Law Biosci* 2018 31; 3(5): 648–681. DOI: 10.1093/jlb/lsy019
 29. Giugliani L., Vanzella C., Zambrano M.B., Donis K.C., Wal-lau T.K.W., Costa F.M.D. Clinical research challenges in rare genetic diseases in Brazil. *Genet Mol Biol* 2019; 1(42): 305–311. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2018-0174
 30. Воинова В.Ю., Школьников М.А., Найговзина Н.Б. Ресурсы оказания медицинской помощи больным с орфанными заболеваниями в различных странах. *Доктор.Ру* 2018; 148(4): 6–13. [Voinova V.Ju., Shkol'nikova M.A., Najgovzina N.B. Rare (orphan) diseases: legal regulation abroad. *Doktor.Ru* 2018; 148(4): 6–13. (in Russ.)] DOI: 10.12737/art.2018.4.2
 31. Захарова Е., Красильникова Е.И. Орфанные болезни. *Практика педиатра* 2019; 4: 20–26. [Zaharova E., Krasil'nikova E.I. Orphan disease. *Praktika pediatra* 2019; 4: 20–26. (in Russ.)]
 32. Heard J.M., Vrinten C., Schlander M., Bellettato C.M., van Lingen C., Scarpa M. Availability, accessibility and delivery to patients of the 28 orphan medicines approved by the European Medicine Agency for hereditary metabolic diseases in the MetabERN network. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15(1): 3. DOI: 10.1186/s13023-019-1280-5
 33. Ларионова В.И., Храмова Е.Г., Никитина А.П., Серебрякова Е.А., Мельникова И.Ю. Роль новых молекулярно-генетических технологий в дифференциальной диагно-стике орфанных болезней у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2019; 161(1): 145–149. [Larionova V.I., Hramcova E.G., Nikitina A.P., Serebrjakova E.A., Mel'nikova I.Yu. New molecular-genetic technologies in differential diagnostics of orphan diseases in children. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2019; 161(1): 145–149. (in Russ.)] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-161-1-145-149
 34. Мартынович Н.Н., Барзунова Т.В., Съемицкова Ю.П. Опыт практической подготовки будущих врачей-педиатров по учебной дисциплине по выбору «орфанные заболевания». *Тихоокеанский медицинский журнал* 2020; 79(1): 85–87. [Martynovich N.N., Barzunova T.V., S'emshikova Yu.P. Experience of practical training of future pediatricians in academic discipline of choice «orphan diseases». *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal* 2020; 79(1): 85–87. (in Russ.)] DOI: 10.34215/1609-1175-2020-1-85-87
 35. Благосклонов Н.А., Кобринский Б.А. Разработка основанной на знаниях системы диагностики орфанных заболеваний. *Врач и информационные технологии* 2019; 4: 72–78. [Blagosklonov N.A., Kobrinskij B.A. Knowledge-based diagnostic system for orphan diseases development. *Vrach i informatsionnye tekhnologii* 2019; 4: 72–78. (in Russ.)] DOI: 10.37690/1811-0193-2019-4-72-78
 36. Рачинская О.А., Водякова М.А., Мельникова Е.В., Меркулов В.А. Терапия генетических заболеваний: актуальные направления разработки биомедицинских клеточных продуктов. *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение* 2019; 19(4): 225–232. [Rachinskaja O.A., Vodjakova M.A., Mel'nikova E.V., Merkulov V.A. Treatment of genetic diseases: current trends in the development of biomedical cell products. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie* 2019; 19(4): 225–232. (in Russ.)] DOI: 10.30895/2221-996X-2019-19-4-225-232
 37. Brasil S., Pascoal C., Francisco R., Dos Reis Ferreira V., Vi-deira P.A., Valadão A.G. Artificial Intelligence (AI) in Rare Diseases: Is the Future Brighter? *Genes (Basel)* 2019; 10(12): E978. DOI: 10.3390/genes10120978
 38. Karas L. Incentivizing Therapies for Rare Diseases. *JAMA* 2019; 322(5): 464–465. DOI: 10.1001/jama.2019.6954
 39. Blin O., Lefebvre M.N., Rascol O., Micallef J. Orphan drug clinical development. *Therapie* 2020; 75(2): 141–147. DOI: 10.1016/j.therap.2020.02.004
 40. Fetro C., Scherman D. Drug repurposing in rare diseases: Myths and reality. *Therapie* 2020; 75(2): 157–160. DOI: 10.1016/j.therap.2020.02.006
 41. Guttmacher A.E., Collins F.S. Genomic medicine — a primer. *N Engl J Med* 2002; 347(19): 1512–1520. DOI: 10.1056/NEJMr012240
 42. Kerr K.W., Glos L.J. Effective Market Exclusivity of New Molecular Entities for Rare and Non-rare Diseases. *Pharmaceut Med* 2020; 34(1): 19–29. DOI: 10.1007/s40290-019-00317-9
 43. Lapeyre-Mestre M. The challenges of pharmacoepidemiology of orphan drugs in rare diseases. *Therapie* 2020; 75(2): 215–220. DOI: 10.1016/j.therap.2020.02.013

Поступила: 18.01.21

Received on: 2021.01.18

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.