



Ресурсы оказания медицинской помощи больным с орфанными заболеваниями в различных странах

В. Ю. Воинова¹, М. А. Школьников¹, Н. Б. Найговзина²

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова, г. Москва

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова

Цель обзора: представить современные данные о координации помощи пациентам с орфанными заболеваниями (ОЗ), проблемах их диагностики и доступности терапии в различных странах, в т. ч. в Российской Федерации.

Основные положения. В мире описаны до 8000 редких заболеваний, что затрагивает примерно 6–8% всего населения. Возрастающий интерес к проблеме орфанной патологии обусловлен интенсивным расширением возможностей ранней диагностики большинства этих болезней, а также успехами в разработке патогенетической терапии, которая предложена уже для более 400 заболеваний. Существующая система оказания медицинской помощи ориентирована в первую очередь на социально значимые заболевания.

Заключение. Принятие оптимальных решений по проблеме ОЗ требует анализа международного опыта, объединения усилий правительства, промышленности, научных сообществ и пациентских организаций, а также комплексной поддержки исследований редких болезней и оказания медицинской помощи пациентам в соответствии с лучшими существующими на данный момент международными медицинскими практиками.

Ключевые слова: орфанные болезни, дети, неонатальный скрининг, орфанные препараты.



Medical Care Resources for Patients with Orphan Diseases: a Cross-country Comparison

V. Yu. Voinova¹, M. A. Shkolnikova¹, N. B. Naigovzina²

¹ Yu. E. Veltishchev Research and Clinical Institute for Pediatrics at the N. I. Pirogov Russian National Research Medical University

² A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Objective of the Review: To provide current information about present-day medical care resources for patients with orphan diseases (OD), challenges in the diagnosis of these conditions, and the availability of treatment in various countries, including the Russian Federation.

Key Points: Up to 8,000 rare diseases, which affect about 6% to 8% of the general population, have been identified worldwide. The increasing interest in orphan diseases is explained by significant improvements in the early diagnosis of most of these conditions, as well as advances in pathogenesis-based treatments, which have already been developed for more than 400 disorders. The current medical care system focuses primarily on socially significant diseases.

Conclusion: The main medical care resources for patients with OD in various countries are specialized centers for OD, electronic diagnostic systems, electronic training systems for specialists, OD registries, diagnostic screening programs, government programs to pay for treatment with orphan drugs, and comprehensive support for rare disease research. Optimal decisions on OD require an analysis of international experience, and combining the efforts of government, industry, scientific communities, and patient organizations in providing patients with medical care consistent with current best international medical practices.

Keywords: orphan diseases, children, neonatal screening, orphan drugs.

Каждое в отдельности редкое заболевание по определению охватывает небольшое число больных, однако все они в совокупности образуют большую субпопуляцию. Диагностика и лечение таких патологий представляют глобальную проблему для общества в целом, так как требуют значительных расходов на здравоохранение. К настоящему времени в мире известны до 8000 редких заболеваний, что затрагивает примерно 6–8% населения [1]. По данным организации EURORDIS, в странах Евросоюза зарегистрированы около 30 млн пациентов с редкими заболеваниями [2]. По данным Минздрава России, в нашей стране около 17,5 тысяч больных с 24 жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими заболеваниями, в то время как по оценкам Медико-генетического науч-

ного центра ФАНО России общее число больных орфанными заболеваниями (ОЗ) должно быть не менее 1,5 млн [3].

Более 80% редких болезней имеют в основе генетические нарушения, которые, как правило, манифестируют в раннем возрасте, поэтому более половины всех пациентов — дети. При значительном разнообразии этиологических факторов и клинических проявлений общим для большинства редких заболеваний является значительное сокращение продолжительности жизни пациентов. Так, около 30% детей с ОЗ не доживают до 5 лет [4].

Определение, на основании которого констатируют редкое заболевание, варьирует в зависимости от страны. Впервые термин «орфанные болезни» («болезни-сироты») появился в США в 1983 г. при принятии законодательного

Воинова Виктория Юрьевна — д. м. н., главный научный сотрудник отдела клинической генетики НИКИ педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2. E-mail: vivoynova@yandex.ru

Найговзина Нелли Борисовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: m_shkolnikova@pedklin.ru

Школьников Мария Александровна — д. м. н., профессор, научный руководитель НИКИ педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2. E-mail: m_shkolnikova@pedklin.ru

акта Orphan Drug Act, включившего около 1600 таких заболеваний и синдромов, а также определившего лекарства для их терапии. В 2000 г. подобный закон был разработан и подписан в Евросоюзе, в 2010 г. — в Китае. Аналогичные законы были приняты в других странах — Японии, Сингапуре, Южной Корее, Австралии.

В США закон о редких заболеваниях 1983 г. определил ОЗ в зависимости от численности заболевших. Согласно этому определению, болезнь считается редкой, если она поражает менее 200 000 населения США [5]. Учитывая текущую оценку численности населения (328,7 млн человек), в США принят «порог» распространенности ОЗ около 60 случаев на 100 000, или 0,6 на 1000 населения.

Другие страны дают определение редкого заболевания, основанное на показателях его распространенности. В Бразилии это 65 на 100 000 человек, или 0,65 на 1000 [6]. В Европе заболевания считаются редкими, когда они затрагивают 50 индивидуумов из 100 000 населения, что также эквивалентно распространенности 1 : 2000 [7]. Таким образом, в настоящее время в большинстве стран распространенность ОЗ оценивается в пределах от 1,0 до 1,3 на 2000 человек.

В России понятие ОЗ на государственном уровне было введено в Федеральном законе № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» в 2011 г., где к редким отнесены заболевания, которые имеют распространенность не более 10 случаев на 100 000 или 0,2 на 2000 населения, то есть в 5 раз ниже, чем в других странах. Перечень этих заболеваний формируется Минздравом России и публикуется на официальном сайте ведомства. К концу 2016 г. в список ОЗ были включены 219 болезней или их групп. По-видимому, в России в ближайшем будущем предстоит привести определение частоты ОЗ в соответствие с международным — 1 : 2000.

КООРДИНАЦИЯ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ОРФАННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Еще в 1972 г. Япония приняла специальный закон о 130 редких заболеваниях, пациенты с которыми получают государственную субсидированную помощь [8]. В целом в развитых странах в последние годы активно развивается координация помощи больным ОЗ. В 2009 г. Европейским советом приняты «Рекомендации о действиях в области редких болезней», в которых предложено разработать национальные планы или стратегии для удовлетворения потребностей пациентов, включая улучшение осведомленности о редких заболеваниях, поддержку научных исследований ОЗ, создание центров экспертизы, расширение возможностей организаций пациентов и внедрение необходимой инфраструктуры здравоохранения [2].

Термин «координация помощи» используется для характеристики всех ресурсов, предназначенных для предоставления своевременной, справедливой и обоснованной помощи больным. Наполнение программ помощи пациентам с ОЗ варьирует в зависимости от страны, но всегда включает создание специализированных центров экспертизы по группам редких заболеваний, комплексные медицинские компьютерные базы данных здравоохранения и национальные реестры ОЗ.

Концепция специализированных центров редких болезней была первоначально разработана французскими специалистами, а затем почти 10 лет назад принята в ЕС. Во Франции при численности населения 65,2 млн созданы более 600 центров, осуществляющих диагностику ОЗ, раз-

работку национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению редких болезней, координацию научных исследований, обучение медицинских работников, обеспечение сбора данных и проведение клинических исследований орфанных лекарств [9, 10].

Экспертные центры основаны для оказания медицинской помощи больным ОЗ в большинстве стран мира. В то же время в Великобритании существует всего несколько специализированных центров. Бирмингемский центр редких заболеваний является примером того, как одна клиника ежегодно обеспечивает лечение около 9000 пациентов с более чем 500 различными нозологическими формами ОЗ. При этом английская Национальная служба здравоохранения определила около 150 медицинских центров — поставщиков высокоспециализированных медицинских услуг, таких как ферментная заместительная терапия, трансплантация печени, терапия протонным лучом для лечения конкретных видов рака, и многих других видов медицинской помощи пациентам с ОЗ [11]. В России на сегодняшний день есть лишь несколько клиник для пациентов с наследственными заболеваниями, в основном они специализируются на наследственных нарушениях обмена веществ и неврологических болезнях.

Сетевые ресурсы стали еще одним инструментом координации помощи пациентам, включая электронные системы диагностики, обучение специалистов и поддержку принятия врачебных решений, а также контроль терапии.

Существуют три крупных англоязычных онлайн-ресурса с информацией о редких болезнях. Это прежде всего информационная база данных о редких заболеваниях Национальной организации редких заболеваний (National Organization for Rare Disorders, NORD) в США, которая является источником подробных описаний ОЗ начиная с 1990-х гг. [12]. Базу данных NORD непрерывно пополняет Информационный центр по генетическим и редким заболеваниям Национального института здоровья США [13] и европейский ресурс Орфанет (Orphanet). Орфанет со своей стороны также отслеживает реестры редких заболеваний, базы данных и биобанки, чтобы обеспечить открытый доступ к этой информации всем заинтересованным сторонам [14].

Министерство здравоохранения в Аргентине в 2014 г. запустило инновационный информационный продукт CiberSalud — инструмент обучения специалистов по ОЗ в стране. CiberSalud обеспечивает консультации медицинских работников и оказывает помощь в преподавательской деятельности, организует видеоконференции для учреждений, специализирующихся по редким заболеваниям. Начал работу интерактивный курс по редким заболеваниям в государственных больницах для медицинских работников, включая педиатров, семейных врачей и врачей общей практики, обучение которых проводится на основе онлайн-обсуждения клинических случаев и двухнедельных телемедицинских конференций [15].

Ряд компаний предлагают биоинформатические ресурсы для диагностики редких болезней. Так, например Genomics England разработала уникальный ресурс PanelApp. Это новый инструмент для научного сообщества, позволяющий делиться знаниями по генетике редких болезней. Планируется создание основанных на фактических клинических данных комплексных генных панелей для диагностики редких заболеваний. Ресурс предназначен для того, чтобы дать современную более полную интерпретацию исходных генетических данных, расширить список генов, которые могут быть использованы для диагностики каждого редкого заболевания [16].

Реестры ОЗ являются важным средством сбора данных об их распространенности, течении и лечении. Одна из лучших моделей национального реестра (Banque Nationale de Données Maladies Rares) создана и работает во Франции. Реестр собирает и систематизирует данные из центров экспертизы [17]. Это не простой список пациентов, а многоплановый информационный ресурс. При этом данные о больных заносятся в реестр конкретным центром, в котором они получают медицинскую помощь. Великобритания, Болгария, Аргентина и ряд других стран имеют национальные реестры пациентов, организованные как системы сбора и анализа полноценной клинико-генетической информации. В 2011 г. Еврокомиссия сделала новый шаг и инициировала создание общей европейской платформы реестров редких заболеваний для стандартизации и обмена информацией [18]. Эта платформа уже разрабатывается.

В настоящее время активно создаются международные реестры. Страны, которые не создали собственные национальные реестры редких болезней, например Турция, входят в европейские реестры, такие как TREAT-NMD (для пациентов с орфанными нервно-мышечными патологиями), EURO CARE CF (для больных муковисцидозом) и другие. В некоторых странах, в частности Мексике и Китае, созданы несколько реестров, которые географически распределены и локально сгруппированы.

На данный момент в Российской Федерации для обеспечения граждан, внесенных в Перечень-24, ведется Федеральный регистр лиц, страдающих жизнеугрожающими хроническими прогрессирующими редкими заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, который является федеральной информационной системой, включающей региональные сегменты.

В целом создание экспертных центров, реестров и сетевых ресурсов по редким болезням представляет собой важный шаг к координации помощи пациентам с ОЗ.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ РЕСУРСЫ ДЛЯ РЕДКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Одно из обязательных условий повышения эффективности лечения ОЗ — их ранняя диагностика. Наиболее эффективно лечение, начатое до появления первых клинических симптомов. Именно этот факт стал обоснованием для создания скрининговых программ по выявлению ОЗ.

Целесообразен *неонатальный скрининг* тех ОЗ, для которых разработано лечение, позволяющее избежать тяжелого течения при условии ранней диагностики. Именно с этой целью с 1960-х гг., с момента начала тестирования на фенилкетонурию, в мире развивается неонатальный скрининг на наличие ОЗ.

Ряд орфанных болезней, относящихся к классу наследственных нарушений обмена веществ, таких как аминокислотопатии, органические ацидемии, эндокринные заболевания и др., могут быть идентифицированы биохимическими методами из одного взятого при рождении пятна крови. Перечень определяемых заболеваний у новорожденных варьирует в разных странах и зависит от локальной распространенности болезней. Программы скрининга новорожденных обычно используют критерии J. M. Wilson и Y. G. Jungner (1968), чтобы определить, подходит ли конкретное заболевание для неонатального скрининга [19].

Современные критерии отбора заболеваний для массового скрининга:

- заболевание без лечения существенно снижает жизнеспособность, ведет к инвалидности;

- имеются биохимические или молекулярно-генетические методы для точной диагностики болезни на доклинической стадии;
- существуют эффективные методы лечения болезни;
- раннее выявление и терапия обеспечивают лучший прогноз, чем лечение после появления симптомов болезни [20].

Экономически наиболее оправдан скрининг на заболевания с частотой среди новорожденных выше 1 : 10 000. В некоторых странах скринингу, или «просеиванию», подлежат болезни даже с существенно более низкой частотой (1 : 20 000 – 1 : 40 000), т. к. их раннее выявление предотвращает смерть пациента. Принципы массового широкомаштабного безотборного скрининга новорожденных отличаются от селективного скрининга в группах высокого риска, например среди детей с задержкой психического развития.

Число заболеваний, на которые проводится скрининг, в различных странах непрерывно увеличивается. На Тайване внедрена общенациональная программа скрининга новорожденных, которая охватывает 26 патологий [21]. В 2016 г. Канада официально заявила о 22 заболеваниях, обязательных для программ скрининга новорожденных во всех территориальных юрисдикциях, при этом приветствуется расширение скрининга, что и происходит в некоторых провинциях в этой стране, где уже тестируют до 30 заболеваний [22]. В США в некоторых штатах проводится скрининг на 50 или более болезней.

В то же время в ряде стран наблюдался явный недостаток официальных программ скрининга новорожденных: Аргентине, Бразилии, Китае. Например, в Бразилии в официальную программу скрининга новорожденных включены только 6 болезней [6]. В России в последнее десятилетие все новорожденные проходят неонатальный скрининг на 5 наследственных заболеваний — адреногенитальный синдром, галактоземию, муковисцидоз, фенилкетонурию, врожденный гипотиреоз. Все эти заболевания можно диагностировать без генетических исследований. По данным Минздрава, заболевания, ежегодно входящие в программу скрининга, диагностируются в среднем у 1200 новорожденных.

При своевременном лечении этих болезней можно либо полностью нивелировать симптомы, как при фенилкетонурии, либо значительно облегчить течение заболевания, как при муковисцидозе. Скрининг на 2 заболевания был введен в кризисном 1993 г., а в 2006 г. его расширили до 5 нозологий. В конце 2017 г. Департамент здравоохранения города Москвы принял решение расширить неонатальный скрининг до 11 заболеваний. К перечисленным выше болезням добавились глутаровая ацидурия типа I, тирозинемия типа I, лейциноз, метилмалоновая/пропионовая ацидурия, недостаточность биотинидазы, недостаточность среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот [23].

Сегодня в России по примеру развитых стран актуально создание тест-систем для 28–30 ОЗ и протокола мультиплексного скрининга с использованием тандемной масс-спектрометрии, что позволит установить диагноз и начать лечение на ранних сроках заболевания [20]. Этот метод в продолжение традиционного биохимического скрининга расширяет спектр тестируемых ОЗ из класса наследственных нарушений обмена веществ.

Данный шаг потребует дополнительно около 800 рублей на каждого новорожденного ребенка, или 1,6 млрд рублей в год в масштабах всей страны, но только это позволит

ежегодно предотвращать развитие тяжелой инвалидности и смерти нескольких тысяч детей. Важно, что при отдельных патологиях не требуются большие затраты на лечение. Так, недостаточность среднепечочечной ацил-КоА-дегидрогеназы лечится частым кормлением детей. Младенцев только с этим заболеванием в стране ежегодно рождается от 200 до 300.

Без неонатального скрининга диагностика многих ОЗ усложняется, что приводит к длительным ее задержкам и ошибочным диагнозам. В исследовании Европейской организации редких болезней (2012), посвященном 8 ОЗ, скрининг на которые не осуществляется, включившем 12 000 пациентов, было установлено, что 25% больных ожидали диагностику от 5 до 30 лет, 40% получили первоначальный ошибочный диагноз (что привело к неправильным медицинским вмешательствам), 25% пришлось отправиться в другой регион, чтобы установить диагноз. Аналогично по результатам исследования, проведенное Канадской организацией по редким болезням, которое показало, что около 20% пациентов ожидали диагноз от 6 до 14 лет, а 60% консультировались с 3–20 специалистами на пути к диагнозу. Средний возраст постановки диагноза ОЗ в Европе — 5,6 года, а в США — 7,6 года. Авторы констатируют, что необходимы надежные диагностические и неонатальные скрининговые программы, которые значительно сокращают «диагностическую одиссею» пациента и устраняют разрыв между манифестацией заболевания и диагнозом [24, 25].

Диагностика наследственных заболеваний, не входящих в скрининговые программы, как правило, везде представляет значительные трудности. Ряд биохимических и иммунологических исследований актуальны в диагностике наследственных болезней обмена веществ и иммунодефицитов. Манифестные формы первичных электрических заболеваний сердца могут быть диагностированы только при электрокардиографическом обследовании с последующим молекулярно-генетическим подтверждением. Другие редкие наследственные заболевания получают шансы на успешное лечение лишь при условии ранней генетической диагностики.

Существуют убедительные доказательства того, что корректная генетическая диагностика для пациентов с ОЗ является жизненно необходимой. К таким примерам относится мышечная дистрофия Дюшенна. При данном заболевании исследуется эффективность геноспецифических препаратов, действующих по принципу пропуска экзонов (*exon skipping*), в частности этеплирсена. Под действием препарата при синтезе белка дистрофина осуществляется пропуск целого экзона в матричной РНК, содержащего мутацию, и синтезируется укороченный, но относительно функциональный белок. При этом заболевании исследуются также препараты, вызывающие игнорирование стоп-кодона (аталурен), которые показаны 10% пациентов с болезнью Дюшенна с нонсенс-мутациями, ведущими к образованию стоп-кодона. Отбор больных для лечения вышеуказанными препаратами проводится на основании оценки типа и локализации мутации в гене дистрофина. Патогенетическая терапия останавливает прогрессирование заболевания.

Одним из ярких примеров необходимости ранней генетической диагностики является спинальная мышечная атрофия (СМА), для которой был создан препарат нузинерсен. СМА представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание с частотой 1 на 11 000 живорожденных и вызывается мутацией и/или делецией гена *SMN1*, который имеет решающее значение для поддержания функции моторных нейронов. Почти идентичный, но менее функ-

циональный ген *SMN2* служит в качестве резервной копии, и тяжесть СМА обычно обратно коррелирует с количеством имеющихся у больного копий *SMN2*. Болезнь характеризуется пятью основными клиническими подтипами, различающимися тяжестью течения. Пациенты с наиболее тяжелыми формами СМА нуждаются в респираторной поддержке, которая продлевает жизнь. Однако дети, как правило, погибают в раннем возрасте.

Нузинерсен является антисмысловым олигонуклеотидом, который взаимодействует с транскриптом гена *SMN2*, генерируя полную длину функционального SMN-белка, который отсутствует у больных со СМА из-за делеции гена *SMN1*. Нузинерсен вводится через спинномозговой канал. Необходимы четыре полные дозы препарата, а затем поддерживающие дозы каждые 4 месяца. Нузинерсен был одобрен Food and Drug Administration (FDA) в декабре 2016 г. и рекомендован для использования при всех типах СМА.

Прейскурантная цена нузинерсена составляет 125 000 долларов США за инъекцию, что суммарно требует в течение первого года около 750 000 долларов и 375 000 долларов в год для поддерживающей терапии.

В клиническом исследовании фазы III 49 (61%) пациентов со СМА 1-го типа, получавшие нузинерсен, оставались живы через год терапии против 13 (32%) человек в контроле ($p = 0,005$). При исследовании нузинерсена при СМА 2-го и 3-го типа эффективность препарата оказалась более высокой. Представлены промежуточные данные исследования 20 младенцев менее 6 недель с генетически диагностированной мутацией пресимптоматической СМА. При медиане 317,5 дня наблюдения все новорожденные были живы, ни один из них не требовал респираторной поддержки, и большинство достигали двигательных и вегетативных показателей, соответствующих нормальному развитию [26]. Подобные препараты открывают совершенно новые возможности для жизни и развития пациентов с заболеваниями, ранее считавшимися абсолютно смертельными.

Генетическая диагностика важна для принятия решений об адекватном лечении большинства наследственных ОЗ. Так, до 10% всех случаев внезапной сердечной смерти лиц молодого возраста приходится на первичные электрические заболевания сердца, эффективность терапии которых зависит от генетического варианта болезни. Ранняя диагностика способствует адекватному консервативному или хирургическому (установка кардиовертера-дефибриллятора) ведению больных и позволяет избежать внезапной сердечной смерти, риск которой при этих патологиях достигает 70% в отсутствие патогенетической терапии [27].

Появившаяся в 2013 г. и совершенствующаяся новейшая технология редактирования генома может послужить основой для разработки новых методов лечения наследственных болезней и в перспективе, возможно, станет менее затратной, чем, например, существующие генно-инженерные ферментозамещающие препараты. В случае разработки данной технологии исключительно важным станет точное знание мутации, вызывающей заболевание, т. е. корректная генетическая диагностика. При этом многие пациенты, являющиеся в настоящее время инвалидами, получая терапию, подобранную на основе детального анализа мутаций, смогут жить полноценной жизнью.

В России требуется совершенствование системы выявления наследственных болезней, не входящих в скрининговые программы. В настоящее время большинство генетических исследований оплачивают родители пациентов

или благотворительные организации. Важным шагом явилось то, что с 2017 г. в рамках Госзадания ФАНО Медико-генетический научный центр начал проводить генетическую диагностику в пределах квот у лиц с подозрением на наследственное или врожденное заболевание, в том числе лизосомные болезни накопления, аминокацидопатии, органические ацидемии, дефекты митохондриального β -окисления. Это позволило повысить доступность диагностики ОЗ.

ДОСТУПНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ОРФАННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Препараты для лечения редких заболеваний названы «сиротскими» из-за отсутствия глобального интереса производителей лекарств к их разработке. На сегодняшний день лишь для 400 из известных 8000 редких болезней разработано патогенетическое лечение [28]. Орфанные препараты могут рассматриваться как нежелательные инвестиции для фармацевтических компаний из-за высокой стоимости и длительного времени, необходимого для их поступления на рынок, в дополнение к призрачным шансам получения прибыли. Большинство орфанных препаратов создаются на основе дорогостоящих биотехнологий, включающих разработку моноклональных антител, рекомбинантных белков и других сложных в производстве веществ. Просчитано, что для создания одного инновационного лекарственного средства в среднем требуется около 15 лет работы и более 1 млрд долларов инвестиций [29].

Все группы, занимающиеся разработкой лекарственных средств в США, проводят их через клинические фазы, которые должны быть одобрены FDA. Процесс включает четыре клинических этапа. Этап III является серьезной проблемой для орфанных лекарств, поскольку он обычно требует от 1000 до 2000 пациентов с конкретным заболеванием, чтобы определить эффективность и возможные побочные эффекты. Однако число доступных для включения в клинические исследования пациентов с ОЗ в каждой стране мало, и их набор должен осуществляться на международном уровне, что значительно повышает стоимость исследований [30].

Осуществляя политику, делающую орфанные лекарства более привлекательными для разработчика, такие законы, как американский Orphan Drug Act, призваны бороться с проблемами инвестиций в этой области. Данные законы позволяют проводить фазу III клинических исследований с меньшим числом пациентов (медиана — 538 пациентов по сравнению с 1557 для неорфанных лекарств).

Кроме того, ускоряется процесс утверждения орфанных лекарств, которые успешно завершили клинические испытания. Например, в США они должны быть одобрены в течение 10 месяцев после подачи заявки в отличие от примерно 13 месяцев, обязательных для неорфанных препаратов. Ускорили процесс регистрации для орфанных лекарств все страны ЕС, Турция, Мексика, Бразилия, Китай, Тайвань, Канада и др. Эта политика обеспечивает пациентам ранний доступ к вновь разработанным жизненно важным препаратам.

Инвестированию в разработку орфанных препаратов препятствует относительно небольшой потребительский рынок: фармацевтические компании имеют серьезный риск финансовых потерь из-за дисбаланса между высокой стоимостью разработки препарата и потенциальными доходами. В попытке повысить привлекательность исследований потенциальных методов лечения редких заболеваний фармацевтическим компаниям предоставляются финансовые стимулы: налоговые льготы для расходов на исследования данных

препаратов и политика эксклюзивности рынка. Компании после утверждения и вывода препарата на рынок получают 10 лет (Евросоюз), 7 лет (США) и 5 лет (Япония) эксклюзивной рыночной конъюнктуры, согласно которой в течение этого времени не будет зарегистрирован ни один препарат по аналогичному показанию [31].

Фармацевтические компании используют этот стимул для максимизации прибыли, что делает новые виды лечения экономически трудно достижимыми. В 2015 г. средняя стоимость орфанного препарата на одного пациента в год в США была в 13,8 раза больше, чем неорфанного (66 057 долларов против 4775) [32]. Согласно исследованию, проведенному в Канаде, средняя годовая стоимость лечения орфанными препаратами составляла 215 631 доллар США (9706–940 084 доллара) [33].

Тем не менее проводимая различными государствами политика выработала методы эффективного стимулирования появления новых лекарств. До закона об ОЗ в США были доступны только 10 орфанных препаратов, 3 года спустя зарегистрировали 424 новых лекарства, до 2007 г. одобрили еще 322 препарата для терапии 238 различных заболеваний, и значительно увеличилось число исследований в этой области.

Повышение интереса к исследованиям орфанных лекарств как косвенный результат повлияло на создание более 50% ведущих биотехнологических компаний [34]. Рынок орфанных лекарств растет. Их продажи в мире достигли 100 млрд долларов в 2015 г. и, как ожидается, удвоятся к 2022 г. Орфанные препараты составят более 1/5 от числа всех назначаемых лекарственных средств.

Для одобренных к применению лекарственных препаратов в некоторых странах существует политика, обеспечивающая своевременный доступ пациентов к лечению. Национальные институты здравоохранения Великобритании отдельно рассматривают высокоспециализированные методы лечения редких заболеваний распространенностью менее 1 на 10 000 человек. В Шотландии организован новый медицинский фонд с оборотом 80 млн фунтов стерлингов в год для обеспечения всех орфанных пациентов передовыми средствами лечения. Аргентина использует уникальную систему возмещения, которая оказывает финансовую поддержку Службе социального здравоохранения для многих орфанных препаратов [22].

Финансирование лечения ОЗ — очень затратная статья в государственном бюджете, поскольку расходы на лечение для нескольких больных ОЗ могут превышать таковые для целой популяции пациентов с более распространенными болезнями [35]. В особенности это касается генно-инженерных ферментозаместительных препаратов, например применяемых при мукополисахаридозах, болезни Помпе, гипофосфатазии, и олигонуклеотидов при СМА и др., терапия которыми для каждого больного требует десятков миллионов рублей в год.

Затраты на лечение орфанных больных в РФ растут. Так, в 2013 г. субъекты Российской Федерации совокупно тратили на лечение пациентов с редкими заболеваниями 5,3 млрд рублей, а в 2017 г. — 15,3 млрд рублей [36]. При этом не все ОЗ включены в программы возмещения и в федеральный регистр. В нашей стране уже 10 лет действует успешная государственная программа финансирования из федерального бюджета по лечению 7 нозологий. Благодаря этой программе, исполнение которой составляет 98%, централизованно закупаются лекарственные препараты, в том числе для больных

с четырьмя редкими болезнями: гемофилией, муковисцидозом, гипопизарным нанизмом и болезнью Гоше.

Еще одна программа по обеспечению пациентов орфанными препаратами — «24 жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких заболевания, способных привести к сокращению продолжительности жизни или инвалидности» — с 2012 г. была возложена на субъекты РФ. Здесь средняя обеспеченность ниже и сильно варьирует в зависимости от региона. В ближайшем будущем препараты для лечения этих 24 заболеваний планируется закупать централизованно. Остальные пациенты обеспечиваются лечением в рамках программы «Региональные льготы». Самостоятельно приобретать орфанные препараты больные во всем мире не в состоянии.

СОДЕЙСТВИЕ ИННОВАЦИОННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯМ РЕДКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Фундаментальные и прикладные исследования — это основа для разработки диагностики, профилактики и терапии редких заболеваний. Они изучают молекулярные механизмы развития редких заболеваний, мишени для терапии. Финансирование исследований таких болезней в разных странах сопоставимо с общим ВВП, а также с инвестициями в инновации, науку и здравоохранение. Они, как правило, финансируются за счет государства (США, Франция, Германия, Великобритания, Канада). В Евросоюзе в 2007–2013 гг. более 620 млн евро были выделены в поддержку более 120 совместных исследований ОЗ. Финансирование способствовало формированию мультидисциплинарных университетских групп, привлекло исследовательские организации, промышленность и пациентские организации в Европе и за ее пределами [37].

Франция, которая в настоящее время финансирует более 300 клинических исследовательских проектов по ОЗ, выступает лидером в области этих исследований в Евросоюзе [10]. В Германии Федеральное министерство образования и исследований с 2012 г. финансирует 12 исследовательских консорциумов в объеме более 7 млн евро в год и поддерживает дополнительное финансирование с помощью таких инициатив, как Национальная сеть исследований генома.

Китайский альянс по профилактике и лечению редких заболеваний создал первую в истории национальную исследовательскую программу по профилактике и лечению редких патологий. Согласно этому проекту, запланированы сбор основных данных по патофизиологии и естественному течению редких болезней, разработка и внедрение медицинских рекомендаций и широкомасштабное молекулярное тестирование на них [38]. В ряде стран (Болгария, Турция, Мексика, Бразилия) национальных инициатив по содействию исследованиям ОЗ все еще недостаточно. Исследовательские проекты в Аргентине проводятся и финансируются в основном за счет частных инициатив и грантов или поддержки со стороны организаций пациентов.

По данным главного специалиста Минздрава по медицинской генетике С. И. Куцева, в России почти нет собственных препаратов для лечения ОЗ [39]. Существуют единичные примеры: например, крупный отечественный производитель «Нанолек» зарегистрировал ферментозаместительный препарат Хантеразу для мукополисахаридоза II типа. Что касается собственных разработок, то в России они, как правило, ограничиваются уровнем лабораторных исследований. Причина в том, что если начальная стадия разработки стоит несколько миллионов долларов, то выход в клиническую практику — это десятки и сотни миллионов долларов.

Усилиями научного сообщества, которые помогают решать проблемы орфанных больных в России, проводятся эпидемиологические исследования распространенности редких заболеваний в стране, разработка диагностических методов, а также орфанных технологий. На основе этих исследований могут создаваться скрининговые программы. Так, НИКИ педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева и Ассоциацией детских кардиологов России инициирована и выполнена программа «ЭКГ-скрининг детей и подростков Российской Федерации». Значение программы состоит в том, что впервые педиатры, детские кардиологи и врачи функциональной диагностики, а также другие специалисты получили для широкой клинической практики наиболее обоснованные ориентиры для определения патологических и нормальных значений временных и амплитудных параметров ЭКГ [27]. Однако детям с выявленными отклонениями требуется генетическая диагностика, малодоступная в настоящее время в нашей стране, необходимая больным с жизнеугрожающими первичными электрическими заболеваниями сердца.

Инструменты, доступные исследователям, сильно изменились за последние 20 лет, благодаря чему технологические достижения позволяют получать новые знания беспрецедентно быстрыми темпами и часто помогают выполнять задачи с меньшими затратами. Некоторые инструменты особенно полезны для разработки лечения редких болезней. Привлекают внимание исследования в области редактирования генома, которые в перспективе могут дать возможность терапии редких заболеваний на геномном уровне. Данная технология позволяет таргетно «вырезать» из конкретных генов заданные фрагменты ДНК, например участки, содержащие мутацию, после чего осуществляется «достраивание» недостающего фрагмента с нормальной последовательностью нуклеотидов.

В США ведутся клинические исследования редактирования генома для лечения серповидноклеточной анемии и ВИЧ-инфекции. Ген рецептора, через который ВИЧ проникает в клетку, был отредактирован таким образом, что рецептор перестал «узнаваться» вирусом [40].

Группой авторов из Китая осуществлено редактирование человеческой зиготы с мутациями в двух аллелях гена, связанного с развитием β -талассемии [41]. Последняя работа поставила серьезные этические вопросы. Благодаря отсутствию законодательных барьеров в октябре 2016 г. в Китае осуществлен эксперимент по редактированию генома взрослого человека с помощью технологии CRISPR/Cas9. Пациенту с метастазировавшим немелкоклеточным раком легких, устойчивым к остальным видам лечения, введены его собственные Т-лимфоциты, из которых был удален ген мембранного белка PD-1. Этот белок подавляет клеточный иммунитет и позволяет опухоли инактивировать лимфоциты [42].

В России отдельными группами специалистов также начаты разработки данных технологий. Так, в Центре биоинженерии РАН воспроизведена технология редактирования генома на культуре клеток. В перспективе сотрудничество между молекулярными биологами и врачами должно привести к успешному внедрению редактирования генома как для разработки стратегий терапии на культурах клеток, так и для лечения наследственных болезней [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осознание проблемы редких заболеваний поставило перед современным обществом задачи медицинского, экономического и социального уровней. Различные государства

определяют перечень орфанных заболеваний (ОЗ), больных которыми необходимо обеспечить лечением. В России редким считается заболевание с распространенностью не более 1 на 10 000 населения, этому критерию соответствуют около 220 заболеваний и их групп, из которых сформирован список ОЗ, размещенный на сайте Минздрава. Перечень 24 жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких заболеваний определил в 2012 г. те из них, для которых существовало патогенетическое лечение с доказанной эффективностью. Пациенты с этими патологиями должны бесплатно обеспечиваться лекарствами. Кроме того, по государственной программе «7 нозологий» с 2008 г. финансируется лечение гемофилии, муковисцидоза, болезни Гоше и гипопитарного нанизма.

Благодаря научным исследованиям в последние годы разработаны и апробированы орфанные препараты для лечения ряда других ОЗ, отсутствующих в вышеуказанных перечнях. Так, проанализировав 119 заболеваний и их групп из списка ОЗ, встречающихся в педиатрической практике, мы определили 38, которые имеют патогенетическое лечение. Для 21 из них препараты уже зарегистрированы в РФ, и еще для 17 есть регистрация в Евросоюзе, но в РФ отсутствует, следовательно, они не входят ни в одну из государственных программ финансирования. Однако, раз лечение существует, согласно ст. 41 Конституции РФ, государству следует принимать меры, чтобы гарантировать гражданам возможность пользоваться необходимыми лекарственными средствами независимо от того, где они производятся.

Поэтому список заболеваний, лечение которых обеспечивается за счет государства, должен регулярно пересматриваться и расширяться. Так, в настоящее время актуально включение в их число нарушений обмена цикла мочевины, гликогеноза 2-го типа, болезни накопления эфиров холестерина, мукополисахаридоза IV типа, цистиноза, гипофосфатазии, эффективность терапии которых доказана в клинических исследованиях.

Наличие патогенетического лечения ставит вопрос о проведении скрининга для более раннего выявления и начала

терапии ОЗ. В настоящее время в РФ (исключая Москву) неонатальный скрининг проводится только для 5 заболеваний, расширение его еще на 6 нозологических форм с 2018 г. стартовало в Москве (глутаровая ацидурия типа I, тирозинемия типа I, лейциноз, метилмалоновая/пропионовая ацидурия, недостаточность биотинидазы, недостаточность среднепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот). При этом биохимический скрининг методом тандемной масс-спектрометрии возможен на большее число болезней обмена веществ — 28–30.


Поскольку критериям для проведения неонатального скрининга (наличие методов доклинической диагностики, эффективного лечения, которое при раннем выявлении обеспечивает лучший прогноз) удовлетворяет все большее число нозологий, то увеличение числа тестируемых болезней в РФ чрезвычайно актуально.

В то же время среди проанализированных 119 педиатрических заболеваний остается около 80, для которых эффективное патогенетическое лечение пока не разработано, что делает нецелесообразным неонатальный скрининг, но требует разработки мер по их профилактике. Так, высокий уровень развития технологии секвенирования нового поколения позволяет предложить семьям, планирующим деторождение, тестирование на носительство мутаций генов, связанных с ОЗ, с последующим медико-генетическим консультированием. Такая программа уже внедряется, например, в США. Эффективная профилактика будет способствовать снижению частоты моногенных ОЗ среди новорожденных.

Принятие оптимальных решений по проблеме ОЗ требует анализа международного опыта, объединения усилий правительства, промышленности, научных сообществ и пациентских организаций, а также комплексной поддержки исследований редких болезней и оказания медицинской помощи пациентам в соответствии с лучшими существующими на данный момент международными медицинскими практиками.

ЛИТЕРАТУРА

- Vickers P. J. *Challenges and opportunities in the treatment of rare diseases*. *Drug Disc. World*. 2013; 14(2): 9–14.
- Council of the European Union. *Council Recommendation of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases (2009/C 151/02)*. *Off. J. Eur. Union*. 2009; 151: 7–10.
- Институт ЕАЭС о федеральном финансировании орфанных заболеваний. <https://lekoboz.ru/farmrynok/institut-eaes-otchityvaetsya-v-svyazi-s-tsentralsizatsiej-minzdravom-zakupki-orfannykh-lp> (дата обращения — 10.02.2018). [Institut EAES o federal'nom finansirovanii orfannykh zabolevanii. <https://lekoboz.ru/farmrynok/institut-eaes-otchityvaetsya-v-svyazi-s-tsentralsizatsiej-minzdravom-zakupki-orfannykh-lp> (data obrashcheniya — 10.02.2018). (in Russian)]
- Angelis A., Tordrup D., Kanavos P. *Socio-economic burden of rare diseases: a systematic review of cost of illness evidence*. *Health Policy*. 2015; 119(7): 964–79.
- Orphan Drug Act — Relevant Excerpts. <https://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/ucm364750.htm> (дата обращения — 12.03.2018).
- Passos-Bueno M. R., Bertola D., Horovitz D. D., de Faria Ferraz V. E., Brito L. A. *Genetics and genomics in Brazil: a promising future*. *Mol. Genet. Genomic Med*. 2014; 2(4): 280–91.
- European Commission. *DG Health and Food Safety. Public Health. Rare diseases policy*. https://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy_en (дата обращения — 12.03.2018).
- Iizuka T., Uchida G. *Promoting innovation in small markets: evidence from the market for rare and intractable diseases*. *J. Health Econ*. 2017; 54: 56–65.
- French National Plan for Rare Diseases 2005–2008. http://www.orpha.net/actor/EuropaNews/2006/doc/French_National_Plan.pdf (дата обращения — 12.03.2018).
- Rodwell C., Aymé S. *2014 Report on the state of the art of the rare disease activities in France*. <http://www.eucerd.eu/upload/file/Reports/2014ReportStateofArtRDActivitiesFR.pdf> (дата обращения — 12.03.2018).
- Evangelista T., Hedley V., Atalaia A., Johnson M., Lynn S., Le Cam Y. et al. *The context for the thematic grouping of rare diseases to facilitate the establishment of European Reference Networks*. *Orphanet J. Rare Dis*. 2016; 11(1): 17.
- National Organization for Rare Disorders (NORD). <https://rarediseases.org/> (дата обращения — 06.03.2018).
- Информационный центр по генетическим и редким заболеваниям Национального института здоровья США. <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases> (дата обращения — 12.03.2018).
- Orphanet — европейский сетевой ресурс орфанных заболеваний. <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php> (дата обращения — 12.03.2018).
- Cibersalud. Republic Argentina. *Presidency of the Nation*. 2016. <http://www.cibersalud.gob.ar/> (дата обращения — 06.03.2018).
- PanelApp — сетевой биоинформатический ресурс по редким заболеваниям. <https://www.genomicsengland.co.uk/rare-disease-gene-panelapp-launched/> (дата обращения — 06.03.2018).
- Choquet R., Landais P. *The French national registry for rare diseases: an integrated model from care to epidemiology and research*. *Orphanet J. Rare Dis*. 2014; 9(1): 07.
- European Platform for Rare Diseases Europe (EpiRare). 2011. <http://www.epirare.eu/project3.html> (дата обращения — 06.03.2018).

19. Wilson J. M., Jungner Y. G. Principles and practice of mass screening for disease. *Bol. Oficina Sanit. Panam.* 1968; 65(4): 281–393.
20. Захарова Е. Ю., Ижеаская В. Л., Байдакова Г. В., Иванова Т. А., Чумакова О. В., Куцев С. И. Массовый скрининг на наследственные болезни: ключевые вопросы. *Мед. генетика.* 2017; 16(10): 3–13. [Zakharova E. Yu., Izhevskaya V. L., Baidakova G. V., Ivanova T. A., Chumakova O. V., Kutsev S. I. Massovyi skринing na nasledstvennyye bolezni: klyuchevyye voprosy. *Med. genetika.* 2017; 16(10): 3–13. (in Russian)]
21. Song P., Gao J., Inagaki Y., Kokudo N., Tang W. Rare diseases, orphan drugs, and their regulation in Asia: current status and future perspectives. *Intractable Rare Dis. Res.* 2012; 1(1): 3–9.
22. Dharssi S., Wong-Rieger D., Harold M., Terry S. Review of 11 national policies for rare diseases in the context of key patient needs. *Orphanet J. Rare Dis.* 2017; 12(1): 63.
23. О внесении изменений в Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 12.03.2015 г. № 183. Приказ № 935 Департамента здравоохранения города Москвы от 26.12.2017. <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=MLAW&n=183617#014384800625258887> (дата обращения — 06.03.2018). [O vnesenii izmenenii v Prikaz Departamenta zdravookhraneniya goroda Moskvy ot 12.03.2015 g. № 183. Prikaz № 935 Departamenta zdravookhraneniya goroda Moskvy ot 26.12.2017. <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=MLAW&n=183617#014384800625258887> (data obrashcheniya — 06.03.2018)]
24. Földvári A., Szy I., Sándor J., Pogány G., Kosztolányi G. Diagnostic delay of rare diseases in Europe and in Hungary. *Orv. Hetil.* 2012; 153(30): 1185–90.
25. Survey of the Delay in Diagnosis for 8 Rare Diseases in Europe ('EURORDISCARE 2'). Fact sheet. https://www.eurordis.org/IMG/pdf/Fact_Sheet_Eurordiscare2.pdf (дата обращения — 06.03.2018). (in Russian)]
26. Chiriboga C. A. Nusinersen for the treatment of spinal muscular atrophy. *Expert. Rev. Neurother.* 2017; 17(10): 955–62.
27. Школьников М. А., Миклашевич И. М., Калинин Л. А., ред. Нормативные параметры ЭКГ у детей и подростков: руководство для врачей. М.; 2017. 232 с. [Shkol'nikova M. A., Miklashevich I. M., Kalinin L. A., red. Normativnyye parametry EKG u detei i podrostkov: rukovodstvo dlya vrachei. М.; 2017. 232 s. (in Russian)]
28. Sharma A., Jacob A., Tandon M., Kumar D. Orphan drug: development trends and strategies. *J. Pharm. BioAll. Sci.* 2010; 2(4): 290–9.
29. Sun W., Zheng W., Simeonov A. Drug discovery and development for rare genetic disorders. *Am. J. Med. Genet. A.* 2017; 173(9): 2307–22.
30. Augustine E. F., Adams H. R., Mink J. W. Clinical trials in rare disease: challenges and opportunities. *J. Child Neurol.* 2013; 28(9): 1142–50.
31. Shelley S. The business of orphan drugs is booming. *Pharmaceutical Commerce Web site.* <http://pharmaceuticalcommerce.com/brand-marketing-communications/the-business-of-orphan-drugs-is-booming/> (дата обращения — 06.03.2018).
32. Hyde R., Dobrovoly D. Orphan drug pricing and payer management in the United States: are we approaching the tipping point? *Am. Health Drug Ben.* 2010; 3(1): 15–23.
33. Janoudi G., Amegatse W., McIntosh B., Sehgal C., Richter T. Health technology assessment of drugs for rare diseases: insights, trends, and reasons for negative recommendations from the CADTH common drug review. *Orphanet J. Rare Dis.* 2016; 11(1): 164.
34. Macatangay K., Zheng K., Chan G., Ho J. The Orphan Drug Act: moving rare disease research forward. *Rare Disease Review.* 2016. <https://www.rarediseasereview.org/publications/2017/7/7/the-orphan-drug-act-moving-rare-disease-research-forward> (дата обращения — 06.03.2018).
35. Язудина Р. И., Королева Н. И. Редкие заболевания. Орфанные лекарственные средства. М.: Медицинское информационное агентство; 2015. 776 с. [Yagudina R. I., Koroleva N. I. Redkie zabolovaniya. Orfannyye lekarstvennyye sredstva. М.: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2015. 776 s. (in Russian)]
36. Николаева Е. А., Семьякина А. Н. Современные возможности лечения наследственных заболеваний у детей. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.* 2018; 63(4): 1–4. [Nikolaeva E. A., Semyachkina A. N. Sovremennyye vozmozhnosti lecheniya nasledstvennykh zabolovaniy u detei. *Ros. vestn. perinatologii i pediatrii.* 2018; 63(4): 1–4. (in Russian)]
37. European Commission. Research & Innovation. Key Research Areas: Rare Diseases. <https://ec.europa.eu/research/health/index.cfm?pg=area&areaname=rare> (дата обращения — 06.03.2018).
38. Cui Y., Zhou X., Han J. China launched a pilot project to improve its rare disease healthcare levels. *Orphanet J. Rare Dis.* 2014; 9: 14.
39. Интервью главного специалиста по медицинской генетике Минздрава РФ Сергея Куцева. <https://iz.ru/news/666695> (дата обращения — 06.03.2018). [Interv'yu glavnogo spetsialista po meditsinskoj genetike Minzdrava RF Sergeya Kutseva. <https://iz.ru/news/666695> (data obrashcheniya — 06.03.2018). (in Russian)]
40. Soriano V. Hot news: gene therapy with CRISPR/Cas9 coming to age for HIV cure. *AIDS Rev.* 2017; 19(3): 167–72.
41. Tang L., Zeng Y., Du H., Gong M., Peng J., Zhang B. et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human zygotes using Cas9 protein. *Mol. Genet. Genomics.* 2017; 292(3): 525–33.
42. Su S., Hu B., Shao J., Shen B., Du J., Du Y. et al. CRISPR-Cas9 mediated efficient PD-1 disruption on human primary T cells from cancer patients. *Sci Rep.* 2016; 6: 20070.
43. Chadwick A. C., Musunuru K. Genome editing for the study of cardiovascular diseases. *Curr. Cardiol. Rep.* 2017; 19(3): 22. 

Библиографическая ссылка:

Воинова В. Ю., Школьников М. А., Наиговзина Н. Б. Ресурсы оказания медицинской помощи больным с орфанными заболеваниями в различных странах // Доктор.Ру. 2018. № 4 (148). С. 6–13.

Citation format for this article:

Voinova V. Yu., Shkolnikova M. A., Naigovzina N. B. Medical Care Resources for Patients with Orphan Diseases: a Cross-country Comparison. *Doctor.Ru.* 2018; 4(148): 6–13.