

УДК 616 - 037 - 039.42

*Халаимова О.А.- студент Медицинского института*

*НИУ «БелГУ,*

*Научный руководитель: Камышникова Л.А.- кандидат  
медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии*

*НИУ «БелГУ*

*Белгородский государственный национальный  
исследовательский университет,*

*Россия, г. Белгород*

## **О ПРОБЛЕМЕ БОЛЬНЫХ ОРФАННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

### **Аннотация**

В статье рассмотрены наиболее важные проблемы диагностики, терапии, социальной помощи и поиск решений данных проблем пациентов с орфанными заболеваниями. В декабре 2020 нами был проведен поиск публикаций, с использованием системы поиска Google Scholar временной диапазон поиска с 2000 по 2020 г. по ключевым словам: орфанные заболевания (на русском и английском языках). С учетом цели статьи были отобраны 32 источника. . Показаны основные сложности орфанных заболеваний: отсутствие качественной информации, а так же подтвержденных знаний о данных заболеваниях; задержка диагностических данных; трудности с подбором грамотного специалиста; проблемы получения инвалидности; недоступность социальной помощи; психологические проблемы: пациенты с редкими заболеваниями и их семьи отягощают свое состояние отчаяньем и страхом.

**Ключевые слова:** орфанные заболевания, проблемы диагностики, терапия.

*Khalaimova O. A.- student of the Medical Institute of the Belgorod State  
National Research University,*

*Kamyshnikova L. A.- Candidate of Medical Sciences, Associate  
Professor of the Department of Faculty Therapy of the Belgorod State  
National Research University Belgorod State National Research University  
Belgorod National Research University,  
Russian, Belgorod*

## **ABOUT THE PROBLEM OF PATIENTS WITH ORPHAN DISEASES**

### **Abstract**

The most important problems of diagnosis, therapy, social assistance and the search for solutions to these problems of patients with orphan diseases discussed in the article. In December 2020, we searched for publications using the Google Scholar search system, the time range of search from 2000 to 2020 for the keywords: orphan diseases (in Russian and English). Considering the purpose of the article, 32 sources were selected. The main difficulties of orphan diseases are shown: lack of quality information, as well as confirmed knowledge about these diseases; delay in diagnostic data; difficulties with the selection of a competent specialist; problems of getting a disability; inaccessibility of social assistance; psychological problems: patients with rare diseases and their families burden their condition with despair and fear.

**Keywords:** orphan diseases, diagnostic problems, therapy.

### **Введение**

Объективно сформировалось так, что медицина в большинстве своем нацелена в основном на распространенные и широко встречающиеся, социально значимые заболевания. Однако пациентов с редко встречающимися патологиями, или орфанными заболеваниями (ОЗ), за

последние годы стали относить к одной из самых больших проблем системы здравоохранения [1,3].

Понятие "редкие заболевания" появилось в Соединенных Штатах в середине 1970-х годов и был стабилизирован в законе «Об орфанных лекарствах 1984 года». В Европе, как и в Соединенных Штатах, по оценкам, число людей, затронутых такими заболеваниями, составляет 25 миллионов. В нашей стране данный термин был введен в Федеральном законе № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» в 2011 г. Следуя из его содержания, к редким относят такие болезни, распространенность которых составляет не более 10 случаев на 100 000 или 0,2 на 2000 населения, то есть в пять раз ниже, чем в других странах [2,8,10].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), общее количество пациентов с редкими заболеваниями в Европе сегодня составляет около тридцати миллионов человек. На официальном сайте ведомства Российской Федерации за 2019 год список орфанных заболеваний составил 219 болезней [3].

**Цель исследования** - литературный обзор проблем больных с орфанными заболеваниями и поиск решений данных проблем.

**Материал и методы:** в декабре 2020 нами был проведен поиск публикаций, с использованием системы поиска Google Scholar временной диапазон поиска с 2000 по 2020 г. по ключевым словам: орфанные заболевания (на русском и английском языках). Было найдено 351 статья, далее используя сортировки по датам с 2015 по 2020 г, сузили результат поиска до 153 статей, которые были проанализированы, из них отобрали 32 с учетом цели статьи.

**Результаты:** В настоящее время в мире создаются организации, которые занимаются проблемами редких заболеваний, так называемые международные орфанные организации [11,15]. К ним относятся - EURORDIS, NORD, а так же некоторые фармацевтические компании. Сейчас нет определенных критериев, по которым можно было бы определить частоту встречаемости редких болезней в разных странах [5,7]. Главной проблемой создания таких критериев является тот факт, что некоторые страны имеют очень низкую численность населения [6]. Эти страны относят к малым популяциям, в которых трудно определить частоту редких болезней с точки зрения статистики, и обычно в них определяют общее число зарегистрированных пациентов с орфанными болезнями. Однако, несмотря на это, Европейской комиссией по редким болезням 2010 года был предложен вариант определения частоты встречаемости таких заболеваний, учитывая три наиболее важных критерия [21,23,24]:

- определенная частота и распространенность заболевания;
- хронический и прогрессирующий вариант течения болезни, представляющий угрозу для жизни больного;
- наличие необходимого препарата для терапии редкой болезни.

Учитывая данные критерии, в ряде стран был установлен процент частоты встречаемости наиболее распространенных орфанных заболеваний на 10 000 населения [12,14]. Наиболее часто встречающимся ОЗ являются: мышечная дистрофия Дюшенна, синдром Элерса-Данлоса, болезнь Крона, муковисцидоз, синдром Марфана, туберозный склероз, синдром Прадера-Вилли, синдром ломкой X-хромосомы [9,17]. Так, в Соединенных Штатах Америки зарегистрировано 7,5 человек из 10 000, страдающих орфанными заболеваниями (1%); в странах Евросоюза на эту же численность населения приходится 5,0 человек (0,05 %); в Японии - 4 человека (0,04%); Австралию, Россию и Великобританию относят к

«ультрасиротским» по данным заболеваниям странам, на 10 000 населения приходится соответственно 1,1 (0,011%), 1 (0,010%) и 0,18 (0,0018%) человек (рис.1).



Рис.1. Частоты встречаемости наиболее распространенных орфанных заболеваний на 10 000 населения в различных странах

Fig. 1 Frequency of occurrence of the most common orphan diseases per 10 000 population in different countries

К основным сложностям орфанных патологий относят:

- отсутствие качественной информации, а так же подтвержденных знаний о данных заболеваниях;
- задержка диагностических данных;
- трудности с подбором грамотного специалиста;
- проблемы получения инвалидности;
- недоступность социальной помощи;
- психологические проблемы: пациенты с редкими заболеваниями и их семьи отягощают свое состояние отчаяньем и страхом.

Категория редких заболеваний трудна для понимания врачами. Это объясняется тем, что редко проводят исследования и сравнительно малое количество подтвержденных знаний, касающихся орфанных болезней [16]. В статье Витовской И.В. выявлено, что высокий процент врачей в качестве источника знаний используют интернет-источники, информация в которых отрывочная, недостаточно верная с точки зрения науки и не создает

настоящего представления о проблеме [26]. Кроме того, в большинстве случаев не отработаны организационные формы взаимодействия практических врачей с окружными специалистами и главными внештатными специалистами Департамента здравоохранения, что уменьшает прямое общение пациентов с нужными ему специалистами [26]. В связи со всеми этими причинами врачей-специалистов, занимающихся лечением редких болезней, очень мало. Поэтому возникают трудности с подбором грамотного специалиста в этой области.

Пациенты с ОЗ нечасто следуют стандартной для широко встречающихся болезней схеме – от диагностики к лечению. Важной проблемой пациентов с редкими заболеваниями является трудность диагностики [18]. Такие больные могут многие месяцы и годы наблюдаться у различных специалистов до постановки верного диагноза. В исследовании, которое было проведено Европейской организацией по редким заболеваниям (EURORDIS) по восьми наиболее часто встречающимся редким болезням (мышечная дистрофия Дюшенна, синдром Элерса-Данлоса, болезнь Крона, муковисцидоз, синдром Марфана, туберозный склероз, синдром Прадера-Вилли, синдром ломкой X-хромосомы), четвертая часть пациентов сообщили, что правильного диагноза они ожидали от 5 до 30 лет, при этом первоначальный диагноз был неверным у половины обследуемых пациентов [20].

Для диагностирования орфанных заболеваний на раннем этапе, было создано медико-генетическое консультирование. Медицинские специалисты квалифицированно помогают пациентам с наследственными и врожденными патологиями [19]. В начале 21 века в связи с реализацией национального проекта «Здоровье» был расширен неонатальный скрининг новорожденных. Например, раньше кровь, взятую у младенцев, анализировали лишь по двум наследственным заболеваниям – фенилкетонурии и врожденному гипотиреозу. Сейчас, новорожденных

обследуют на предмет наличия у них ещё трёх болезней: галактоземии, муковисцидоза и адреногенитального синдрома [10]. Если у ребенка была обнаружена одна из указанных патологий, его наблюдают у врача-специалиста.

Даже если установлен верный диагноз, возникают большие сложности с получением терапии. Они заключаются в том, что орфанные препараты создаются на основе биотехнологий, требующих очень много времени и больших затрат из государственного бюджета страны [22]. Так, для того, чтобы создать новый лекарственный препарат в среднем необходимо около восьми - десяти лет работы и около одного миллиарда долларов инвестиций. Если новый фармацевтический препарат создается для терапии массового заболевания и будет использоваться в больших объемах, то затраты на его производство окупятся [17,25]. В случае с орфанными препаратами это не работает. Вследствие низкого процента встречаемости таких пациентов, объем продаж на фармацевтическом рынке будет небольшим, поэтому возрастает стоимость каждой упаковки препарата.

Вместе с тем, в настоящее время в ходе исследований, посвященных изучению редких заболеваний, основное внимание уделяется разработке и осуществлению закона «Об орфанных лекарствах» в качестве государственной политики [12].

Правила лекарственного обеспечения и организации всей медицинской помощи пациентам с редкими заболеваниями в полной мере регулируются документами федерального уровня. Здравоохранение Российской Федерации финансируется по программно-целевому принципу. Объем фармацевтических препаратов, который необходим пациентам, устанавливается с учетом клинических рекомендаций, стандартов медицинской помощи и средней курсовой дозы [12]. Каждая область определяет потребности лекарственных препаратов с запасом для

всех пациентов на 15 месяцев, и не позднее 1 ноября отправляет заявку в Минздрав России. Минздрав России совершает закупку препаратов, которые сразу распределяются в регионы: по накладным и актам приема-передачи Минздрав России принимает их на учет и издает распоряжения о передаче лекарств с указанием номенклатуры, количества и стоимости в каждый региональный орган управления здравоохранением. Фармацевтические препараты принимаются на учет уже в орган управления здравоохранением и передаются в медицинские и фармацевтические учреждения по распорядительным актам о передаче препаратов с указанием их номенклатуры, количества и стоимости в отношении каждой организации, получившей товар [13].

Пациенты с редкими заболеваниями сталкиваются с трудностями оформления инвалидности. Фактически наличие у человека орфанного заболевания еще не является основанием для признания его инвалидом по закону, иными словами не всем могут оформить инвалидность.

Для оформления инвалидности важным критерием в данном случае является внешний вид больного на фоне проводимой терапии. Ключевым критерием установления инвалидности является степень тяжести заболевания и наличие осложнений. Исходя из этого, у пациента, не имеющего осложнений по данному заболеванию, оснований для признания его инвалидом по этой патологии нет [13].

Несмотря на разную клиническую симптоматику и последствия, проблемы у пациентов с редко встречающимися заболеваниями бывают одинаковыми. Это, в первую очередь объясняется природой ОЗ, которая в большинстве случаев является генетической [27]. Так, например, аутизм может быть симптомом таких заболеваний, как синдромы Ангельмана, Сотоса, Ушера 2 типа, Ретта. Данные состояния в прошлом были описаны как аутизм, умственная отсталость, или психоз, а их наследственная картина была определена позже [31, 32].

Все эти сложности наносят физический, экономический, и психоэмоциональный урон пациентам и их родственникам и приводят к ряду специфических проблем.

По мнению ряда ученых, для решения выше указанных проблем, необходимо повышать знания врачей по различным аспектам ОЗ, следует включать в программы повышения квалификации врачей обсуждение редких заболеваний и изменения в законодательной базе, связанных с данной патологией. Следует чаще освещать ОЗ на симпозиумах и научных конференциях. Определенную пользу принесло бы возникновение целевых программ, утверждение определенных стандартов терапии орфанных патологий, а так же изучение вопроса о государственном лекарственном страховании. Также авторы рекомендуют подготовить научно-методические и директивные материалы в медицинских организациях по орфанным заболеваниям [4,26].

Таким образом, на современном этапе научных знаний об орфанных заболеваниях необходимо постоянно совершенствовать организационно-методологические и клинико-профилактические механизмы помощи больным, осуществлять поддержку и стимулировать развитие новых методов терапии редких заболеваний. Следует создать и утвердить стандарты терапии ОЗ, и изучать вопросы о государственном лекарственном страховании. Все это позволит значительно повысить качество жизни пациентов, а так же улучшить исход заболевания.

#### **Литература**

1. Попова О.В., Лапин Ю.Е. Правовые механизмы защиты прав больных с орфанными заболеваниями//Правовые вопросы в здравоохранении. 2014. №11.С. 100-111.
2. Гурылева М.Э. Проблемы оказания медицинской помощи больным орфанными заболеваниями//Правовые вопросы в здравоохранении. 2014.№ 2. С. 50-57.

3. Всемирная организация здравоохранения// Выпуск 90, № 6. Июнь 2012. С. 401-476.
4. Захарова Е. Ю., Ижевская В. Л., Байдакова Г. В., Иванова Т. А., Чумакова О. В., Куцев С. И. Массовый скрининг на наследственные болезни: ключевые вопросы// Мед. генетика. 2017.№10.С. 3–13.
5. Пеленцов Ж.Ж, Филдер А.Л, Лоус та, Эстерман Ай. Потребности в поддерживающем уходе родителей с ребенком с редким заболеванием: результаты онлайн-опроса// BMC Fam Pract. 2016.88 с.  
<https://doi.org/10.1186/s12875-016-0488-x>.
6. Намазова-Баранова Л.С., Полякова С.И., Боровик Т.Э., Бушуева Т.В., Варичкина М.А., Геворкян А.К. Семилетний опыт терапии нитизиноном наследственной тирозинемии 1-го типа в России// Эффективная фармакотерапия. 2015. №3.С. 24–31.
7. Близнюк С.А., Чубыкина У.В., Ежов М.В. Семейная гиперхолестеринемия у детей и подростков: особенности диагностики и лечения// Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2017. №4. С. 71–73.
8. Прохорова И.В., Строкова Т.В., Багаева М.Э., Сурков А.Г., Павловская Е.В., Таран Н.Н. Особенности нутритивного статуса у пациентов с печеночными формами гликогеновой болезни// Вопросы детской диетологии. 2018. №6.С. 68-70.
9. Строкова Т.В., Прохорова И.В., Сурков А.Г., Багаева М.Э.,Павловская Е.В., Таран Н.Н. Непрерывное мониторирование гликемии у детей с гликогенозами// Альманах клинической медицины. 2017.№1. С. 23–32.  
DOI: [http:// doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-1-23-32](http://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-1-23-32)
10. Ягудина Р. И., Королева Н. И. Редкие заболевания. Орфанные лекарственные средства//Медицинское информационное агентство. 2015. С.776 .
11. Данилов Ан.Б., Данилов Ал.Б., Спиринов Н.Н. и др. Болевой синдром – раннее проявление болезни Фабри: новые скрининговые опросники//Управление болью. 2016. №2.С 2-6.
12. Федеральный закон № 429-ФЗ от 22 декабря 2014 г.// «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств».
13. Федеральный закон № 181-ФЗ от 24.11.1995г.// "О социальной защите инвалидов в Российской Федерации"
14. Витковская И.П., Печатникова Н.Л., Уткин С.А., Петрайкина Е.Е., Колтунов И.Е., Мелик-Гусейнов Д.В. 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.№58.С. 52.

15. Николаева Е. А., Семячкина А. Н. Современные возможности лечения наследственных заболеваний у детей// Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. №4.С. 1–4.

16. I.J. Onakpoya, E.A. Spencer M.J.Thompson, C.J. Heneghan Effectiveness, safety and costs of orphan drugs: an evidence-based review//Br. Med. J. Open. 2015. №5.

17. News-Girard J, Obilar HN, Plazas PC. Objectivity in rare disease research: a philosophical approach// Nurs Inq. 2020. №1. С. 25- 27

DOI:10.1111/nin.12323

18. Taylor C, Jan S, Thompson K. Funding therapies for rare diseases: an ethical dilemma with a potential solution// Aust Health Rev. 2018. № 1.С. 117–119.

DOI:10.1071/AH16194

19. Divino, V., DeKoven, M., Kleinrock, M., Wade, R.L., Kaura, S. Orphan drug expenditures in the United States. A historical and prospective analysis// Health Aff. 2016. №35.С. 1588–1594.

20. Cheng, A.; Xie, Z. Challenges in orphan drug development and regulatory policy in China// Orphanet J. Rare Dis. 2017. №12.С. 13–27

21. McCormack P, Woods S, Aartsma-Rus A, et al. Guidance in social and ethical issues related to clinical, diagnostic care and novel therapies for hereditary neuromuscular rare diseases: “translating” the translational// PLoS Curr. 2013. №5.С.23-24.

doi:10.1371 / currents.md. f90b49429fa814bd26c5b22b13d773ec

22. Gelinas L, Crawford B, Kelman A, Bierer BE. Relocation of study participants for rare and ultra-rare disease trials: ethics and operations// Contemp Clin Trials. 2019.№ 84 DOI:10.1016/j.cct.2019.105812

23. Francini-Pesenti F., Tresso S., Vitturi N. Modified Atkins ketogenic diet improves heart and skeletal muscle function in glycogen storage disease type III. Acta Myol. 2019. №1.С. 17–20

24. Ben Chehida A., Ben Messaoud S., Ben Abdelaziz R. et al. A lower energetic, protein and uncooked cornstarch intake is associated with a more severe outcome in glycogen storage disease type III: an observational study of 50 patients// J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2018. №9. С. 979–986.

DOI: <http://doi.org/10.1515/jpem2018-0151>

25. Rossi A., Hoogeveen I.J., Bastek V.B. et al. Dietary lipids in glycogen storage disease type III: A systematic literature study, case studies, and future recommendations// J. Inherit. Metab. Dis. 2020.№4.C. 770–777.

26. Miller KL, Lanthier M. Trends in orphan new molecular entities, 1983-2014: half were first in class, and rare cancers were the most frequent target// Health Aff. 2016.№35.C.464-70.

<https://doi.org/10.1377/hlthaff.2015.0921>.

27. Onakpoya IJ, Spencer EA, Thompson MJ, Heneghan CJ. Effectiveness, safety and costs of orphan drugs: an evidence-based review// BMJ Open. 2015.№5.C. 14-16. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007199>.

28. Access to orphan drugs: a comprehensive review of legislations, regulations and policies in 35 countries// PLoS One. 2015.№10.C.45-46. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140002>.

29. PLoS One. Eur J Med Genet. 2015. №54.C. 220-224. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2010.12.001>.

30. Braun MM, Farag-El-Massah S, Xu K, Cote TR. Emergence of orphan drugs in the United States: a quantitative assessment of the first 25 years// Nature Rev Drug Discov. 2010. №9.C. 519-22. <https://doi.org/10.1038/nrd3160>.

31. Herder, M. Orphan drug incentives in the pharmacogenomic context: Policy responses in the USA and Canada// J. Law Biosci. 2016. №3.C. 158–172.

32. Henrard, S.; Hermans, C. Rare diseases and orphan drugs in Belgium and in the European Union// What is the current situation, Louvain Med. 2015. №134.C. 527–534.

## REFERENCES

1. Popova O.V., Lapin Ju.E. Pravovye mehanizmy zashhity prav bol'nyh s orfannymi zabolevaniyami [Legal mechanisms for protecting the rights of patients with orphan diseases]// Pravovye voprosy v zdravooхранenii[Legal issues in healthcare]. 2014. №11.P. 100- 111[in Russian]

2. Guryleva M.Je. Problemy okazaniya medicinskoj pomoshhi bol'nym orfannymi zabolevaniyami[Problems of providing medical care to patients with orphan diseases]// Pravovye voprosy v zdravooхранenii[Legal issues in health care]. 2014.№ 2. P. 50-57. [in Russian]

3. Vsemirnaja organizacija zdravoohraneniya[World Health Organization] // Vypusk 90, № 6. Ijun' 2012 [Issue 90, No. 6. June 2012]. P. 401-476. [in Russian]

4. Zaharova E. Ju., Izhevskaja V. L., Bajdakova G. V., Ivanova T. A., Chumakova O. V., Kucev S. I. Massovyj skring na nasledstvennye bolezni: kljuचेvye voprosy[Mass screening for hereditary diseases: key questions]// Med. Genetika[Medical genetics] 2017.№10.P. 3–13. [in Russian]

5. Pelencov Zh.Zh, Filder A.L, Lous ta, Jesterman Aj. Potrebnosti v podderzhivajushhem uhode roditel'j s rebenkom s redkim zabolevaniem: rezul'taty onlajn-oprosa[Supportive care needs of parents with a child with a rare disease: results of an online survey]// BMC Fam Pract [BMC Fam Pract]. 2016.88 s. [in Russian]

<https://doi.org/10.1186/s12875-016-0488-x>.

6. Namazova-Baranova L.S., Poljakova S.I., Borovik T.Je., Bushueva T.V., Varichkina M.A., Gevorkjan A.K. Semiletnij opyt terapii nitizonom nasledstvennoj tirozinemii 1-go tipa v Rossii[Seven years of experience in therapy with nitisinone for hereditary tyrosinemia type 1 in Russia]// Jeffektivnaja farmakoterapija[Effective pharmacotherapy]. 2015. №3.P. 24–31. [in Russian]

7. Bliznjuk S.A., Chubykina U.V., Ezhov M.V. Semejnaja giperholesterinemija u detej i podrostkov: osobennosti diagnostiki i lechenija[Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: features of diagnosis and treatment]// Pediatrija. Prilozhenie k zhurnalul Consilium Medicum[Pediatrics. Consilium Medicum Magazine Supplement]. 2017. №4. P. 71–73. [in Russian]

8. Prohorova I.V., Strokova T.V., Bagaeva M.Je., Surkov A.G., Pavlovskaja E.V., Taran N.N. Osobennosti nutritivnogo statusa u pacientov s pechenochnymi formami glikogenovoj bolezni[Features of nutritional status in patients with hepatic forms of glycogen disease]// Voprosy detskoj dietologii[Questions of children's dietetics]. 2018. №6.P. 68-70. [in Russian]

9. Strokova T.V., Prohorova I.V., Surkov A.G., Bagaeva M.Je.,Pavlovskaja E.V., Taran N.N. Nepreryvnoe monitorirovanie glikemii u detej s glikogenezami[Continuous monitoring of glycemia in children with glycogenosis]// Al'manah klinicheskoj mediciny[Almanac of Clinical Medicine]. 2017.№1. P. 23–32. [in Russian]

DOI: <http://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-1-23-32>

10. Jagudina R. I., Koroleva N. I. Redkie zabolevanija. Orfannye lekarstvennye sredstva[Rare diseases. Orphan medicines] // Medicinskoe informacionnoe agentstvo[Medical Information Agency]. 2015. P.776 . [in Russian]

11. Danilov An.B., Danilov Al.B., Spirin N.N. i dr. Bolevoj sindrom – rannee pojavlenie bolezni Fabri: novye skringingovye oprosniki [Pain is an early manifestation of Fabry disease: new screening questionnaires]// Manage Pain[ Pain management]. 2016. №2.P 2-6. [in Russian]

12. Federal'nyj zakon № 429-FZ ot 22 dekabnja 2014 g.[ Federal Law No. 429-FZ of December 22, 2014]// «O vnesenii izmenenij v Federal'nyj zakon «Ob obrashhenii lekarstvennyh sredstv»[ "On Amendments to the Federal Law" On the Circulation of Medicines "]. [in Russian]

13. Federal'nyj zakon № 181-FZ ot 24.11.1995g[Federal Law No. 181-FZ of November 24, 1995 ] // "O social'noj zashhite invalidov v Rossijskoj Federacii"[ "On social protection of disabled people in the Russian Federation"]. [in Russian]

14. Vitkovskaja I.P., Pechatnikova N.L., Utkin S.A., Petrjajkina E.E., Koltunov I.E., Melik-Gusejnov D.V. Registry redkih (orfannyh) zabolevanij. Algoritm predostavlenija svedenij o paciente s redkim (orfannym) zabolevaniem v regional'nyj segment federal'nogo registra[Registers of rare (orphan) diseases. Algorithm for providing information about a patient with a rare (orphan) disease to the regional segment of the federal register]// Metodicheskie rekomendacii[ Guidelines]. № 58. Moskva: Departament zdravooohranenija goroda Moskvy. 2017.№58.P. 52. [in Russian]

15. Nikolaeva E. A., Semjachkina A. N. Sovremennye vozmozhnosti lechenija nasledstvennyh zabolevanij u detej[Modern possibilities of treating hereditary diseases in children]// Ros. vestn.perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. 2018. №4.P. 1–4. [in Russian]

16. I.J. Onakpoya, E.A. Spencer M.J.Thompson, C.J. Heneghan. Effectiveness, safety and costs of orphan drugs: an evidence-based review//Br. Med. J. Open. 2015. №5.

17. Hews- Girard J, Obilar HN, Plazas PC. Objectivity in rare disease research: a philosophical approach// Nurs Inq. 2020. №1. P. 25- 27

DOI:10.1111/nin.12323

18. Taylor C, Jan S, Thompson K. Funding therapies for rare diseases: an ethical dilemma with a potential solution// Aust Health Rev. 2018. № 1.P. 117–119.

DOI:10.1071/AH16194

19. Divino, V., DeKoven, M., Kleinrock, M., Wade, R.L., Kaura, S. Orphan drug expenditures in the United States. A historical and prospective analysis//Health Aff. 2016. №35.P. 1588–1594.

20. Cheng, A.; Xie, Z. Challenges in orphan drug development and regulatory policy in China. *Orphanet// J. Rare Dis.* 2017. №12.P. 13–27
21. McCormack P, Woods S, Aartsma-Rus A, et al. Guidance in social and ethical issues related to clinical, diagnostic care and novel therapies for hereditary neuromuscular rare diseases: “translating” the translational// *PLoS Curr.* 2013. №5.P.23-24.  
doi:10.1371 / currents.md. f90b49429fa814bd26c5b22b13d773ec
22. Gelinas L, Crawford B, Kelman A, Bierer BE. Relocation of study participants for rare and ultra-rare disease trials: ethics and operations// *Contemp Clin Trials.* 2019.№. P.84  
DOI:10.1016/j.cct.2019.105812
23. Francini-Pesenti F., Tresso S., Vitturi N. Modified Atkins ketogenic diet improves heart and skeletal muscle function in glycogen storage disease type III// *Acta Myol.* 2019. №1.P. 17–20
24. Ben Chehida A., Ben Messaoud S., Ben Abdelaziz R. et al. A lower energetic, protein and uncooked cornstarch intake is associated with a more severe outcome in glycogen storage disease type III: an observational study of 50 patients// *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2018. №9. P. 979–986.  
DOI: <http://doi.org/10.1515/jpem2018-0151>
25. Rossi A., Hoogeveen I.J., Bastek V.B. et al. Dietary lipids in glycogen storage disease type III: A systematic literature study, case studies, and future recommendations// *J. Inherit. Metab. Dis.* 2020.№4.P. 770–777.
26. Miller KL, Lanthier M. Trends in orphan new molecular entities, 1983-2014: half were first in class, and rare cancers were the most frequent target// *Health Aff.* 2016.№35.P.464-70.  
<https://doi.org/10.1377/hlthaff.2015.0921>.
27. Onakpoya IJ, Spencer EA, Thompson MJ, Heneghan CJ. Effectiveness, safety and costs of orphan drugs: an evidence-based review// *BMJ Open.* 2015.№5.P. 14-16.  
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007199>.
28. Access to orphan drugs: a comprehensive review of legislations, regulations and policies in 35 countries// *PLoS One.*2015.№10.P.45-46.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140002>.
29. *PLoS One. Eur J Med Genet.* 2015. №54.P. 220-224.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2010.12.001>.

30. Braun MM, Farag-El-Massah S, Xu K, Cote TR. Emergence of orphan drugs in the United States: a quantitative assessment of the first 25 years// *Nature Rev Drug Discov.* 2010. №9.P. 519-22.

<https://doi.org/10.1038/nrd3160>.

31. Herder, M. Orphan drug incentives in the pharmacogenomic context: Policy responses in the USA and Canada// *J. Law Biosci.* 2016. №3.P. 158–172.

32. Henrard, S.; Hermans, C. Rare diseases and orphan drugs in Belgium and in the European Union// *What is the current situation, Louvain Med.* 2015. №134.P. 527–534.