

ОРФАННАЯ ПАТОЛОГИЯ В РЕСПУБЛИКЕ СЕВЕРНАЯ ОСЕТИЯ – АЛАНИЯ: СТРУКТУРА, ПОПУЛЯЦИОННО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Р. А. Зинченко¹✉, И. С. Тебиева^{2,3}, Ю. В. Габисова³, Е. Ю. Шукан⁴, А. В. Хохова^{2,3}, А. В. Марахонов¹, С. И. Куцев¹¹ Медико-генетический научный центр имени Н. П. Бочкова, Москва, Россия² Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава России, Владикавказ, Россия³ Республиканская детская клиническая больница, Владикавказ, Россия⁴ Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н. А. Семашко, Москва, Россия

В настоящее время известно более 8000–10000 редких болезней (РБ), 75–80% которых наследственные. В Российской Федерации (РФ) пациентам оказывают медицинскую помощь по двум перечням: 17 хронических прогрессирующих и жизнеугрожающих заболеваний (РЖЗ) и 14 высокозатратных нозологий (ВЗН). Целью исследования было оценить спектр, распространенность и генетико-эпидемиологические характеристики РБ из перечней РЖЗ и ВЗН в Республике Северная Осетия – Алания (РСОА) и в РФ в целом. Определено число пациентов из перечней РЖЗ (по РФ всего 18 744 человек, в т. ч. 8713 детей; по РСОА — 129 и 42 соответственно) и ВЗН (по РФ — 28727 /13454 детей; по РСОА — 554 и 64) и рассчитана распространенность на 100 000 человек. Распространенность РБ в мире оценивали по базе Orphanet. Средняя распространенность заболеваний их группы РЖЗ среди всего населения РФ составила 11,51 случаев и среди детей — 25,08. Схожие данные получены для РСОА (19,38 и 29,44 соответственно). Выявлено, что идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, дефект в системе комплемента, болезнь «кленового сиропа», порфирия в РСОА встречаются чаще, чем в среднем по РФ, а галактоземия — реже. Анализ заболеваний из перечня ВЗН показал более низкую по сравнению с РФ и Orphanet распространенность гемофилии и гипопаратиреоидизма в РСОА, и более высокую для мукополисахаридоза VI типа, гемолитико-уремического синдрома и ювенильного артрита с системным началом. В РСОА выявлены особенности спектра генетических вариантов в генах *PAH* (фенилкетонурия) и *CFTR* (муковисцидоз). Таким образом, изучение распространенности РБ в регионах является важным и необходимым условием для повышения настороженности медицинского персонала, расширения и совершенствования оказания медицинской помощи пациентам с РЖЗ и ВЗН.

Ключевые слова: редкие (орфанные) заболевания, хронические прогрессирующие и жизнеугрожающие заболевания, высокозатратные нозологии, распространенность, Республика Северная Осетия – Алания, Российская Федерация

Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке Государственного задания ФГБНУ «МГНЦ» Минобр России и Минздрава РСОА.

Вклад авторов: Р. А. Зинченко, И. С. Тебиева, Ю. В. Габисова, А. В. Хохова — обследование пациентов, постановка диагноза, получение информированного согласия и забор биоматериала; Е. Ю. Шукан — сбор данных о количестве пациентов; Р. А. Зинченко, И. С. Тебиева, С. И. Куцев — планирование исследования, выполнение статистического анализа, написание рукописи; А. В. Марахонов — анализ молекулярно-генетических исследований; И. С. Тебиева, А. В. Марахонов, Р. А. Зинченко — редактирование; Р. А. Зинченко, С. И. Куцев — общее руководство, редактирование.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова» (протокол № 5 от 20 декабря 2010 г.), соответствует стандартам добросовестной клинической практики и доказательной медицины. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в его проведении.

✉ **Для корреспонденции:** Рена Абульфазовна Зинченко
ул. Москворечье, д. 1, 115522, г. Москва, Россия; renazinchenko@mail.ru

Статья получена: 08.05.2024 **Статья принята к печати:** 02.06.2024 **Опубликована онлайн:** 26.06.2024

DOI: 10.24075/vrgmu.2024.025

ORPHAN DISEASES IN THE REPUBLIC OF NORTH OSSETIA–ALANIA: STRUCTURE, POPULATION GENETIC FEATURES, ISSUES AND PROSPECTS

Zinchenko RA¹✉, Tebieva IS^{2,3}, Gabisova YuV³, Shukan EYu⁴, Khokhova AV^{2,3}, Marakhonov AV¹, Kutsev SI¹¹ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia² North-Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia³ Republican Children's Clinical Hospital, Vladikavkaz, Russia⁴ Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

Currently, there are more than 8000–10000 rare disease (RDs), among which 75–80% are hereditary. In the Russian Federation (RF), patients are provided medical care in accordance with two lists: 17 chronic progressive and life-threatening diseases (RLTDs) and 14 high-cost nosologies (HCNs). The study was aimed to assess the range, prevalence, and genetic epidemiological characteristics of the RDs from the lists of RLTDs and HCNs in the Republic of North Ossetia–Alania and RF in general. We determined the number of patients from the RLTD (a total of 18,744 people in the RF, among them 8713 children; 129 and 42 people, respectively, in the Republic of North Ossetia–Alania) and HCN (28727 people/13454 children in the RF; 554 and 64 in the Republic of North Ossetia–Alania) lists and calculated the prevalence per 100,000 population. The global prevalence of RDs was estimated using the Orphanet database. The average prevalence of RLTDs in the whole population of the RF was 11.51 cases and that among children was 25.08. Similar data were obtained for the Republic of North Ossetia–Alania (19.38 and 29.44, respectively). It was found that idiopathic thrombocytopenic purpura, disorder of the complement system, maple syrup urine disease, porphyria were more common in the Republic of North Ossetia–Alania than in the RF in general, while galactosemia was less common. The analysis of disorders from the RLTD list has shown lower prevalence of hemophilia and pituitary dwarfism in the Republic of North Ossetia–Alania compared to the RF and Orphanet, along with the higher prevalence of type VI mucopolysaccharidosis, hemolytic uremic syndrome, and systemic juvenile rheumatoid arthritis. In the Republic of North Ossetia–Alania, the features of the range of genetic variation in the genes *PAH* (phenylketonuria) and *CFTR* (cystic fibrosis) have been identified. Thus, assessment of the RD prevalence in the regions is important and essential for raising awareness of medical personnel, as well as for expansion and improvement of medical care provision to patients with RLTDs and HCNs.

Keywords: rare (orphan) diseases, chronic progressive and life-threatening diseases, high-cost nosologies, prevalence, Republic of North Ossetia–Alania, Russian Federation

Funding: the study was supported as part of the State Assignment of the Research Centre for Medical Genetics and the Ministry of Health of the Republic of North Ossetia–Alania.

Author contribution: Zinchenko RA, Tebieva IS, Gabisova YuV, Khokhova AV — patient examination, making the diagnosis, obtaining the informed consent, and biomaterial collection; Shukan EYu — acquisition of data on the number of patients; Zinchenko RA, Tebieva IS, Kutsev SI — study planning, statistical analysis, manuscript writing; Marakhonov AV — analysis of molecular genetic tests; Tebieva IS, Marakhonov AV, Zinchenko RA — editing; Zinchenko RA, Kutsev SI — general management, editing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Research Centre for Medical Genetics (protocol No. 5 dated 20 December 2010), it was compliant with the Good Clinical Practice and evidence-based medicine standards. All patients submitted the informed consent to participation in the study.

✉ **Correspondence should be addressed:** Rena A. Zinchenko
Moskvorechye, 1, 115522, Moscow, Russia; renazinchenko@mail.ru

Received: 08.05.2024 **Accepted:** 02.06.2024 **Published online:** 26.06.2024

DOI: 10.24075/brsmu.2024.025

Основным критерием, определяющим отношение нозологий к редким (орфанным) болезням (РБ), является распространенность патологии в государстве. Этот показатель колеблется в разных странах мира от 1:1250 до 1:10 000 и выше [1–6]. Из известных в настоящее время 8000–10 000 РБ только для 5% болезней разработано лечение, эффективность которого напрямую зависит от сроков начала терапии [2, 7, 8].

В разных странах мира предпринимаются попытки оптимизировать диагностику РБ с помощью различных государственных проектов и программ. В 2008 г. в США впервые усилиями Национального института исследований генома человека созданы условия для всестороннего обследования 964 пациентов с неустановленными диагнозами. Для реализации проекта была сформирована сеть, включающая координационный центр и семь клинических центров, центры секвенирования экзоменов и геномов, центр метаболомики и моделирования, биобанк, а также разработана программа по недиагностированным заболеваниям Национального института здоровья. В результате были поставлены диагнозы подавляющему большинству пациентов, выявлено множество новых ассоциаций болезней и генов [9–12].

Подобный комплексный подход к диагностике РБ успешно зарекомендовал себя в Испании [13], Японии [14], Корее [15] и Китае [16]. Высокая эффективность полногеномного секвенирования в диагностике РБ была продемонстрирована и в ходе реализации проекта «100 000 геномов» в Великобритании [17–21].

Особую актуальность приобретают различные генетические исследования, проводимые в формате экспресс-диагностики для выявления РБ у новорожденных, находящихся в отделениях интенсивной терапии в критическом состоянии: полное секвенирование экзома/генома. По данным литературы, 25–50% подобных исследований становятся информативными в отношении диагностики РБ [8].

В последние годы в нашей стране многое сделано для оптимизации диагностики РБ. Такие учреждения, как ФГБНУ «МГНЦ», ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, и некоторые другие федеральные медицинские центры имеют возможность проведения дорогостоящих генетических исследований за счет бюджетных средств, но количество подобных исследований ограничено. Организована также работа нескольких Орфанных центров, на базе которых используют мультидисциплинарный подход к диагностике РБ.

В Российской Федерации (РФ) лечение РБ получило законодательное закрепление. На сайте МЗ РФ опубликован список из 283 заболевания или групп РБ [22], из них 17 нозологий входит в перечень хронических прогрессирующих и жизнеугрожающих заболеваний (РЖЗ) [23], а 14 заболеваний — в перечень высокочастотных нозологий (ВЗН).

В январе 2021 г. в соответствии с указом Президента РФ создан Фонд поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе РБ «Круг добра» для обеспечения таких детей лекарственными препаратами и медицинскими изделиями, в некоторых случаях не зарегистрированными в РФ, а также техническими средствами реабилитации, не включенными в федеральный перечень реабилитационных мероприятий, технических средств реабилитации и услуг, предоставляемых инвалиду. Фондом совместно с МЗ РФ был создан информационный ресурс в составе единой

государственной системы в сфере здравоохранения. Информационный ресурс содержит сведения о детях, заявлениях родителей (законных представителей детей), заявках на оказание медицинской помощи, сведения о закупках лекарственных препаратов, об их остатках, протоколы экспертных, попечительских советов, перечни лекарственных препаратов, заболеваний и категорий детей, утвержденных советами Фонда.

Цель данной работы — оценить спектр, распространенность и генетико-эпидемиологические характеристики орфанной патологии из перечней РЖЗ и ВЗН у детей и взрослых в Республике Северная Осетия — Алания (PCOA) и в РФ в целом, сравнить полученную информацию с данными мировой литературы, обозначить проблемы и перспективы диагностики и лечения данной группы заболеваний.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования были детское (162 452 человека) и взрослое население (680 748 человек) PCOA и больные с РБ на конец 2022 г.: дети от рождения до 18 лет и взрослые.

Количество населения и пациентов в стране определяли по данным Росстата и МЗ РФ на 31.12.2022. Численность населения в РФ составила 146 447 424 взрослых и 27 300 000 детей.

Единственным источником информации, содержащим обобщение основных аналитических материалов о распространенности РБ из перечня РЖЗ в нашей стране, является Ежегодный бюллетень Экспертного совета по РБ Комитета государственной думы по охране здоровья (так называемая «Белая книга»). В нем представлена информация о количестве пациентов с заболеваниями из перечня РЖЗ в РФ. С 2018 г. ежегодно информацию о количестве пациентов предоставляют региональные Министерства здравоохранения субъектов РФ [24] в соответствии с Постановлением Правительства № 403 от 26.04.2012. Держателем регистра является Департамент медицинской помощи детям, службы родовспоможения и общего здоровья МЗ РФ. Данные из регионального сегмента ежегодно, через депутатский запрос получает Комитет Государственной Думы по охране здоровья граждан.

На основании данных из «Белой книги» за 2022 г. рассчитана распространенность отдельных орфанных заболеваний, диагностированных среди детского и взрослого населения РФ и PCOA.

Для оценки статистических данных по распространенности орфанной патологии из перечня ВЗН использованы данные региональных регистров, предоставляемые в Министерство здравоохранения РФ.

Для расчета распространенности (Р) нозологий использовали следующую формулу:

$$P = \frac{\text{Число больных в РФ или PCOA}}{\text{Количество населения в РФ или PCOA}} \times 100\,000.$$

Распространенность орфанной патологии в мире оценивали по базе международного портала о редких заболеваниях Orphanet, созданного в 1997 г. во Франции с целью сбора скудных знаний об орфанных болезнях, улучшения их диагностики и лечения пациентов с РБ. Сегодня это мультиязычный портал, объединяющий 41 страну в Европе и по всему миру [25].

Определена численность взрослых и детей с заболеваниями, входящими в перечни РЖЗ (по РФ всего

18 744 пациентов, в т. ч. 8713 детей; по PCOA — 129 и 42 соответственно) и ВЗН (по РФ всего 28 727 пациентов, в т. ч. 13 454 детей; по PCOA — 554 и 64 соответственно). Проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов с орфанной патологией за 17 лет, состоящих на учете в медико-генетической консультации ГБУЗ РДКБ PCOA. Для пациентов с наследственным характером заболевания проводится весь необходимый спектр лабораторных и инструментальных методов исследования, а также подтверждающая диагностика в различных структурных подразделениях ФГБНУ «МГНЦ». Часть пациентов по собственной инициативе проводили подтверждающую диагностику в ООО «Геномед».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ данных по заболеваниям из перечня хронических прогрессирующих и жизнеугрожающих заболеваний

Статистические данные о распространенности заболеваний из перечня РЖЗ в мире, представленные в базе Orphanet, данные о количестве пациентов и распространенности этих заболеваний среди детского и взрослого населения РФ и PCOA представлены в табл. 1.

Для всех наследственных РБ проведен анализ с учетом молекулярно-генетической диагностики. Определена распространенность нарушения обмена ароматических аминокислот (classic Phenylketonuria, other hyperphenylalaninemias), которая, по данным Orphanet, составляет 1–9 / 100 000, в РФ — 3,87 среди взрослого населения и 14,2 среди детского населения, что соответствует значению 1:7142. В PCOA данная патология выявлена с распространенностью 10,28 / 100 000 среди всего населения и 9,23 / 100 000 среди детей. Диагноз «Фенилкетонурия» подтвержден молекулярно-генетическим методом. В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями 7 пациентов с классической ФКУ находятся на диетотерапии [26]. Остальные в лечебном питании не нуждаются. Особенностью является преобладание двух частых генетических вариантов в гене *PAH* (патологические аллели P281L и P211T), у этнических осетин два данных варианта суммарно составили 60% всех выявленных мутаций (P281L — 42,11%, P211T — 18,42%). У детей с ФКУ выявлены также известные генетические варианты (R408W, R261Q, F33S, M1R (с.2T>G), с.529G>A, с.1222C>T, E390G, с.47_48del (p.Ser16*), с.631C>A (p.Pro211Thr), V230I, с.529G>A (p.Val177Met) [27].

По данным Orphanet, распространенность гомоцистеинурии составляет 1–9 / 100 000, данных о распространенности глутаровой ацидурии не представлено. Распространенность гомоцистеинурии в РФ составляет среди взрослого/детского населения 0,03/0,10, а глутаровой ацидурии — 0,05/0,22. В PCOA выявлен один взрослый пациент с гомоцистеинурией, ее распространенность составила 0,15 на 100 000. Впервые диагноз установлен в возрасте 24 лет. Проведен поиск патогенных мутаций методом экзомного секвенирования. Выявлен описанный ранее как патогенный (HGMD: CS971640) вариант нуклеотидной последовательности NM_000071.2(CBS):с.209+1G>A в гетерозиготном состоянии, затрагивающий инвариантный динуклеотид донорного сайта сплайсинга интрона 3 гена *CBS*, который кодирует цистатионин-β-синтазу. Кроме того, выявлен не описанный ранее как патогенный вариант

нуклеотидной последовательности в экзоне 4 гена *CBS* NM_000071.2:с.239T>C в гетерозиготном состоянии, приводящий к несинонимичной замене p.(Ile80Thr) высоко консервативной позиции этого фермента. С глутаровой ацидурией пациентов в регионе не выявлено.

Распространенность галактоземии среди детского населения в PCOA составила 0,88 на 100 000. По данным Orphanet, распространенность данного нарушения углеводного обмена составляет 1–5 случаев на 100 000 человек, а в РФ этот показатель составил 0,34 и 1,70 на 100 000 среди взрослого и детского населения соответственно. В результате ДНК-диагностики в двух случаях диагностирована галактоземия типа Дуарте, обусловленная гомозиготной мутацией N314D в гене *GALT* (генотип N314D/ N314D), в одном случае — галактоземия 1-го типа (недостаточность фермента *GALT*) с мутациями в гене *GALT* Met142Lys/Lys285Asp(p.K285N), в двух случаях у пациентов-сисбсов диагностирована галактоземия II типа (недостаточность фермента *GALK1*), обусловленная гомозиготным генетическим вариантом Q382X в экзоне 8 гена *GALK1* (генотип Q382X/Q382X) [28].

Тирозинемия относится к редко встречающейся патологии, и ее распространенность, по данным Orphanet, составляет менее 1:100 000. По нашим данным, в РФ распространенность среди детского и взрослого населения составила 0,04 и 0,21 на 100 000 соответственно. В PCOA за изучаемый период не зафиксировано ни одного случая данной патологии.

Также в PCOA не зарегистрированы пациенты из группы заболеваний с нарушения обмена жирных кислот. В РФ распространенность составила 0,08 и 0,28 среди взрослого и детского населения соответственно.

Болезнь «кленового сиропа» и другие виды нарушений обмена аминокислот с разветвленной цепью (изовалериановая ацидемия, метилмалоновая ацидемия, пропионовая ацидемия), по данным Orphanet, могут встречаться с частотой 1–9/100 000, однако в РФ заболевание встречается гораздо реже: 0,02–0,18/100 000. Распространенность данной патологии в PCOA составила 0,15/100 000. Среди всей группы патологий выявлен только один пациент, которому диагноз лейциноз (болезнь кленового сиропа) диагностирован в возрасте двух месяцев. При проведении молекулярно-генетического исследования таргетных областей 266 генов выявлен ранее не описанный как патогенный нуклеотидный вариант с.1196>T p.S399F в гомозиготном состоянии в гене *DBT*. Ребенок находится на специализированной смеси без лейцина, изолейцина, валина (Нутриген 14-leu-val-ile). С другими заболеваниями данной группы пациентов не выявлено.

Распространенность сфинголипидозов: болезнь Фабри, Нимана–Пика и острая перемежающаяся (печеночная) порфирия — в РФ среди взрослого и детского населения составила 0,09/0,02 соответственно. В регионе данная патология не диагностирована. Распространенность же данных видов патологии, по данным Orphanet, составляет 1–5 и 1–9 на 100 000 соответственно.

Распространенность нарушения обмена меди (болезнь Вильсона) в РФ составила 0,68/0,49 среди взрослого/ детского населения. В PCOA данная патология среди детского населения не встречается, а распространенность для взрослых составила 1,03/100 000, что несколько выше, чем в среднем по стране.

Распространенность в РФ несовершенного остеогенеза среди взрослого и детского населения составила 0,56/1,50 соответственно, в PCOA эти значения составили

Таблица 1. Количество пациентов, данные по распространенности (на 100 000) орфанной патологией из перечня РЖЗ в мире, РФ и РСО – Алании

№	Наименование патологии	Код заболевания по МКБ-10	Распространенность на 100 000, по данным Orphanet	Российская Федерация всего 146 447 424/дети 27 300 000				Северная Осетия – Алания всего 680 748/ дети 162 452				p-value Российская Федерация и РСО – Алания	
				Пациенты		Распространенность на 100 000		Пациенты		Распространенность на 100 000		Всего	Только дети*
				Всего	Только дети*	Всего	Только дети*	Всего	Только дети*	Всего	Только дети*		
1	Пароксизмальная ночная гемоглинурия (Маркиафавы-Микели)	D59,5	1–9	485	19	0,33	0,07	4	0	0,59	0,00	0,247	0,737
2	Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (синдром Эванса)	D69,3	1–9	5638	1224	3,85	4,48	70	14	10,28	9,23	1,9E-17	0,013
3	Дефект в системе комплемента	D84,1	>1	631	93	0,43	0,34	6	4	0,88	2,64	0,075	5,7E-6
4	Преждевременная половая зрелость центрального происхождения	E22,8	–	1990	1892	13,59	6,93	10	10	1,47	6,59	0,806	0,708
5	Нарушения обмена ароматических аминокислот	E70,0	1–9	5666	3894	3,87	14,26	21	15	3,08	9,89	0,299	0,090
	(клас, ФКУ, др. ГФА)	E70,1											
6	Тирозинемия	E70,2	>1	64	57	0,04	0,21	0	0	0,00	0,00	0,585	0,560
7	Болезнь «кленового сиропа»	E71,0	1–9	28	27	0,02	0,10	1	1	0,15	0,66	0,018	0,045
8	Другие виды нарушений обмена аминокислот с разветвленной цепью (изовалериановая ацидемия,	E71,1	1–9	50	48	0,03	0,18	0	0	0,00	0,00	0,630	0,593
	метилмалоновая ацидемия,		>1										
	пропионовая ацидемия)		1–9										
9	Нарушения обмена жирных кислот	E71,3	–	111	76	0,08	0,28	0	0	0,00	0,00	0,473	0,501
10	Гомоцистинурия	E72,1	1–9	44	28	0,03	0,10	1	0	0,15	0,00	0,082	0,683
11	Глютарикацидурия	E72,3	–	61	54	0,05	0,22	0	0	0,00	0,00	0,594	0,571
12	Галактоземия	E74,2	1–5	503	468	0,34	1,70	6	5	0,88	3,30	0,017	0,187
13	Другие сфинголипидозы: болезнь Фабри (Фабри–Андерсона),	E75,2	1–5	251	69	0,17	0,25	0	0	0,00	0,00	0,280	0,522
	Нимана–Пика		–										
14	Острая перемежающаяся (печеночная) порфирия	E80,2	1–9	135	5	0,09	0,02	3	0	0,44	0,00	3,1E-3	0,863
15	Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона)	E83,0	–	998	133	0,68	0,49	7	0	1,03	0,00	0,275	0,374
16	Незавершенный остеогенез	Q78,0	1–5	824	410	0,56	1,50	7	5	1,02	3,08	0,107	0,103
17	Легочная (артериальная) гипертензия (идиопатическая) (первичная)	I27,0	1–9	1265	216	0,95	0,94	6	1	0,88	0,66	0,961	0,802
Всего				18744	8713	11,51	25,08	129	42	19,38	29,44	0	0,172

Примечание: * — дети до 18 лет.

1,02/3,08, что достоверно выше, чем в целом по стране. Эта особенность обусловлена «эффектом основателя» и наличием 6 пациентов, кумыков по национальности, являющихся кровными родственниками в четырех поколениях. У всех выявлена мутация NM_000088.3(COL1A1):c.1243C>T, p.(Arg415Ter) в

гетерозиготном состоянии (HGND:CM960321). Вариант ассоциирован с несовершенным остеогенезом IV типа с аутосомно-доминантным типом наследования. Клиническая картина у пациентов варьирует от гипермобильности суставов, голубых склер и дисплазии соединительной ткани до множественных переломов.

Четырем пациентам с тяжелым течением заболевания назначено лечение препаратами бисфосфонатов.

Пять нозологий (пароксизмальная ночная гемоглобинурия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, дефект в системе комплемента, преждевременная половая зрелость центрального происхождения и первичная легочная идиопатическая гипертензия) не относятся к генетически обусловленным нозологиям. Частота встречаемости пароксизмальной ночной гемоглобинурии, по данным Orphanet, составляет 1–9/100 000, в РФ — 0,33 и 0,07 для всего населения и среди детей соответственно. В РСОА выявлено 4 взрослых пациента — распространенность составила 0,59 и 0 соответственно. С идиопатической тромбоцитопенической пурпурой в РСОА выявлено 70 пациентов, в том числе 14 детского возраста, распространенность составила 10,28 и 9,23 соответственно, тогда как по РФ распространенность составила 3,85 и 4,48/100 000. По данным Orphanet, распространенность данной патологии составляет 1–9/100 000. С диагнозом «Дефект в системе комплемента» в РСОА выявлены 6 пациентов, в т.ч. четверо детей. Распространенность составила для всего населения 0,88/100 000, а для детского — 2,64/100 000 детей. При этом распространенность заболевания в РФ — 0,43 и 0,34, и соответствует мировым данным по базе Orphanet >1. Преждевременная половая зрелость центрального происхождения выявлена в РФ с распространенностью для всего населения 13,59/100 000, а для детского 6,93/100 000. В РСОА выявлено 10 пациентов детского возраста и распространенность составила 1,47 и 6,59 соответственно. Данных по базе Orphanet не представлено. С первичной легочной идиопатической гипертензией в РСОА выявлено 6 больных, в том числе 1 ребенок, распространенность составила 0,88 и 0,66 соответственно. Полученные результаты соответствуют данным по РФ (0,95 и 0,94 на 100 000 обследованных соответственно) и Orphanet (1–9/1 000 000).

Анализ данных по заболеваниям из перечня высокочастотных нозологий

В региональном компоненте Федерального регистра ВЗН по РСОА имеется информация о 554 пациентах, из них 64 дети (11,55%).

Ниже представлена информация из генетических карт пациентов по заболеваниям, входящим в перечень ВЗН (табл. 2). Для части заболеваний/состояний, не являющихся генетически обусловленными, таких как «Трансплантация органов и тканей», «Гемолитико-уремический синдром» представлена статистическая информация о распространенности без анализа этиологической структуры. Статистика для некоторых из них не представлена как по РФ, так и в базе Orphanet. Для тех же, которые имеют генетическую этиологию, проведен более подробный анализ в РСОА с учетом молекулярной генетической диагностики, особенностей клинического течения и лечебных мероприятий. Средняя распространенность для этой группы заболеваний не рассчитана.

В МГК ГБУЗ «РДКБ» МЗ РСОА имеется информация о 13 пациентах с диагнозом «Гемофилия», все получают специфическую заместительную терапию концентратами факторов свертывания крови. В настоящее время осуществляется молекулярно-генетическое обследование детей на базе ФГБНУ «МГНЦ». Выявлены мутации в гене F8, характерные для Гемофилии А: с. 1630G>A (p.Asp544Asn), —

у двоих сибсов ингушской национальности; del(GRCh37/hg19) — у двух пациентов (русский и грузин), с.3637del (p.Ile1213Phefs*5), inv22, делеция NC_000023.10:g.(?_154128143)_154129718_?)del (GRCh37/hg19), включающая в себя экзоны 20 и 21 гена F8, в гемизиготном состоянии, мутация F8 inv 22 в гемизиготном состоянии, вариант с.3637del (p.Ile1213Phefs*5) в гемизиготном состоянии и др. У пациентов с гемофилией В выявлена мутация в интроне 5 гена F9 (chrX:138630651G>A) в гемизиготном состоянии, затрагивающая канонический донорный сайт сплайсинга, характерная для заболевания.

На учете в РСОА состоят 12 пациентов с гипопитуитаризмом (гипопитуитаризм), среди которых 11 детского возраста, распространенность в РСОА 5,14 и 8,00/100 000 соответственно. В общероссийском регистре распространенность составила 7,92 и 12,74 (табл. 2). Пациенты получают заместительную гормональную терапию. Проведенные молекулярно-генетические исследования генов-кандидатов у пациентов с гипопитуитаризмом не выявили генетических вариантов, вызвавших данную патологию. Полученные результаты соответствуют средним данным по РФ (5,40 и 18,15 на 100 000 обследованных соответственно) и Orphanet (10–50/1 000 000).

Распространенность муковисцидоза в РФ с для всего населения составляет 2,97/100000, для детского — 10,99/100 000, что соответствует базе Orphanet. В РСОА за исследуемый период диагноз муковисцидоз установлен 12 пациентам — 11 детского возраста (распространенность 2,20 и 6,77 соответственно). По результатам ДНК-диагностики выявлены известные мутации в гене *CFTR*: W1282X, 1677delTA, F508del, 2184insA, 2118del4, 1248+1G>A, R334W,359insT. Следует отметить, что у этнических осетин чаще всего встречается мутация W1282X, составившая (37,5%) всех патогенных аллелей у больных [29]. Указанная мутация относится к 1 классу мутаций при МВ, для нее не разработана таргетная терапия. Для пациентов проводится симптоматическая терапия в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями [30, 31].

Группа нарушений обмена гликозаминогликанов — мукополисахаридозы представлена в РСОА двумя формами Мукополисахаридоз I и VI типа. Ребенку с Мукополисахаридозом I типа поставлен диагноз на основании фенотипических признаков, выраженного снижения активности альфа-L-илуридазы, высокой концентрации глюкозамингликанов в моче и данных молекулярно-генетического анализа: в экзоне 1 гена *IDUA* обнаружен вариант нуклеотидной последовательности с.1A>C (p.M1?) в гетерозиготном состоянии описанный в базе данных HGMD как патогенный, а в экзоне 5 гена *IDUA* — с.510delinsAAGTTCCA (p.His171Serfs*14) в гетерозиготном состоянии. Решением консилиума назначена ферментзаместительная терапия препаратом Ларонидаза, лечение переносилось удовлетворительно. В 2022 г. проведена трансплантация костного мозга, однако в результате развития реакции «трансплантат против хозяина» ребенок умер в июне 2022 г. в реанимационном отделении.

Мукополисахаридоз VI типа был диагностирован ребенку 2009 г.р., на основании фенотипических признаков, выраженного снижения активности лизосомальной арилсульфатазы, высокой концентрации глюкозамингликанов в моче и данных ДНК-диагностики: в гене *ARSB* выявлена мутация с.691-1 G>A (IVS as G-A-1;

Таблица 2. Количество пациентов, данные по распространенности (на 100 000) орфанной патологией из перечня высокочастотных нозологий (ВЗН) в мире, РФ и РСО — Алании

№	Наименование патологии	Код заболевания по МКБ-10	Распространенность на 100 000, по данным Orphanet	Российская Федерация				Северная Осетия — Алания				p-value Российская Федерация и РСО-Алания	
				Пациенты		Распространенность на 100 000		Пациенты		Распространенность на 100 000			
				Всего	Только дети*	Всего	Только дети*	Всего	Только дети*	Всего	Только дети*		
1	Гемофилия	D66	1–9	11601	3479	7,92	12,74	35	13	5,14	8,00	0,010	0,091
2	Гипофизарный нанизм	E23,0	10–50	7915	4955	5,40	18,15	12	11	1,76	6,77	4,4E-5	6,7E-4
3	Муковисцидоз	E84,0	10–50	4352	2945	2,97	10,79	15	11	2,20	6,77	0,246	0,127
4	Мукополисахаридоз I	E76,0	1–9	90	70	0,06	0,26	1	1	0,15	0,62	0,371	0,369
5	Мукополисахаридоз II	E76,1	1–9	139	104	0,09	0,38	0	0	0	0	0,421	0,431
6	Мукополисахаридоз VI	E76,2	<1	52	27	0,04	0,10	1	1	0,15	0,62	0,127	0,040
7	Болезнь Гоше	E75,2	1–9	455	105	0,31	0,38	1	1	0,15	0,62	0,444	0,637
8	Рассеянный склероз	G35,0	–	–	–	–	–	1	1	0,15	0,62	–	–
9	Гемолитико-уремический синдром	D59,3	1–9	502	312	0,34	1,14	6	2	0,88	1,23	0,017	0,916
10	Юношеский артрит с системным началом	M08, 2	1–9	1846	1148	1,26	4,21	22	11	3,23	6,77	5,3E-6	0,112
11	Апластическая анемия	D61,9	–	1420	142	0,97	0,52	5	1	0,73	0,62	0,534	0,867
12	Трансплантация органов и тканей	Z94	–	–	–	–	–	84	10	12,34	6,16	–	–
13	Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей	C81-C96	–	–	–	–	–	372	1	54,65	0,62	–	–
14	Наследственный дефицит факторов	D68,2		355	167	0,24	0,61	2	0	0,29	0	0,786	0,319
	II (фибриногена),		<1										
	VII (лабильного),		1–9										
	X (Стюарта-Прауэра)		1–9										
	Всего			28727	13454	19,62	49,28	554	64	81,38	39,40	0	0,073

Примечание: * — дети до 18 лет.

IVS3 — 1g>a) в гомозиготном состоянии. Решением консилиума назначена ферментзаместительная терапия галсульфатазой. Лечение переносится удовлетворительно.

В РФ по данным региональных регистров средняя распространенность мукополисахаридоза I типа составила 0,06 / 100 000 среди всего населения и 0,26 среди детей, мукополисахаридоза II типа — 0,09 и 0,38, мукополисахаридоза VI типа — 0,04 и 0,10 соответственно. По данным Orphanet, распространенность мукополисахаридоза I и II типов составляет 1–9 / 100 000, что выше, чем в исследованиях по РФ и РСОА, а частота встречаемости мукополисахаридоза VI типа схожа с полученными в ходе данного исследования данными — <1 / 100 000.

За анализируемый период в РСОА диагноз «Болезнь Гоше, 3 тип» установлен ребенку 2016 г. р. в возрасте 1,5 лет. В ходе молекулярно-генетического анализа выявлен генетический вариант p.L444P в гене GBA в гомозиготном состоянии, подтвержденный секвенированием по Сэнгеру. Назначена пожизненная заместительная ферментная терапия имиглюцеразой в дозе 60 Ед/кг — 1200 Ед. Однако проводимая терапия

сопровождалась выраженной аллергической реакцией, развитием анафилактического шока и отека Квинке. С начала 2022 г. в связи с прогрессией осложнений инициирована терапия имиглюцеразой с введением по схеме быстрой десенсибилизирующей терапии. Кроме того, учитывая IgE-опосредуемый механизм аллергии у данного пациента, в состав премедикационной терапии включили антагонист IgE омализумаб. В течение 10 месяцев удавалось ввести 800 Ед с интервалом в 2 недели. Однако в октябре 2022 г. ребенок умер на фоне присоединившейся интеркуррентной патологии [32]. Средняя распространенность в РФ составила 0,31 / 100 000 среди всего населения и 0,38 среди детского, что ниже, чем по данным Orphanet (1–9 / 100 000).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведен сравнительный анализ данных по орфанной патологии в РСОА и ранее не опубликованные данные по РФ из перечня РЖЗ. Средняя распространенность группы РЖЗ в РФ составила среди всего населения РФ 11,51 / 100 000 (1 : 8688 человек), 25,08 / 100 000 детей

(1 : 3987 детей). Схожие данные получены для PCSA — 19,38 / 29,44 (1 : 5160 человек / 1 : 3396 детей). Статистически достоверных различий не выявлено (табл. 1).

Распространенность идиопатической тромбоцитопенической пурпуры в PCSA выше, чем средняя по РФ как для всего населения ($p = 1,9E-17$), так и для детского ($p = 0,013$). Сравнительный анализ с данными Orphanet не выявил различий с учетом вариации значений распространенности по различным странам. Частота встречаемости дефекта в системе комплемента оказалась выше в PCSA только для детского населения ($p = 5,7E-6$) и соответствует данным в Европе. Болезнь «кленового сиропа» в PCSA встречается чаще, чем в среднем по РФ ($p = 0,018$ и $p = 0,045$ соответственно), и соответствует данным Orphanet. Распространенность галактоземии в PCSA ниже ($p = 0,017$) среди всего населения, чем средняя по РФ и в Европе, что может быть связано с низкой выявляемостью заболевания в Республике в связи с более мягким течением. В то же время для острой перемежающейся порфирии характерна более высокая распространенность ($p = 3,1E-3$), чем для РФ, и схожа со значениями по Европе. Такие нозологии, как нарушения обмена жирных кислот, глютарикацидурия, тирозинемия, другие виды нарушений обмена аминокислот в PCSA, не зарегистрированы.

Для группы орфанной патологией из перечня высокзатратных нозологий также выявлены различия. Распространенность в PCSA гемофилии (для всего населения $p = 0,010$) и гипопизарного нанизма (для всего населения $p = 4,4E-5$, только для детей $p = 6,7E-4$) оказалась ниже, чем средняя по РФ и данным Orphanet. В то же время встречаемость мукополисахаридоза VI (на детское население $p = 0,040$), гемолитико-уремического синдрома ($p = 0,017$) и юношеского артрита с системным началом ($p = 5,3E-6$) определена выше, чем в РФ, и соответствует данным Orphanet.

Все остальные заболевания из группы РЖЗ и ВЗН показали статистически достоверно схожие значения с данными по РФ и Orphanet.

Следует также обратить внимание на особый спектр мутаций:

- в гене *PAH* при фенилкетонурии — преобладание двух частых генетических вариантов в гене *PAH* (P281L и P211T), не являющихся характерными как для РФ, так и для всех популяций мира. У этнических осетин два данных варианта суммарно составили 60% всех выявленных мутаций (P281L — 42,11%, P211T — 18,42%). Один из вариантов P211T относится к мягким генетическим вариантам с остаточной активностью фермента фенилаланингидроксилазы 72%, что приводит к более легкой клинической картине заболевания и отсутствию необходимости в заместительной диетотерапии;

- в гене *CFTR* при муковисцидозе — преобладание мутации первого класса W1282X, что ограничивает пациентов в проведении таргетной терапии.

ВЫВОДЫ

На сегодняшний день нет универсального подхода к развитию диагностики, лечению и лекарственному обеспечению пациентов с орфанной патологией, который может быть тиражирован во всем мире. В то же время накопился достаточно большой опыт по решению проблем, связанных с РБ. Определенные достижения существуют и в России. Так сформированы и регулярно пополняются федеральные регистры по различным орфанным заболеваниям и определены уровни финансирования зачастую дорогостоящего лечения. В ходе настоящего исследования определена структура и популяционно-генетические особенности РБ из группы РЖЗ и ВЗН в PCSA и в РФ. Показано наличие особенностей распространения для ряда заболеваний и статистически достоверно схожие значения по большей части заболеваний с данными по РФ и Orphanet. Несмотря на значительный прогресс в области диагностики и лечения орфанной патологии, выявляемость указанных видов нозологий в регионе, так же как в стране, остается недостаточной. Это приводит к необходимости использования мирового опыта организации межрегиональных орфанных центров и более широкому внедрению методов подтверждающей диагностики, секвенирования экзосом/генома за счет бюджетных средств. Отдельной проблемой является ограниченный спектр возможностей бесплатной ДНК-диагностики для взрослых. Неоценимый вклад в повышение доступности лекарственных препаратов и началу терапии в более ранние сроки оказало формирование фонда «Круг добра». В регионе отработана система взаимодействия с фондом. Ежегодно Министерство здравоохранения PCSA при составлении проекта бюджета включает в него потребность в средствах для льготного лекарственного обеспечения указанной категории больных, рассчитанную в соответствии с персональными медицинскими назначениями, индивидуально на каждого пациента. По состоянию на конец 2022 г. в республиканском сегменте информационного ресурса «Круг добра» состояло 22 пациента, страдающих РБ. Все они обеспечены лекарственными препаратами и лечебным питанием в полном объеме. Перерывов в начатой терапии у пациентов, принимающих лекарственные препараты за счет Фонда, нет. С ноября 2021 г. получены лекарственные препараты на сумму 369 165 971,70 руб. Отпущено 188 рецептов на сумму 210 304 075,10 руб. Расширение спектра скринируемой патологии также будет способствовать оптимизации выявляемости РБ на доклиническом этапе. И мы, безусловно, стоим на пороге совершенно новой эпохи, когда ранняя диагностика таких заболеваний может перейти в разряд рутинных мероприятий, а расширение возможностей генной терапии позволит оптимизировать течение большого количества ранее не излечимых заболеваний.

Литература

1. Ferreira CR. The burden of rare diseases. *Am J Med Genet.* 2019; 179A: 885–92. DOI: 10.1002/ajmg.a.61124.
2. Wakap NS, Lambert DM, Oly A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. 2020, 28, 165–173. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>.
3. Васильева Т. П., Зинченко Р. А., Комаров И. А., Красильникова Е. Ю., Александрова О. Ю., Коновалов О. Е. и др. Распространенность и вопросы диагностики редких (орфанных) заболеваний среди детского населения Российской Федерации. *Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского.* 2020; 99 (4): 229–37. DOI: 10.24111/0031-403X-2020-99-4-229-237.

4. Зинченко Р. А., Васильева Т. П., Коновалов О. Е., Комаров И. А., Красильникова Е. Ю., Александрова О. Ю. и др. Инвалидность и летальность при редких (орфанных) заболеваниях среди детского населения Российской Федерации. *Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского*. 2020; 99 (3): 271–8. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-3-271-278.
5. 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. Available from: <https://doi.org/10.5582/irdr.2012.v1.1.3> PMID: 25343064.
6. Shafie AA, Supian A, Ahmad Hassali MA, Ngu L-H, Thong M-K, Ayob H, et al. Rare disease in Malaysia: Challenges and solutions. *PLoS ONE*. 2020; 15 (4): e0230850. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230850>.
7. Chiu AT, Chung CC, Wong WH, Lee SL, Chung BH. Healthcare burden of rare diseases in Hong Kong — adopting ORPHAcodes in ICD-10 based healthcare administrative datasets. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2018; 13 (1): 147. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0892-5>.
8. Liu Y, Qian S. Current situation and prospect for the diagnosis and treatment of pediatric critical rare diseases in China. *Pediatric Investigation*. 2024; 8 (1): 66–71. Available from: <https://doi.org/10.1002/ped4.12419>.
9. Taruscio D, Baynam G, Cederroth H, Groft S, Klee E, Kasaki K, et al. The Undiagnosed Diseases Network International: Five years and more! *Mol Genet Metab*. 2020; 129 (4): 243–54.
10. Macnamara EF, D'Souza P. Undiagnosed Diseases Network, Tiffit CJ. The undiagnosed diseases program: Approach to diagnosis. *Transl Sci Rare Dis*. 2019; 4 (3–4): 179–88.
11. Васичкина Е. С., Костарева А. А. Редкие и неизвестные заболевания — современный тренд медицины. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2022; 2 (2): 72–83. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-72-83.
12. Schoch K, Esteves C, Bican A, Spillman R, Cope H, McConkie-Rosell A, et al. Clinical sites of the Undiagnosed Diseases Network: unique contributions to genomic medicine and science. *Genet Med*. 2021; 23 (2): 259–71.
13. Lopez-Martin E, Martinez-Delgado B, Bermejo-Sanchez E, Alonso J. SpainUDP: The Spanish Undiagnosed Rare Diseases Program. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15 (8): 1746.
14. Takahashi Y, Mizusawa H. Initiative on Rare and Undiagnosed Disease in Japan. *JMAJ*. 2021; 4 (2): 112–8.
15. Kim SY, Lim BC, Lee JS, Kim WJ, Lim H, Ko JM, et al. The Korean undiagnosed diseases program: lessons from a one-year pilot project. *Orphanet J Rare Dis*. 2019; 14: 68.
16. Yang L, Su C, Lee AM, et al. Focusing on rare diseases in China: are we there yet? *Orphanet J Rare Dis*. 2015; 10: 142.
17. Геномика Англии. Протокол проекта «100 000 геномов». 2017 г. Available from: https://figshare.com/articles/journal_contribution/GenomicEnglandProtocol_pdf/4530893/4.
18. Smedley D, Smith KR, Martin A, Thomas EA, McDonagh EM, Cipriani V. 100,000 Genomes Pilot on Rare-Disease Diagnosis in Health Care — Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2021; 385 (20): 1868–80. DOI: 10.1056/NEJMoa2035790. PMID: 34758253; PMCID: PMC7613219.
19. Köhler S, Carmody L, Vasilevsky N, Jacobsen J, Danis D, Gouridine J, et al. Expansion of the Human Phenotype Ontology (HPO) knowledge base and resources. *Nucleic Acids Res*. 2019; 47: D1018–D1027. PubMed: 30476213.
20. Martin AR, Williams E, Foulger RE, Leigh S. PanelApp crowdsources expert knowledge to establish consensus diagnostic gene panels. *Nat Genet*. 2019; 51: 1560–5. PubMed: 31676867.
21. Rowlands C, Thomas HB, Lord J, Wai H, Arno G, Beaman G, et al. Comparison of in silico strategies to prioritize rare genomic variants impacting RNA splicing for the diagnosis of genomic disorders. *Sci Rep*. 2021; 11: 20607. PubMed: 34663891.
22. Available from: www.rosminzdrav.ru/documents/8048-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy.
23. Шашель В. А., Фирсова В. Н., Трубилина М. М., Подпорина Л. А., Фирсов Н. А. Орфанные заболевания и связанные с ними проблемы. *Медицинский вестник Юга России*. 2021; 12 (2): 28–35. DOI: 10.21886/2219-8075-2021-12-2-28-35.
24. Available from: <http://komitet-zdorov.duma.gov.ru/about/ekspertnye-sovety/orfany>.
25. Available from: www.orpha.net.
26. Клинические рекомендации. Классическая фенилкетонурия и другие виды гиперфенилаланиемии. 2020. Available from: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/482>.
27. Tebieva IS, Mishakova PV, Gabisova YV, Khokhova AV, Kaloeva TG, Marakhonov AV, et al. Genetic landscape and clinical features of hyperphenylalaninemia in North Ossetia-Alania: High Frequency of P281L and P211T Genetic Variants in the PAH Gene. *Int J Mol Sci*. 2024; 25, 4598. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms25094598>.
28. Тебиева И. С., Габисова Ю. В., Зинченко Р. А. Результаты 15-летнего неонатального скрининга в Республике Северная Осетия-Алания. *Медицинская генетика*. 2023; 22 (2): 40–47. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.02.40-47>.
29. Тебиева И. С., Гетоева З. К., Петрова Н. В., Габисова Ю. В., Джаджиева М. Ю., Зинченко Р. А., Джелиев И. Ш. Муковисцидоз: этиология, патогенез, клиника, результаты неонатального скрининга и генетические аспекты в республике Северная Осетия — Алания. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2021; (100) 1: 222–8. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-1-222-228.
30. Аюпова Г. Р., Миннихметов И. Р., Хусаинова Р. И. Муковисцидоз: современные возможности диагностики и лечения на основе молекулярного патогенеза. *Медицинская генетика*. 2022; 21 (9): 22–27.
31. Клинические рекомендации по кистозному фиброзу (муковисцидозу). 2021; Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/372_2.
32. Мовсисян Г. Б., Роппель А. А., Юхачева Д. В., Щербина А. Ю., Сметанина Н. С., Савостьянов К. В. и др. Редкое наблюдение реакции гиперчувствительности на препараты для ферментной заместительной терапии у ребенка с болезнью Гоше 3-го типа. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2022; 101 (2): 113–21.

References

1. Ferreira CR. The burden of rare diseases. *Am J Med Genet*. 2019; 179A: 885–92. DOI: 10.1002/ajmg.a.61124.
2. Wakap NS, Lambert DM, Oly A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. 2020, 28, 165–173. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>.
3. Vasileva TP, Zinchenko RA, Komarov IA, Krasil'nikova EYu, Aleksandrova OYu, Kononov OE, i dr. Rasprostranennost' i voprosy diagnostiki redkih (orfannyh) zabolovaniy sredi detskogo naselenija Rossijskoj Federacii. *Pediatrija. Zhurnal imeni G. N. Speranskogo*. 2020; 99 (4): 229–37. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-4-229-237. Russian.
4. Zinchenko RA, Vasileva TP, Kononov OE, Komarov IA, Krasilnikova EYu, Aleksandrova OYu, i dr. Invalidnost' i letal'nost' pri redkih (orfannyh) zabolovaniyah sredi detskogo naselenija Rossijskoj Federacii. *Pediatrija. Zhurnal imeni G. N. Speranskogo*. 2020; 99 (3): 271–8. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-3-271-278. Russian.
5. 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. Available from: <https://doi.org/10.5582/irdr.2012.v1.1.3> PMID: 25343064.
6. Shafie AA, Supian A, Ahmad Hassali MA, Ngu L-H, Thong M-K, Ayob H, et al. Rare disease in Malaysia: Challenges and solutions. *PLoS ONE*. 2020; 15 (4): e0230850. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230850>.
7. Chiu AT, Chung CC, Wong WH, Lee SL, Chung BH. Healthcare

- burden of rare diseases in Hong Kong — adopting ORPHAcodes in ICD-10 based healthcare administrative datasets. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2018; 13 (1): 147. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0892-5>.
8. Liu Y, Qian S. Current situation and prospect for the diagnosis and treatment of pediatric critical rare diseases in China. *Pediatric Investigation*. 2024; 8 (1): 66–71. Available from: <https://doi.org/10.1002/ped4.12419>.
 9. Taruscio D, Baynam G, Cederroth H, Groft S, Klee E, Kasaki K, et al. The Undiagnosed Diseases Network International: Five years and more! *Mol Genet Metab*. 2020; 129 (4): 243–54.
 10. Macnamara EF, D'Souza P. Undiagnosed Diseases Network, Tiffit CJ. The undiagnosed diseases program: Approach to diagnosis. *Transl Sci Rare Dis*. 2019; 4 (3–4): 179–88.
 11. Vasichkina ES, Kostareva AA. Redkie i neizvestnye zabojevanija — sovremennyj trend mediciny. *Rossijskij zhurnal personalizirovannoj mediciny*. 2022; 2 (2): 72–83. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-72-83. Russian.
 12. Schoch K, Esteves C, Bican A, Spillman R, Cope H, McConkie-Rosell A, et al. Clinical sites of the Undiagnosed Diseases Network: unique contributions to genomic medicine and science. *Genet Med*. 2021; 23 (2): 259–71.
 13. Lopez-Martin E, Martinez-Delgado B, Bermejo-Sanchez E, Alonso J. SpainUDP: The Spanish Undiagnosed Rare Diseases Program. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15 (8): 1746.
 14. Takahashi Y, Mizusawa H. Initiative on Rare and Undiagnosed Disease in Japan. *JMAJ*. 2021; 4 (2): 112–8.
 15. Kim SY, Lim BC, Lee JS, Kim WJ, Lim H, Ko JM, et al. The Korean undiagnosed diseases program: lessons from a one-year pilot project. *Orphanet J Rare Dis*. 2019; 14: 68.
 16. Yang L, Su C, Lee AM, et al. Focusing on rare diseases in China: are we there yet? *Orphanet J Rare Dis*. 2015; 10: 142.
 17. Genomika Anglii. Protokol proekta «100 000 genomov». 2017 g. Available from: https://figshare.com/articles/journal_contribution/GenomicEnglandProtocol_pdf/4530893/4.
 18. Smedley D, Smith KR, Martin A, Thomas EA, McDonagh EM, Cipriani V. 100,000 Genomes Pilot on Rare-Disease Diagnosis in Health Care — Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2021; 385 (20): 1868–80. DOI: 10.1056/NEJMoa2035790. PMID: 34758253; PMCID: PMC7613219.
 19. Köhler S, Carmody L, Vasilevsky N, Jacobsen J, Danis D, Gouridine J, et al. Expansion of the Human Phenotype Ontology (HPO) knowledge base and resources. *Nucleic Acids Res*. 2019; 47: D1018–D1027. PubMed: 30476213.
 20. Martin AR, Williams E, Foulger RE, Leigh S. PanelApp crowdsources expert knowledge to establish consensus diagnostic gene panels. *Nat Genet*. 2019; 51: 1560–5. PubMed: 31676867.
 21. Rowlands C, Thomas HB, Lord J, Wai H, Arno G, Beaman G, et al. Comparison of in silico strategies to prioritize rare genomic variants impacting RNA splicing for the diagnosis of genomic disorders. *Sci Rep*. 2021; 11: 20607. PubMed: 34663891.
 22. Available from: www.rosminzdrav.ru/documents/8048-perechen-redkih-orfannyhzabolevaniy.
 23. Shashel VA, Firsova VN, Trubilina MM, Podporina LA, Firsov NA. Orfannye zabojevanija i svjazannye s nimi problemy. *Medicinskij vestnik Juga Rossii*. 2021; 12 (2): 28–35. DOI: 10.21886/2219-8075-2021-12-2-28-35. Russian.
 24. Available from: <http://komitet-zdorov.duma.gov.ru/about/ekspertnye-sovety/orfany>.
 25. Available from: www.orpha.net.
 26. Klinicheskie rekomendacii. Klassicheskaja fenilketonurija i drugie vidy giperfenilalaninemii. 2020. Available from: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/482>.
 27. Tebieva IS, Mishakova PV, Gabisova YV, Khokhova AV, Kaloeva TG, Marakhonov AV, et al. Genetic landscape and clinical features of hyperphenylalaninemia in North Ossetia-Alania: High Frequency of P281L and P211T Genetic Variants in the PAH Gene. *Int J Mol Sci*. 2024, 25, 4598. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms25094598>.
 28. Tebieva IS, Gabisova YuV, Zinchenko RA. Rezul'taty 15-letnego neonatal'nogo skringinga v Respublike Severnaja Osetija-Alanija. *Medicinskaja genetika*. 2023; 22 (2): 40–47. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.02.40-47>. Russian.
 29. Tebieva IS, Getoeva ZK, Petrova NV, Gabisova YuV, Dzhadzhieva MYu, Zinchenko RA, Dzheliev ISh. Mukoviscidoz: jetiologija, patogenez, klinika, rezul'taty neonatal'nogo skringinga i geneticheskie aspekty v respublike Severnaja Osetija — Alanija. *Pediatrica. Zhurnal im. G. N. Speranskogo*. 2021; (100) 1: 222–8. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-1-222-228. Russian.
 30. Ajupova GR, Minniametov IR, Husainova RI. Mukoviscidoz: sovremennye vozmozhnosti diagnostiki i lechenija na osnove molekularnogo patogeneza. *Medicinskaja genetika*. 2022; 21 (9): 22–27. Russian.
 31. Klinicheskie rekomendacii po kistoennomu fibrozu (mukoviscidozu). 2021; Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/372_2. Russian.
 32. Movsisjan GB, Roppelt AA, Juhacheva DV, Shherbina AYu, Smetanina NS, Savostjanov KV, i dr. Redkoe nabljudenie reakcii giperchuvstvitel'nosti na preparaty dlja fermentnoj zamestitel'noj terapii u rebenka s boleznu Goshe 3-go tipa. *Pediatrica. Zhurnal im. G. N. Speranskogo*. 2022; 101 (2): 113–21. Russian.