

ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОРФАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ ГЛИКОГЕНОЗА II ТИПА С ПОЗДНИМ НАЧАЛОМ У ВЗРОСЛОГО

Л. П. Смертина, Л. Н. Колбасин

Цель – представить анализ ведения пациентки с болезнью Помпе, относящейся к группе орфанных заболеваний, для улучшения диагностики, лечения, качества жизни и снижения уровня летальности от данной патологии.

Материалы и методы. Представлен клинический случай гликогеноза II типа с поздним началом у взрослого – болезни Помпе, приведены результаты медико-генетического консультирования, а также описаны проблемы лекарственного обеспечения пациентов с орфанными заболеваниями. **Результаты.** Симптомы заболевания были представлены развитием у пациентки медленно нарастающей мышечной слабости прежде всего параспинальных мышц, мышц тазового и плечевого пояса. Трудность постановки диагноза болезни Помпе врачами первичного звена была связана с редкостью гликогеноза II типа. Особенностью являлось отсутствие миографических признаков поражения мышц нижних конечностей при объективной слабости в ногах, превалирование заинтересованности параспинальных мышц, подтвержденное игольчатой электромиографией.

Ключевые слова: орфанные заболевания, гликогеноз II типа.

ВВЕДЕНИЕ

В практике врачей орфанные заболевания встречаются по определению редко. Орфанными болезнями в России считаются заболевания, распространенность которых составляет менее 10 случаев на 100 000 населения. Такие заболевания в США называли «сиротами», поскольку из-за малой распространенности эти болезни не представляли социальной проблемы, им уделялось мало внимания. Изучение редких заболеваний, поиск и производство лекарственных средств для них требуют государственной поддержки, в частности, в США в 1983 г. был принят федеральный закон об орфанных препаратах (Orphan Drug Act). Точное количество орфанных болезней неизвестно, предполагается,

что их более 7 000, при этом в медицинской литературе регулярно описываются новые заболевания [1].

Среди орфанных заболеваний представлены как генетически детерминированные, так и инфекционные и дизимунные болезни, при этом первых – около 80 %. В России Министерством здравоохранения в Перечень орфанных заболеваний, опубликованный на официальном сайте ведомства, включены 153 группы болезней и 73 нозологии; из них к болезням нервной системы относятся 23 заболевания, хотя редких заболеваний с поражением нервной системы намного больше. Так, болезни эндокринной системы, расстройства и нарушения обмена веществ обуславливают

ISSUES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ORPHAN DISEASES. CLINICAL CASE OF LATE-ONSET GLYCOGENOSIS TYPE II IN AN ADULT

L. P. Smertina, L. N. Kolbasin

The aim of the study is to present management analysis of a patient with Pompe disease belonging to the group of orphan diseases in order to improve its diagnostics, treatment, quality of patient life and reduce the level of mortality from the pathology. **Materials and methods.** The clinical case of glycogen storage disease type II (Pompe disease) with a late-onset in an adult is presented. The results of medical genetic counseling are quoted, as well as the problem of providing drug treatment to patients with orphan diseases is discussed. **Results.** The disease symptoms as slowly increasing muscular weakness primarily in paraspinal, pelvic and shoulder girdle muscles are presented. The difficulty of establishing a diagnosis of Pompe disease by primary care physicians is the rarity of glycogen storage disease type II. The characteristics of the disease are the absence of myographic signs of lower limb muscles damage and the prevalence of paraspinal muscles involvement confirmed by needle electromyography.

Keywords: orphan diseases, glycogen storage disease type II.

выраженный неврологический дефицит. Многие симптомы, особенно в начальной стадии заболевания, неспецифичны и требуют достаточно широкого дифференциально-диагностического поиска, на периферии которого обычно и остаются наследственные «заболевания-сироты», особенно если дебют заболевания имеет место у взрослого пациента (примерно у каждого второго, страдающего редкой болезнью).

В Европе общая численность пациентов, страдающих орфанными заболеваниями, составляет около 30 млн человек [2]. В России, по экспертным оценкам, количество пациентов с редкими заболеваниями может достигать 2 млн человек [3], но в регистре Минздрава РФ этих пациентов зарегистрировано гораздо меньше.

В Ханты-Мансийском автономном округе – Югре ко времени написания этой статьи зарегистрировано 322 случая орфанных заболеваний, в том числе 141 – у детей, и это только болезни так называемой обязательной регистрации. Безусловно, орфанных болезней в Югре значительно больше – только за три последних года установлено более 200 новых случаев редких болезней. Ввиду редкости заболеваний врачи первичного звена, впрочем, как и отделений специализированной медицинской помощи, мало ориентированы на диагностику этих часто неизлечимых болезней.

Вместе с тем диагностика наследственных заболеваний очень актуальна, так как среди них есть курательные, с хорошим результатом при своевременной начатой терапии. Кроме того, правильная диагностика заболевания позволяет определить риск наследования болезни для семьи пациента с проведением пренатальной диагностики. Наконец, точная диагностика наследственного заболевания может положить конец безуспешной и иногда затратной терапии ранее некорректно диагностированной патологии.

Следует отметить, что в 2012 г. из огромного количества существующих орфанных болезней в России был выделен и утвержден постановлением Правительства Российской Федерации от 26.04.2012 № 403 Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, лечение которых возложено на региональные бюджеты. Это означает, что проблемы лечения многих других нозологических форм, не включенных в данный перечень, остаются нерешенными на законодательном уровне, что требует привлечения внимания как соответствующего комитета Государственной Думы, так и Министерства здравоохранения РФ. К таким заболеваниям относится болезнь Помпе, или гликогеноз II типа.

Болезнь Помпе является аутосомно-рецессивной болезнью накопления, при которой имеется генетически детерминированный дефицит альфа 1,4-глюкозидазы (GAA, или кислой мальтазы). Ген данного фермента картирован на длинном плече 17-й хромосомы (локус 17q25.2-3). Наиболее часто встречаются инфантильная форма болезни и форма с поздним началом. Инфантильная форма протекает тяжело и характеризуется кардиомегалией, генерализованной мышечной слабостью, снижением мышечного тонуса, гепатомегалией и смертью в течение первого года жизни от респираторных осложнений. Клиническая картина инфантильной формы болезни Помпе достаточно однородна, именно эту форму заболевания описал И. К. Помпе в 1932 г. [4]. Существует менее тяжело протекающая неклассическая форма заболевания, описан-

ная Г. Херс [5]. Форма с поздним началом, которую еще называют ювенильной формой, или взрослой формой, возникает после первого года жизни и вызывает прогрессирующую мышечную слабость и нарастающую дыхательную недостаточность. У формы с поздним началом респираторные осложнения часто имеют серьезные клинические проявления. Различные формы в основном коррелируют с активностью GAA, которая у младенцев младше года обычно ниже 1 % от нормы, в то время как при ювенильной форме – менее 10 %, а у взрослых менее 40 %. Распространенность болезни Помпе с поздним началом составляет 1:57 000 [6].

Клинические симптомы формы с поздним началом с самого дебюта представлены, прежде всего, миопатией, природа которой может быть неясной длительное время, что может приводить к поздней диагностике заболевания. Мышечная слабость преобладает в мышцах тазового пояса, что затрудняет бег, ходьбу по лестнице, вставание со стула; слабость сопровождается болью в мышцах и спазмами (кramпи). Половина пациентов с поздним началом заболевания испытывает боль в одной или нескольких частях тела [7]. Мышечные гипотрофии соответствуют степени парезов. Также в начале заболевания у части пациентов могут быть выявлены трудности жевания из-за слабости мышц нижней челюсти, снижение глоточного рефлекса и затруднения при глотании [8].

Снижение функции внешнего дыхания за счет вовлечения мышц диафрагмы при болезни Помпе с поздним началом может быть небольшим и потому незамеченным. Другим серьезным осложнением болезни Помпе могут быть аневризмы мозговых артерий [9]. У взрослых пациентов клиническая картина может быть гетерогенной, может имитировать другие нервно-мышечные заболевания [8]. Дифференциальный диагноз может потребоваться с другими заболеваниями с симптомами миопатии – мышечными дистрофиями, синдромом жесткой терминальной нити, миотонической дистрофией, генерализованной миастенией, спинальной амиотрофией, митохондриальными миопатиями, полимиозитом. Поскольку ранние симптомы болезни Помпе с поздним началом неспецифичны, на постановку диагноза требуется, по имеющимся данным, от 5 до 30 лет в одной трети случаев [10].

О болезни Помпе надо задуматься врачам на первом приеме, врачам общей практики в тех ситуациях, когда у пациента имеется мышечная слабость, слабость дыхательной мускулатуры и/или повышение мышечных энзимов. За последние 5 лет в России выявлено 38 случаев болезни Помпе, из них 25 – с поздним началом, в том числе в 11 случаях – у взрослых. Следует отметить, что уже более 5 лет в России стала доступна бесплатная диагностика ряда энзимопатий (преимущественно из группы лизосомных болезней накопления), в том числе мукополисахаридозов I, II, VI типов, болезни Гоше, болезни Краббе, болезни Нимана – Пика, тип C, болезни Фабри, болезни Помпе и некоторых других заболеваний. При этом практически любой врач, подозревающий лизосомную болезнь накопления, может обратиться на «горячую линию» [11], бесплатно получить информацию об исследованиях, провести забор и отправку биологического материала за пределы региона для исследования. Энзимодиагностика проводится в течение 10–14 дней, молекулярная диагностика – около месяца.

Для диагностики непосредственно болезни Помпе в качестве скринингового теста используется оценка ак-

тивности фермента GAA, в качестве подтверждающего теста – оценка нуклеотидной последовательности гена GAA [12]. Оба теста проводятся из биологического материала, полученного путем нанесения нескольких капель капиллярной крови на специально подготовленную фильтровальную бумагу (метод сухого пятна, или DBS (dried blood spot)) [13]. Забор капиллярной крови проводится аналогично действующим правилам проведения неонатального скрининга новорожденных в России, и поскольку последний проводится во всех регионах страны, специальные бланки для забора и специально обученный медицинский персонал имеются практически в каждой медицинской организации, работающей с детским населением, а значит доступны для использования. После двух-трехчасового высушивания подписанный и упакованный в бумажный конверт бланк с информированным согласием пациента отправляется курьерской службой в ведущие федеральные медико-генетические центры страны для проведения лабораторных исследований. Для оценки активности кислой мальтазы в качестве лабораторного теста, как правило, применяется тандемная масс-спектрометрия – метод исследования вещества, основанный на определении отношения массы к заряду ионов, образующихся при ионизации компонентов пробы. Этот тест сочетает в себе простоту выполнения и высокую чувствительность, является оптимальным скрининговым тестом, так называемым «золотым стандартом», позволяющим малоинвазивно, быстро и довольно точно определить наличие дефицита активности фермента. Он может быть использован для скрининга большого числа пациентов многих болезней обмена. ДНК-диагностика проводится при наличии дефицита GAA в качестве дополнительного теста при подтверждающей диагностике болезни Помпе – она заключается в выявлении значимых вариантов (мутаций) в гене GAA методом секвенирования кодирующих и прилегающих интронных областей. Большинство больных являются компаунд-гетерозиготами. Мутации гена GAA, приводящие к развитию болезни Помпе, могут быть выявлены при исследованиях методами секвенирования нового поколения (next generation sequencing (NGS)) с последующим проведением направленного молекулярно-генетического анализа методом традиционного секвенирования по Сэнгеру. Полученные результаты позволяют проводить проспективное медико-генетическое консультирование и могут использоваться для пренатальной и преимплантационной диагностики в семье пробанда.

Цель – представить анализ ведения пациентки с болезнью Помпе, относящейся к группе орфанных заболеваний, для улучшения диагностики, лечения, качества жизни и снижения уровня летальности от данной патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В статье представлен клинический случай гликогеноза II типа с поздним началом у взрослого – болезни Помпе. Пациентка С., 34 лет, обратилась к нам в 2017 г. с жалобами на общую мышечную слабость, боль в поясничном отделе позвоночника при длительном стоянии; затруднения при причёсывании волос из-за слабости в руках; трудности при попытке лечь – приходится перекладывать ноги на кровать, при ходьбе по лестнице, при попытке сесть в транспорт; затруднения при разгибании туловища из положения «в наклон»; одышку при подъеме на один лестничный пролет или при ходьбе на 100 метров; трудности при вставании

с корточек. Во время сна пациентка просыпается, чтобы повернуться на бок (смена положения тела).

История заболевания: с 2008 г. пациентка стала отмечать трудности при выходе из машины, начала, по ее словам, запинаться и падать. Симптомы сохранялись на одном уровне до 2013 г., далее стала отмечать нарастание мышечной слабости, больше выраженной в ногах. Возникли трудности при вставании с корточек, со стула, вызвала затруднение ходьба по ступеням лестницы, при физических нагрузках отмечала возникновение одышки и усиление мышечной слабости. В январе 2017 г. при попытке сесть в автобус не смогла поднять вторую ногу на ступеньку, упала под автобус, но удалось благополучно подняться с посторонней помощью. С 2017 г. стала обращаться в медицинские организации, где жалобы и симптомы интерпретировались как проявления остеохондроза позвоночника и вегетативной дисфункции. В марте 2017 г. женщине было дано направление на стационарное лечение в неврологическое отделение Сургутской окружной клинической больницы. На отборе в стационар пациентке впервые был выставлен предварительный диагноз: поясно-конечная миопатия, генетически не уточненная форма. Было рекомендовано амбулаторное обследование: определение активности мышечных энзимов (креатинфосфокиназы, миоглобина в сыворотке крови), игольчатая электромиография (ЭМГ), медико-генетическое консультирование. В мае 2017 г. пациентке проведено медико-генетическое консультирование, в результате которого был взят образец крови методом DBS и направлен для проведения лабораторной диагностики (определение уровня фермента GAA и ДНК-диагностика при наличии дефицита GAA) в лабораторию наследственных болезней обмена Федерального государственного бюджетного научного учреждения (ФГБНУ) «Медико-генетический научный центр». Результаты ферментодиагностики были готовы на 14-й день, ДНК-диагностики – на 33-й день с момента поступления биологического материала пациентки в лабораторию.

В результате обследования было выявлено снижение активности альфа-глюкозидазы, составляющей 29 % от нижней границы референсного интервала. В гене GAA в результате полного анализа экзонов и прилегающих к ним интронных областей было выявлено изменение нуклеотидных последовательностей в белок-кодирующей части гена (с.): нуклеотидной последовательности с.-32-13T > G и нуклеотидной последовательности с.307T > G в гетерозиготном состоянии, что позволило установить наличие гликогеноза II типа. В период ожидания результата энзимо- и ДНК-диагностики пациентка прошла повторное игольчатое ЭМГ-исследование, но на этот раз область исследования были выбраны не только мышцы конечностей, но и параспинальные мышцы. В мышцах конечностей по-прежнему был зарегистрирован нормальный ЭМГ-паттерн, но в параспинальных мышцах выявлены изменения, свидетельствующие о мышечном поражении: резкое укорочение длительности и снижение амплитуды потенциалов двигательных единиц по миогенному типу с умеренной спонтанной активностью.

После установления диагноза пациентка прошла полное обследование для определения степени заинтересованности всех органов и систем, результаты которого представлены далее.

Неврологический статус: сознание ясное. Когнитивные функции не страдают. Общемозговых симптомов нет. Зрачки равные. Фотореакция прямая и содружественная

сохранена. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Слабости жевательных мышц нет. Лицо симметричное. Фонация, глотание и артикуляция не нарушены. Глоточный рефлекс снижен. Язык по центру, без атрофий и фасцикулляций. Рефлексов орального автоматизма нет. Мышечная сила в руках 5 баллов в дистальных отделах и 4 балла в проксимальных отделах, в ногах в дистальных отделах 5 баллов и в проксимальных отделах 3 балла. Мышечный тонус в конечностях снижен. Гипотрофия мышц плечевого пояса в виде «крыловидных» лопаток; гипотрофия ягодичных мышц. Глубокие рефлексы снижены, равные. Патологических рефлексов нет. Брюшные рефлексы живые. Отмечается склонность к запорам. Расстройств координации и равновесия нет. Нарушений чувствительности нет. Отмечаются приемы «лестничного вставания». При переходе в горизонтальное положение руками вынуждена поднимать ноги на постель. Встать с корточек самостоятельно не может. По ровной поверхности передвигается самостоятельно, без посторонней помощи; походка не изменена. При вставании со стула прибегает к посторонней помощи.

В биохимическом анализе крови – увеличение креатинфосфокиназы (КФК) и миоглобина (КФК – 689,0 U/L при норме до 167 U/L; миоглобин – 390,7 мкг/л при норме до 76 мкг/л); умеренное повышение активности трансаминаз: аланинаминотрансфераза (АСТ) – 88,0 U/L при норме до 32 U/L; аспартатаминотрансфераза (АЛТ) – 101,0 U/L при норме 33 U/L; остальные показатели в пределах нормы. Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (компьютерная спирография) нарушений функции внешнего дыхания не выявило. Рентгенография легких – без патологии. Ультразвуковое исследование печени патологии не выявило.

По результатам эхокардиографии размеры камер сердца в пределах нормы. Систолическая функция желудочков хорошая. При игольчатой ЭМГ в нашем исследовании в большой ягодичной и параспинальной мышцах выявлялось резкое снижение длительности потенциалов двигательных единиц и снижение максимальной и средней амплитуды (в большой ягодичной мышце) по миогенному типу. Спонтанная активность не выявлена. По результатам обследования было сделано заключение, что в большой ягодичной и параспинальной мышцах слева выявляются признаки неактивного первично-мышечного процесса. По данным магнито-резонансной томографии (МРТ) мягких тканей бедер выявлены истончение мышечной ткани, нарушение архитектоники, чередование частично сохраненных мышц и фиброзно измененных тяжей, больше выраженные в левой конечности. Проведено МРТ-исследование мышц спины на поясничном уровне: отмечалось нарушение архитектоники мышц спины, больше выраженное слева, в виде чередования фиброзированных мышечных волокон с частично сохраненными. Магнитно-резонансная артериография церебральных сосудов не выявила явных признаков аномалии их развития.

Исследование выполнялось на базе медицинских организаций г. Сургута при соблюдении этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации и Директивах Европейского сообщества (8/609ЕС), и с получением добровольного информированного согласия на участие в обследовании и лечении.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Симптомы у пациентки С. были представлены в дебюте заболевания развитием мышечной слабо-

сти, медленно нарастающей, с заинтересованностью прежде всего параспинальных мышц, а также мышц тазового и плечевого пояса. Симптомы нарастали настолько медленно, что пациентка длительное время не испытывала трудностей в быту и социальной жизни. Поводом для обращения в медицинские учреждения стали явные симптомы мышечной слабости, приведшие к падению в эпизоде, потребовавшем мобилизации мышечной силы, – подъем на ступеньку автобуса оказался невозможным, падение в аналогичном случае могло представлять угрозу для жизни. Обращение к врачам первичного звена не привело к диагностике миопатии. Врачи первичного звена, как оказалось, были мало знакомы с миопатией взрослых и интерпретировали симптомы как проявления остеохондроза, однако больные с поздним началом болезни нередко испытывают боли в тех или иных мышечных группах. Особенностью клинического случая является отсутствие мышечной заинтересованности при игольчатой миографии мышц нижних конечностей и выявление мышечного поражения по ЭМГ-паттерну только в параспинальных мышцах. Это диктует необходимость тщательного выбора мышц для проведения игольчатой электромиографии.

Если исследование мышц конечностей не выявляет первично-мышечного поражения, это не является основанием для исключения миопатии. При наличии мышечной слабости у пациентки не выявлено нарушений как функции внешнего дыхания, так и сердечной деятельности. Изменений со стороны внутренних органов на этапе нашего обследования не было выявлено. Это иллюстрирует относительно доброкачественное течение гликогеноза II типа с поздним началом у взрослых.

Несмотря на медленно прогрессирующее течение, болезнь постепенно приводит к осложнениям и инвалидизации пациента, в связи с чем актуально максимально раннее проведение специфического лечения, направленного на замедление прогрессирования болезни и поддержание оптимального качества жизни. До 2006 г. патогенетического лечения болезни Помпе не существовало, больным оказывалась только паллиативная помощь. Специфическая терапия оказалась возможной только с созданием препарата, замещающего дефицитный фермент – алглюкозидазы альфа [2]. В России препарат алглюкозидазы альфа (Майозайм®) зарегистрирован в 2013 г., однако обеспечение пациентов этим препаратом представляет большие сложности из-за его высокой стоимости. Гликогеноз II типа не относится к группе заболеваний из 7 нозологий, в случае которых обеспечение лекарственными препаратами относится к полномочиям федерального органа исполнительной власти. Поскольку не все субъекты Российской Федерации имеют возможность в полной мере обеспечить лекарственными препаратами очень высокой стоимости больных с орфанными заболеваниями, это приводит к судебным искам к региональным органам как со стороны граждан, так и инициированным в интересах граждан прокуратурой. Кроме того, болезнь Помпе не входит в Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни гражданина или инвалидности, предусмотренных ч. 3 ст. 44 Федерального закона от 21.11.2011 № 323.

Таким образом, обеспечение лекарственными препаратами пациентов с болезнью Помпе законодательно не относится к полномочиям органов государ-

ственной власти субъектов РФ в сфере охраны здоровья. Внесенный в Госдуму законопроект, который рассматривает передачу на федеральный уровень полномочий по обеспечению лекарствами и специализированным медицинским питанием пациентов с орфанными заболеваниями, включенными в специальный перечень, не распространяется на болезнь Помпе. Алглюкозидаза альфа (Майозайм®) не входит в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Однако в настоящее время это единственный зарегистрированный в России препарат для ферментзаместительной терапии при данном заболевании. Фирма Санофи, производящая Майозайм®, проводит исследование Safari EFC14028 (COMET) для оценки эффективности другого препарата, пока названного Неозайм, но какие будут результаты исследования, какова будет стоимость нового препарата и будет ли он зарегистрирован в России – вопросы далекого будущего для нуждающихся пациентов и их лечащих врачей. В перспективе крайне важно, чтобы

источник финансирования лечения больных с болезнью Помпе был законодательно определен, и финансирование из федерального бюджета представляется наиболее реальным решением проблемы.

Выводы

Орфанные заболевания являются редкими по определению, что обуславливает отсутствие клинического опыта в их диагностике и лечении у большинства врачей первичного звена.

Многие орфанные заболевания генетически детерминированы и не имеют эффективной терапии, но постепенно ситуация изменяется. Это должно стимулировать мотивацию врачей к ранней диагностике орфанных заболеваний, особенно курабельных. Для диагностики гликогеноза II типа разработан и доступен скрининг.

Одновременно существует проблема обеспечения пациентов с орфанными заболеваниями дорогостоящим лечением пожизненно, поскольку источник финансирования при ряде нозологий законодательно не прописан.

ЛИТЕРАТУРА

- Новиков П. В. Проблема редких (орфанных) заболеваний в Российской Федерации: медицинские и нормативно-правовые аспекты ее решения // Терапевт. архив. 2014. Вып. 2. С. 3–12.
- Orphanet : The portal for rare diseases and orphan drugs. URL: <https://www.orpha.net> (дата обращения: 19.10.2018).
- Куцев С. И. Путь пациента с редким диагнозом: нормативные документы и организация лечебно-диагностического процесса при орфанном заболевании в Российской Федерации // Нервно-мышеч. болезни. 2017. № 7 (4). С. 61–63.
- Pompe J. C. Over Idiopathische Hypertrophie van het hart // Ned Tijdschr Geneesk. 1932. Vol. 76. P. 304–325.
- Hers H. G. Alpha-glucosidase Deficiency in Generalized Glycogen Storage Disease (Pompe's disease) // Biochem J. 1963. Vol. 86. P. 11–17.
- American Association of Neuromuscular & Electrodagnostic Medicine. Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease // Muscle Nerve. 2009. Vol. 40. P. 149–209.
- Bembi B., Cerini E., Danesino C., Donatti M. A., Gasperini S., Morando L. et al. Diagnosis of Glycogenosis Type II // Neurology. 2008. Vol. 71 (Suppl. 2). P. 4–11.
- Kishnani P. S., Steiner R. D., Bali D., Berger K., Byrne B. J., Case L. E. et al. Pompe Disease Diagnosis and Management Guideline // Genet Med. 2006. Vol. 8. P. 267–355.
- Winkel L. P., Hagemans M. L., Van Doorn P. A., Loonen M. C., Hop W. J., Reuser A. J. et al. The Natural Course of Non-Classic Pompe's Disease; a Review of 225 Published Cases // J Neurol. 2005. Vol. 252. P. 875–959.
- Kroos M. A., Pomponio R. J., Hagemans M. L., Keulemans J. L., Phipps M., DeRiso M. et al. Broad Spectrum of Pompe Disease in Patients with the Same c.-32-13T > G Haplotype // Neurology. 2007. Vol. 68. P. 110–115.
- Aston Health : сайт. URL: <https://aston-health.com/> (дата обращения: 12.10.2018).
- Савостьянов К. В., Никитин С. С., Карпачева К. Е. Лабораторные исследования и болезнь Помпе: от подозрения до мониторинга терапии // Нервно-мышеч. болезни. 2016. № 6 (1). С. 54–62.
- Лаборатория наследственных болезней обмена веществ : сайт. URL: <http://labnbo.ru/> (дата обращения: 12.10.2018).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Смертина Любовь Порфирьевна – кандидат медицинских наук, врач-невролог, доцент кафедры кардиологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: Smertina@yandex.ru.

Колбасин Лев Николаевич – кандидат медицинских наук, врач-генетик, заведующий медико-генетической консультацией, Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», г. Сургут; e-mail: kolbasin@cardioc.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Lyubov P. Smertina – PhD (Medicine), Neurologist, Associate Professor, Department of Cardiology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: Smertina@yandex.ru.

Lev N. Kolbasin – PhD (Medicine), Genetics Doctor, Head, Genetic Consultation Unit, Surgut District Cardiac Dispensary; e-mail: kolbasin@cardioc.ru.