

Клинико-экономическое обоснование скрининга на болезнь Помпе у детей в отечественных условиях

Колбин А. С.^{1,2}, Вилум И. А.^{1,2}, Балыкина Ю. Е.², Проскурин М. А.², Карпов О. И.³

¹ — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им академика И.П. Павлова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Россия, Санкт-Петербург

² — ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Россия, Санкт-Петербург

³ — АО «Санофи Россия», Россия, Москва

Аннотация. Болезнь Помпе с поздним началом (БППН) может быть несвоевременно диагностирована вследствие общности симптоматики с рядом нервно-мышечных заболеваний. Своевременная диагностика заболевания позволяет вовремя назначить ферментозаместительную терапию (ФЗТ) с целью эффективного лечения и предупреждения развития тяжёлых осложнений. Однако скрининговые мероприятия имеют определённую стоимость, поэтому важно определить их клинико-экономическую составляющую. *Материал и методы.* Анализ динамики стоимости БППН при расширении скрининга детей групп риска (миодистрофия Дюшенна, Беккера, полимиозит, врождённые миопатии, спинальная мышечная атрофия) в целях ранней диагностики и своевременного лечения алглукозидазой альфа с позиции общества с использованием восходящего подхода в горизонте 12 мес. — анализ стоимости болезни. Определены прямые медицинские и немедицинские, а также непрямые затраты в случае диагностированной и недиагностированной БППН, произведён расчёт параметра «стоимость—эффект», в качестве критерия эффективности взято количество дней вне оказания медицинской помощи. *Результаты.* Анализ динамики стоимости болезни при своевременной диагностике БППН в группах риска по нервно-мышечным заболеваниям показал, что при охвате целевой популяции своевременной диагностикой на 50 % с учётом стоимости внедрённых диагностических мероприятий затраты снизятся на 10 %, а в случае 100 % охвата скринингом — на 18 % или на более 837 млн руб. в год. Данные изменения в расходах связаны со значительным сокращением нагрузки на амбулаторное и стационарное звенья медицинской помощи. По показателю «стоимость—эффект» применение алглукозидазы альфа при своевременной диагностике БППН экономичнее на 18,1 %. Основными составляющими затрат в группе диагностированных больных с БППН является стоимость ФЗТ, для недиагностированных — издержки на патологические нарушения вследствие прогрессирования БППН и развития осложнений. *Заключение.* Затраты системы здравоохранения ниже в случае внедрения и своевременного применения скрининга на БППН, напротив, увеличение издержек на лечебные и реабилитационные мероприятия у больных с недиагностированным статусом определяет значительную нагрузку на бюджет медицинских учреждений.

Ключевые слова: болезнь Помпе; скрининг; клинико-экономический анализ

Для цитирования:

Колбин А.С., Вилум И.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А., Карпов О.И. Клинико-экономическое обоснование скрининга на болезнь Помпе у детей в отечественных условиях // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №5. — С.27-37. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-5-27-37

Clinical-economic evaluation of a screening for Pompe disease in children in the local conditions

Kolbin AS^{1,2}, Vilum IA^{1,2}, Balikina YuE², Proskurin MA², Karpov OI³

¹ — FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg

² — FSBEI HE “Saint-Petersburg State University”, Russia, St. Petersburg

³ — JSC «Sanofi Russia», Moscow

Abstract. Pompe disease with late onset (PDLO) can't be diagnosed in time due to common symptoms with several neuro-muscular diseases. Screening and diagnostic measures could lead to efficacy enzyme replaced therapy (ERT) with alglucosidase alfa with aim of severe complications prediction. Screening has a nominal cost, so evaluation of it's clinical-economic reason to use is important, especially in the local conditions. *Materials and methods.* Dynamic of expenditures for PDLO in case of screening in kids from risks groups has been performed, including treatment with alglucosidase on time in 12-months horizon — cost of illness. Direct and non-direct costs were calculated in case of diagnostic on time and for non-diagnosed patients, cost-effective ratios were calculated and compared in both cases. *Results.* The analysis showed a 10 % reduction in the total cost per year with 50 % coverage of children at risk group and 18 % (837 mln RUR) — in case of 100 %-coverage with screening on PDLO. These changes in costs are associated with a significant reduction in the burden on outpatient and inpatient care units. Cost-effective ratio in case of early treatment with alglucosidase alfa was less than in non-diagnosed group on 18,1 %. ERT had main cost in diagnosed group, and costs of complications and disability were main in non-diagnosed group. *Conclusion:* Health Care system expenditures are expecting less in case of screening on PDLO in risks groups.

Keywords: Pompe disease; screening; clinical-economic analysis

For citation:

Kolbin AS, Vilum IA, Balikina YuE, Proskurin MA, Karpov OI. Clinical-economic evaluation of a screening for Pompe disease in children in the local conditions. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2020;(5):27-37. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-5-27-37

Введение

Гликогеноз II типа, или болезнь Помпе (БП), относится к редким наследственным неуклонно прогрессирующим болезням накопления, связанным с дефицитом фермента кислой мальтазы (кислой альфа-глюкозидазы, КАГ) в лизосомах. По данным разных авторов, частота встречаемости болезни варьирует в диапазоне от 1:40 000 до 1:300 000 и зависит от страны и этнической принадлежности [1, 2]. В России, по данным на 2020 г., БП была диагностирована у 36 человек [3]. При этом, по оценкам специалистов, их число должно быть значительно выше, но отмечаются сложности в постановке диагноза. В связи с клинической вариабельностью больные с БП длительно лечатся и наблюдаются с различными диагнозами у разных специалистов, проблема своевременной диагностики достаточно распространена: время постановки диагноза БП составляет в среднем от 7 до 10 лет [4, 5].

Нами ранее было рассчитано социально-экономическое бремя болезни Помпе с поздним началом (БППН) [6]. Было показано, что в случае отсутствия лечения с помощью ферментзаместительной терапии (ФЗТ) препаратом алглюкозидаза альфа прямые медицинские затраты вследствие развития осложнений возрастают более, чем на 11 %, а непрямые немедицинские — почти в половину. Проблема социально-экономического бремени БП состоит ещё и в том, что это заболевание вовремя не диагностируется, что во многом объясняется неспецифической клинической картиной БП, характерной для большого перечня нервно-мышечных заболеваний (НМЗ), под «клиническими масками» которых она может скрываться.

Наиболее часто БП «прячется» под масками прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна (одно из самых распространённых НМЗ), миопатий, спинальной мышечной атрофии 5q, миастений. Кроме того, к группе нервно-мышечных заболеваний также относят миопатии (миотонии, нейромиотонию, миоплегию), воспалительные (полимиозит, дерматомиозит, идиопатические воспалительные миопатии) и эндокринные поражения мышц.

Для скрининга на БП используется методика рутинной малоинвазивной диагностики путём измерения активности КАГ в сухом пятне крови [7]. У пациентов с БП выявляют значительное снижение активности фермента (менее 10 % от нормы). По рекомендациям международной группы экспертов, для подтверждения диагноза БП после выявления

снижения активности фермента в образце крови, необходимо провести повторное определение активности фермента в другом образце биоматериала (предпочтительно мышечная ткань, культура кожных фибробластов) или подтвердить биохимический диагноз методами ДНК-диагностики. Рекомендуется всем пациентам со сниженной активностью КАГ проведение молекулярно-генетического анализа гена GAA, с целью подтверждения диагноза БП на молекулярно-генетическом уровне [8, 9].

Выраженность двигательных нарушений, дыхательной недостаточности и других осложнений при своевременной ФЗТ значительно меньше в случае постановки правильного диагноза при той же ФЗТ после длительного срока от дебюта заболевания [10—12]. Применение алглюкозидазы альфа (Майозайм, Санофи) отличается высокой эффективностью при хорошей переносимости [13—15].

В Российской Федерации скрининг на БП не применяется массово, что затрудняет своевременное выявление пациентов. При этом вопрос о поэтапном расширении скрининга новорождённых вошёл в перечень поручений Президента Правительству РФ при обсуждении «Национальной стратегии действий в интересах детей» в ноябре 2016 года. Внедрение скрининга и выявление в группах риска по БППН, к примеру, среди детей с нервно-мышечными заболеваниями, обеспечило бы раннее выявление таких больных, правильное наблюдение и своевременное назначение терапии.

Целью настоящего исследования было определение экономических выгод своевременного (раннего) скрининга на БП у детей групп риска, имеющих схожие по проявлениям НМЗ.

Материалы и методы

Основным видом анализа выбран метод оценки стоимости болезни. Используя элементы методики утверждённых рекомендаций по проведению анализа влияния на бюджет (АВБ) [16], проводился анализ динамики стоимости БП при расширении скрининга в целях ранней диагностики и своевременного лечения с позиции общества с использованием восходящего подхода (расчёты на одного пациента экстраполируются на всю популяцию [17]).

Расчёт стоимости болезни моделируется для следующих групп пациентов:

- пациенты с БППН разного возраста манифестации с недиагностированным статусом;

- пациенты с БППН разного возраста манифестации со своевременно диагностированным статусом и ФЗТ препаратом Майозайм.

Прямые медицинские затраты (ПЗ) включали:

- стоимость медицинской помощи при БППН с недиагностированным и диагностированным, включая неотложную помощь и лечение осложнений;
- стоимость дополнительных лабораторных и инструментальных методов исследования в рамках диагностики БППН;
- стоимость изделий медицинского назначения (кресла-каталки, трости, аппарат неинвазивной искусственной вентиляции лёгких (НИВЛ) и т. п.).

Косвенные (непрямые) затраты (НЗ) включали:

- недополученный доход одного из родителей пациента в связи с временной нетрудоспособностью по причине болезни ребёнка (с инвалидностью и без);
- затраты фонда социального страхования на выплату пособия по временной нетрудоспособности по причине болезни ребёнка и его инвалидности;
- определение недополученного валового продукта (ВВП).

Затраты на лечение были оценены на основании Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (ПГГ) [18], на основании «Расшифровки групп КС» на 2020 г. (ГТС) [19], Государственного реестра предельных отпускных цен [20], «ФАРМ-ИНДЕКС» [21] и других источников [22—24]. В качестве критерия эффективности использовали расчётный показатель эффективности «дни вне лечения», который отражает количество дней в год, которые больной был «свободен» от оказания медицинской помощи в лечебных учреждениях.

Стоимость ведения пациентов с БППН с недиагностированным статусом в течение 12 месяцев

1. Стоимость медицинской помощи при дистрофинопатии (миодистрофии Дюшенна, Беккера, МДД/МДБ)

Предполагалось, что пациент получал медицинскую помощь в полном объёме [25—27]. Диагностика: молекулярно-генетическое исследование мутаций пациентам с подозрением на МДД/МДБ с целью подтверждения диагноза: DMD, делеции и дупликации экзонов 1—10, 21—30, 41—50, 61—70. Стоимость — 20 300,00 руб. [28]. Амбулаторные посещения предусматривались 1 раз в 4 месяца (не менее 3 раз в год) — стоимостью 14 14,40 руб. Лабораторная диа-

гностика в амбулаторных условиях, направленная на выявление соматических нарушений при МДД/МДБ проводилась не менее 2 раз в год стоимостью 2 048,70 руб. Госпитализация 1 раз в год в рамках комплексного обследования ребёнка (ЭКГ, ЭХО, МРТ и др.), для проведения коррекции терапии и сопроводительной терапии код МКБ-10 G71.0 Мышечная дистрофия, КСГ — st36.002, КЗ — 3,5, длительность 80 дней [18, 19, 29—31]. Реабилитационные мероприятия в условиях стационара 1 раз в год КСГ — st36.002, КЗ — 3,5, длительность 17 дней [18, 19]. Реабилитационные мероприятия в амбулаторных условиях 2 раза в год по 10 посещений стоимостью 272,90 руб./посещение. Вероятности развития для тех или иных осложнений ГКС определены по данным литературы [32].

2. Стоимость медицинской помощи при полимиозите

Ведение больных подразумевает амбулаторный приём ревматолога 1 раз в месяц стоимостью 1 414,40 руб., лабораторное обследование от 1 раза в месяц стоимостью 2 048,70 руб. Рекомендована плановая госпитализация 2 раза в год, в соответствии с ПГГ [18] стоимость 164 563,00 руб. Продолжительность госпитализации пациента в стационаре — 28 дней [31]. Реабилитационные мероприятия в условиях стационара 1 раз в год код МКБ-10 M.33 Ювенильный дерматомиозит, КСГ — st24.001, КЗ — 1,78, длительность 14 дней [18, 19]. Реабилитационные мероприятия в амбулаторных условиях 2 раза в год по 10 посещений.

3. Стоимость медицинской помощи при врождённых и вторичных миопатиях

Рекомендуется молекулярно-генетическое исследование на панелях «Мышечные дистрофии не-синдромальные врождённые прогрессирующие» / «Миопатии немалиновые» / «Нервно-мышечные заболевания». Стоимость — 27 990,00 руб. [33]. Амбулаторный приём невролога или педиатра 1 раз в месяц стоимостью 1 414,40 руб., лабораторное обследование от 1 раза в месяц стоимостью 2 048,70 руб. Однократно предполагалась госпитализация стоимостью 220 296,00 руб. [18] Продолжительность госпитализации пациента в стационаре — 60 дней [30]. Стоимость второй госпитализации для проведения симптоматической терапии и сопроводительного лечения код МКБ-10 G71.2 Врождённые миопатии, КСГ — st36.002, КЗ — 3,5, длительность 60 дней [18, 19]. Реабилитационные мероприятия предусмотрены в условиях настоящего моделирования в амбулаторных условиях 2 раза в год по 10 посещений.

4. Стоимость медицинской помощи при спинальных мышечных атрофиях

Рекомендуется молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене SMN1 пациентам с подо-

зрением на СМА 5q. Стоимость — 14 570,00 руб. и 29 650,00 руб., соответственно. Хирургическое лечение пациентов со СМА 5q — корректирующее вмешательство на позвоночнике [34]. Рекомендована плановая госпитализация 2 раза в год. Однократно предполагалась госпитализация в соответствии с ПГГ [18] стоимостью 220 296,00 руб. Продолжительность госпитализации пациента в стационаре — 60 дней [31]. Стоимость второй госпитализации для проведения симптоматической терапии и сопроводительного лечения код МКБ-10 12.1 Другие наследственные спинальные мышечные атрофии, КСГ — st36.002, КЗ — 3,5, длительность 60 дней [18, 19].

Реабилитационные мероприятия 2 раза в год в условиях стационара, продолжительностью 2 недели МКБ-10 12.1 Другие наследственные спинальные мышечные атрофии, КСГ — st36.002, КЗ — 3,5, длительность 17 дней [18, 19]. Реабилитационные мероприятия в амбулаторных условиях 2 раза в год по 10 посещений.

5. Стоимость медицинской помощи при болезни нервно-мышечной передачи

При диагнозе G70.0 — Myasthenia gravis или G70.2 — Врождённая или приобретённая миастения рекомендованы различные методы лечения и реабилитации [35, 36] показано комплексное обследование в условиях специализированного круглосуточного/дневного стационара со средней продолжительностью госпитализации — 21 день. Стоимость сформирована по коду МКБ-10, КСГ — st15.007, КЗ — 1,02 [18, 19]. Также для проведения и подбора поддерживающей терапии предполагалась госпитализация по КСГ — st36.001, КЗ — 4,32, длительностью 80 дней [18, 19]. Предусмотрено проведение курсов реабилитационной терапии сроком не менее 21 дней не менее 2 раз в год КСГ — st15.007, КЗ — 1,02. В ряде случаев показано удаление вилочковой железы, код услуги A16.06.018, КСГ st31.007 Операции на органах кроветворения и иммунной системы (уровень 2), КЗ — 1,83, длительностью 80 дней.

Стоимость ведения пациентов в течение 12 месяцев при лечении алглюкозидазой альфа

Определяли затраты на: изучение активности фермента алглюкозидазы альфа и генетической ди-

агностики — однократно при скрининге у больных с двигательными нарушениями из группы риска; ЛП и сопроводительной медицинской помощи для введения ЛП; обследования 2 раза в год в условиях стационара [37]; реабилитационные мероприятия и поддерживающую терапию. Стоимость определения активности фермента алглюкозидазы альфа и генетической диагностики: 2 050,00 руб., 22 200,00 руб., соответственно (2 разных входных изменяемых параметров в модели). Стоимость патогенетической ФЗТ представлена в табл. 1.

Стоимость смоделирована в соответствии с кодом МКБ E74.0 на основании КСГ для дневных стационаров ds11.002 Болезни накопления гликогена с КЗ — 1,36, длительность госпитализации 1 день [18, 19]. Стоимость комплексного обследования для детей, получающих ФЗТ, в условиях стационара (2 раза в год) оценивалась на основании КСГ st35.008, КЗ — 1,16, длительность госпитализации 9 дней. Затраты на реабилитационные мероприятия сформированы на основании КСГ st35.008 с КЗ — 1,16, длительность госпитализации 9 дней [18, 19], регулярность — 2 раза в год.

Стоимость изделий медицинского назначения

Показано использование дополнительных медицинских изделий при нарушении двигательных функций (кресла-каталки, ходунки, трости), при дыхательной недостаточности показана респираторная поддержка [38, 39]. Стоимость определена на основе данных Единой информационной системы в сфере закупок — среднее арифметическое между ценой за единицу товара в 2019—2020 гг. [22]. В случае прогрессирования с необходимостью перевода больного на инвазивную ИВЛ, предполагалось, что пациент с БППН с декомпенсацией госпитализируется в рамках тарифа по КСГ st36.008 «Интенсивная терапия пациентов с нейрогенными нарушениями жизненно важных функций, нуждающихся в их длительном искусственном замещении», КЗ — 18,15 [18, 19]. Общая длительность госпитализации 30 дней. Пациенту необходима постоянная инвазивная ИВЛ [6, 40].

Выплата пособий по временной нетрудоспособности для родителей детей с БППН без инвалидности по доле пациентов, не нуждающихся в дополнительных устройствах для обеспечения дыхательной и двигательной деятельности [39]. Затраты ФСС

Таблица 1

Расчёт стоимости алглюкозидазы альфа при БППН

Группа пациентов, возраст, лет	Дозовый режим	Масса тела, кг [4]	Стоимость за 1 мг, руб.	Стоимость на введение, руб.	Стоимость терапии в год, руб.
1 — 4	20 мг/кг каждые 2 недели	13,10	917,78	240 458,36	6 251 917,36
5 — 9		23,20		425 849,92	11 072 097,92
10 — 14		44,50		816 824,20	21 237 429,20
15 — 18		58,50		1 073 802,60	27 918 867,60

на выплату пособий по инвалидности и пособий по уходу за лицами с инвалидностью [41]: размер пособия по инвалидности (пособие по инвалидности категории «Инвалиды детства 1-й группы, дети-инвалиды») составляет 12 432,44 руб. в месяц. Размер пособия по инвалидности (пособие по инвалидности категорий 2-я группа) составляет 10 567,73 руб. в месяц. Размер пособия, предусмотренного родителям по уходу за ребенком-инвалидом, составляет 10 000,00 руб. в месяц.

Стоимость недополученного ВВП учитывали для родителей детей с БППН без инвалидности, для родителей ребенка-инвалида в связи с нетрудоспособностью вследствие ухода за ним. Стоимость ВВП на 07.04.2020 г. за 2019 г. в РФ на душу населения составила 2 249 274,18 руб. [42]. Вклад одного рабочего дня в ВВП на душу населения составил 9 106,37 руб.

Использовалась следующая формула:

Недополученный доход = число дней нетрудоспособности × заработная плата в день – размер выплат ФСС

Анализ динамики стоимости болезни при внедрении скрининга

Целью расширения скрининга на БППН является уменьшение доли пациентов с тяжёлыми дыхательными и двигательными нарушениями из-за отсутствия необходимой ФЗТ. Настоящее исследование предусматривает следующие варианты моделирования:

- 1 вариант: увеличение охвата больных из групп риска в первый год до 50 %.
- 2 вариант: увеличение охвата больных из групп риска в первый год до 100 %.

Предусматривалось проведение анализа чувствительности результатов расчётов к изменениям исходных параметров модели АВБ: колебаниям численности целевой популяции пациентов, цен на рассматриваемый ЛП.

Результаты

В основном сценарии была оценена стоимость подходов к лечению пациента целевой группы. Были рассчитаны суммарные затраты при применении рассматриваемых технологий. Для всех оцениваемых подходов к ведению пациентов временной горизонт моделирования составлял 1 год.

Общие затраты на одного ребенка с недиагностированной БППН были равны 4 936 149 руб. (рис. 1). Общие прямые медицинские затраты составили 2 298 739 руб., при этом основная часть прямых затрат в данной группе пациентов приходилась на терапию, связанную с прогрессированием заболевания. Непрямые затраты были равны 2 637 409 руб., основная составляющая — недополученный ВВП,

достигавший 2 074 242 руб. в результате необходимости ухода родителями за ребёнком. Таким образом, при рассмотрении затрат на указные популяции детей, ведение пациентов без проведённого скрининга с недиагностированной БППН в год было дороже на 1 360 971 руб. в части прямых затрат и 2 225 056 руб. — в рамках не прямых затрат. Для пациентов с БППН детского возраста со своевременно диагностированным статусом в результате внедрения и проведения скрининга суммарные затраты на одного пациента закономерно возрастали до 17 748 727,68 руб. с учётом стоимости ФЗТ.

Отдельного внимания заслуживает динамика не прямых затрат: при внедрении и проведении скрининга на БППН наблюдается значительное снижение не прямых затрат. При рассмотрении детской популяции такие не прямые издержки были ниже в 6,4 раза и составили 412 353 руб. в расчёте на одного пациента.

Рассчитан показатель эффективности «дни вне лечения» (рис. 2).

При своевременном выявлении заболевания и назначении алглюкозидазы альфа количество дней «вне лечения» за год для данной технологии достигало 303 дней. В случае отсутствия скрининга на БППН в группе риска по нервно-мышечным заболеваниям количество дней в году «вне лечения» понижалось более чем в 4 раза, до 69 дней. Таким образом, пациент практически ежедневно нуждается в оказании медицинской помощи в случае несвоевременной диагностики БП.

Коэффициенты CER (cost-effectiveness ratio), характеризующие эффективность суммарных общих затрат на ведение одного пациента, представлены на рис. 3.

Клинический подход к диагностике БППН со своевременным скринингом (без учёта стоимости ФЗТ) обладал наименьшим коэффициентом CER. Данные результаты свидетельствуют о более высокой стоимости одного дня без медицинской помощи без своевременной диагностики, тогда как внедрение скрининга на БППН в группах риска значимо снижает таковую. Обращает на себя внимание, что даже при учёте стоимости ФЗТ данная тенденция сохраняется, подтверждая ранее полученные нами данные о экономической целесообразности патогенетического лечения при БППН [6].

Таким образом, подход с внедрением и проведением скрининга и своевременной диагностикой БППН у детей характеризуется абсолютной экономической целесообразностью: при снижении затрат на 3 216 986 руб. (без учёта ФЗТ) в пользу проведения скрининга у детей значительно снижалась потребность в медицинской помощи и снижалась «зависимость» больных от лечебно-профилактических учреждений, что важно особенно сейчас в условиях вирусной пандемии.

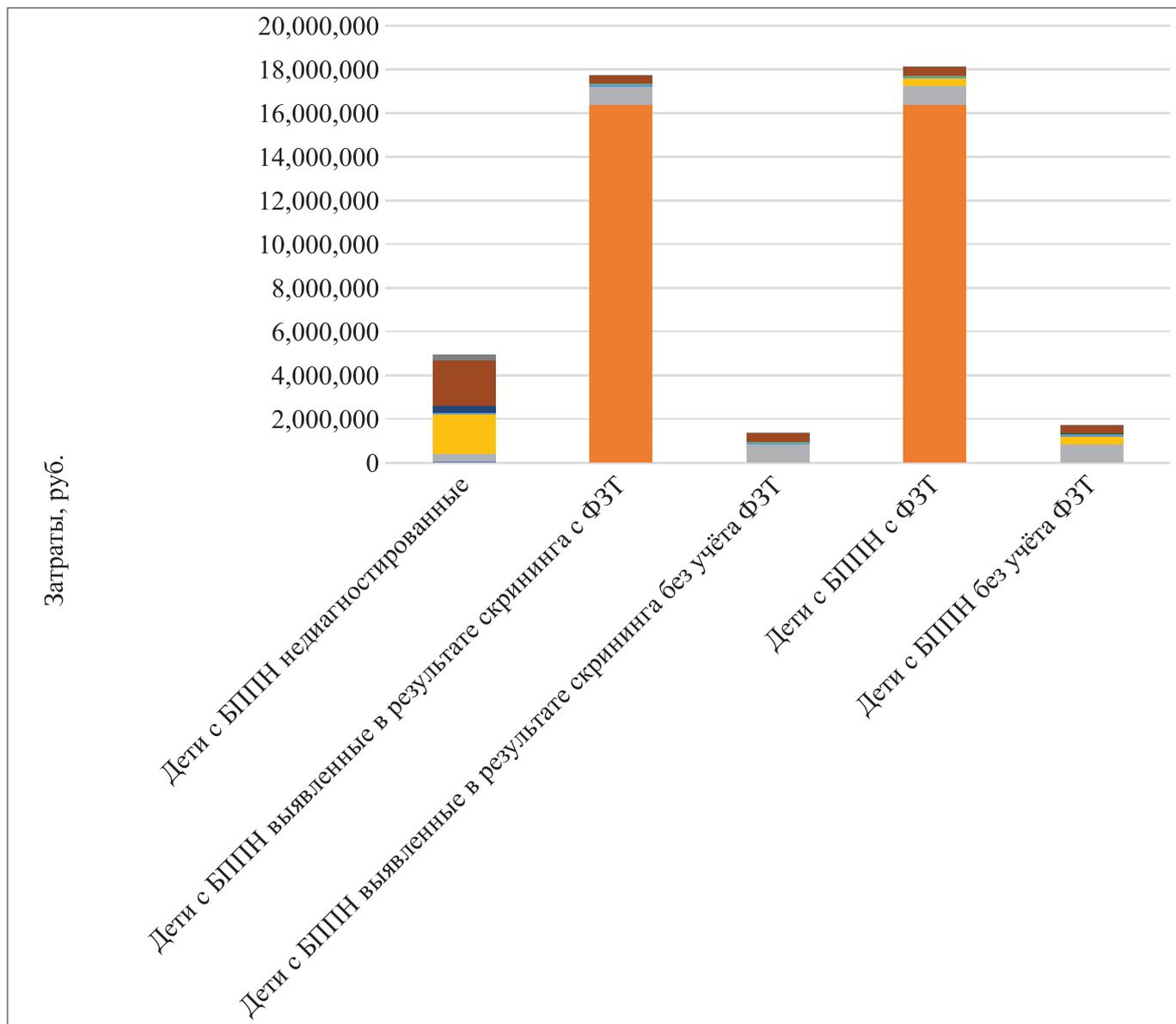


Рис. 1. Суммарные затраты на лечение в оцениваемых подходах к ведению пациентов в расчёте на одного пациента, горизонт моделирования 1 год

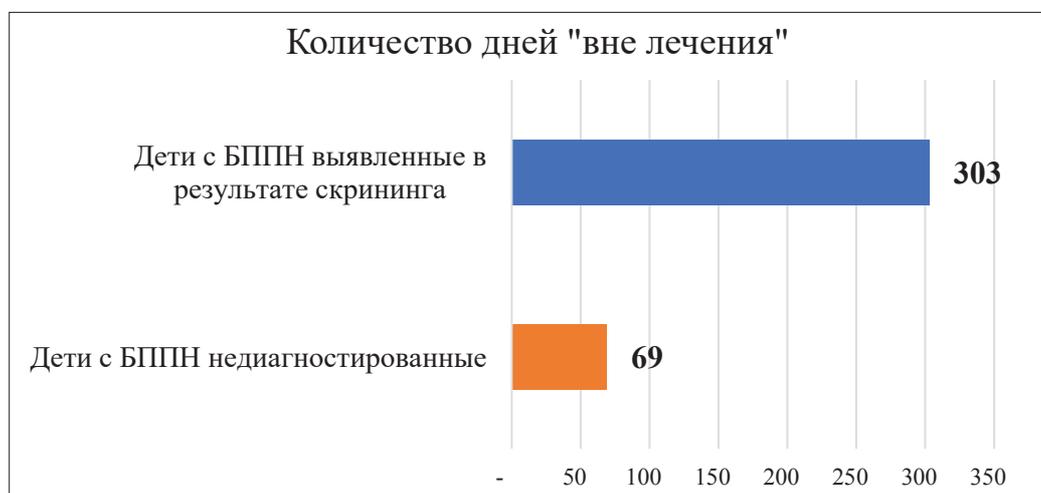


Рис. 2. Количество «дней вне лечения» сравниваемых подходов

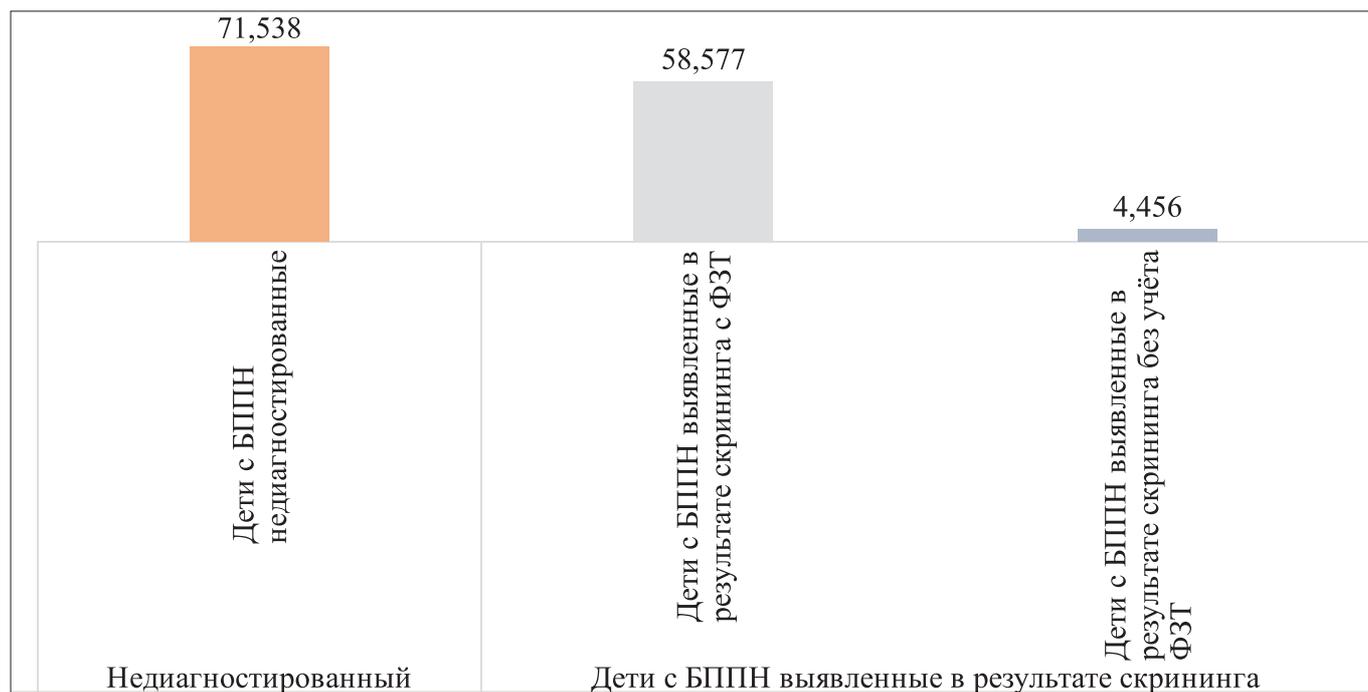


Рис. 3. Коэффициенты CER (руб.) для рассматриваемых технологий на основе показателя эффективности — «число дней вне лечения в год»

Анализ динамики стоимости болезни при применении оцениваемых терапевтических подходов на основе АВБ

Целевая популяция, для которой предусмотрено применение скрининга с целью выявления БППН среди детей из групп риска по нервно-мышечным заболеваниям, составляла 7 724 пациента (табл. 2). Расчёты проводились с учётом распространённости применения рассматриваемых подходов к выявлению БППН и моделируемого изменения использования оцениваемых стратегий. Текущая и ожидаемая практика в диагностике БППН целевой популяции пациентов с учётом условий применения и подходов сравнения к ведению больных для проведения АВБ приведены в табл. 2. Результаты расчёта разницы в затратах на лечение целевой популяции пациентов в текущей практике и при изменении соотношения рассматриваемых терапевтических опций представлены в табл. 2.

Затраты на текущий вариант лекарственной терапии в расчёте на численность целевой популяции в 7 274 пациентов составили более 4,5 млрд руб. Анализ динамики стоимости болезни при применении различных подходов к диагностике и выявлению БППН с учётом изменения частот применения скрининга на БППН в группе риска по нервно-мышечным заболеваниям показал, что при охвате целевой популяции своевременной диагностикой на 50 % с учётом стоимости внедрённых диагностических мероприятий затраты снизятся на 10 %, а в случае 100 % охвата скринингом — на 18 % — более 837 млн руб.

Таким образом, анализ тенденции изменений затрат подтверждает, что расширение использования скрининга на БППН у детей из группы риска в целевой популяции приводит к снижению затрат на ведение данной группы больных, значительно сокращается нагрузка на амбулаторное и стационарное звенья медицинской помощи вследствие снижения обращаемости в лечебно-профилактические учреждения и снижения зависимости пациентов от медицинской помощи.

Результаты проведённого анализа чувствительности подтверждают выводы, полученные в основном сценарии.

Обсуждение

Проведено клинико-экономическое исследование целесообразности внедрения скрининга на БППН у детей из группы риска в части нервно-мышечных заболеваний на основе оценки стоимости БППН у детей в условиях российского здравоохранения.

Клиническое обоснование внедрения скрининга на БППН ранее было определено и описано зарубежными авторами, что заключается в своевременном назначении ФЗТ и, как следствие, максимальном снижении темпов прогрессирования основных патологических нарушений при БППН и инвалидизации больных, увеличении продолжительности и улучшении качества жизни [43, 44]. По результатам настоящего клинико-экономического моделирования было продемонстрировано снижение годовых затрат на пациентов с БППН при своевременной диагностике

Сравнение затрат без своевременной и со своевременной диагностикой БППН

Медицинская технология	Средневзвешенные затраты на пациента в год, руб.	Текущая практика без скрининга		Ожидаемая практика со скринингом (вариант 1)		Ожидаемая практика со скринингом (вариант 2)	
		Число пациентов	Затраты на популяцию, руб.	Количество пациентов	Затраты на популяцию, руб.	Число пациентов	Затраты на популяцию, руб.
Мышечные дистрофии	370 208	295	109 085 409	295	109 085 409	295	109 085 409
Воспалительная миопатия	592 920	1 264	749 178 249	1 264	749 178 249	1 264	749 178 249
Миопатии различного генеза	442 719	4 422	1 957 655 610	4 422	1 957 655 610	4 422	1 957 655 610
Болезни мотонейрона	325 679	598	194 856 487	598	194 856 487	598	194 856 487
Болезни нервно-мышечной передачи	769 504	448	345 108 403	448	345 108 403	448	345 108 403
Пациенты с диагностированной БППН	1 719 163	13	23 108 380	13	23 108 380	13	23 108 380
Пациенты с недиагностированной БППН без скрининга	4 936 149	234	1 153 468 954	109	538 583 36	-	-
Пациенты с выявленной БППН после скрининга	1 350 122	-	-	125	168 181 865	234	315 493 682
ИТОГО затраты			4 532 461 493		4 085 757 639		3 694 486 221

на фоне снижения обращаемости за медицинской помощью и зависимости от лечебно-профилактических учреждений, что обуславливает экономическую целесообразность и рациональность планируемой к широкому использованию медицинской технологии.

Предотвращение прогрессирования и развития осложнений у пациентов с БП вследствие естественного развития заболевания является ключевым моментом в снижении величины суммарного социально-экономического бремени при применении патогенетической терапии, что объясняет необходимость расширения ФЗТ (алглюкозидаза альфа), в особенности для пациентов в детском возрасте [45].

Проблему лечения алглюкозидазой альфа у большего числа пациентов невозможно решить без повышения уровня скрининга. Современный уровень выявляемости БП, по оценке экспертов, зачастую является недостаточным, что диктует необходимость своевременной диагностики заболевания, принимая во внимание продемонстрированный нами ресурсосберегающий эффект тестирования. Клинико-экономическая целесообразность скрининга соответствуют следующим основным принципам [46]:

1. Заболевание, на которое нацелен скрининг,

должно быть важной медико-социальной проблемой (высокий уровень смертности, тяжесть течения, экономические или социальные издержки и т. п.).

2. Патогенез должен быть хорошо изучен, у заболевания должен быть начальный скрытый период, либо должны быть определены факторы риска, которые можно было бы выявить с использованием высокочувствительных и специфичных диагностических тестов.
3. Обязательным условием скрининга является возможность адекватного лечения или иного вмешательства с обеспечением лучшего прогноза для больного, чем его лечение при появлении симптомов болезни на поздних стадиях.

Выводы

1. Внедрение и широкое применение скрининга на БППН у детей из групп риска является экономически целесообразным и способствует снижению непрямых (косвенных) затрат вследствие более высокого уровня социализации пациентов ввиду низкого уровня инвалидизации.

2. Основными составляющими затрат в группе диагностированных больных является стоимость ФЗТ, для пациентов с недиагностированным статусом — издержки на патологические нарушения вследствие прогрессирования и развития осложнений.
3. Затраты системы здравоохранения ниже в случае внедрения и своевременного применения скрининга на БППН, напротив, увеличение издержек на лечебные и реабилитационные мероприятия у больных с недиагностированным статусом определяет значительную нагрузку на бюджет медицинских учреждений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: Карпов О.И. — сотрудник АО «Санofi Россия», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов: Колбин А.С. — концепция и руководство исследованием, редактирование статьи; Вилюм И.А. — поиск литературы, сбор и обработка данных, написание статьи; Балыкина Ю.Е. — обработка данных; Проскурин М.А. — обработка данных; Карпов О.И. — концепция исследования, написание и редактирование статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Колбин Алексей Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им И.П. Павлова Минздрава России, Россия, Санкт-Петербург; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета СПбГУ, Россия, Санкт-Петербург

Вилюм Ирина Александровна

ORCID ID: 0000-0002-5132-2873

SPIN-код: 7168-6396

врач-клинический фармаколог, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург; Ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

Балыкина Юлия Ефимовна

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

к. ф.-м. н., кафедра процессов управления, факультет прикладной математики, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Проскурин Максим Александрович

ORCID ID: 0000-0002-9468-0953

SPIN-код: 7406-2352

ассистент кафедры математического моделирования энергетических систем, факультет прикладной математики-процессов управления, Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург

Карпов Олег Ильич

ORCID ID: 0000-0003-3498-7950

д. м. н., профессор — АО «Санofi Россия», руководитель группы по экономике здравоохранения региона Евразия, Москва

Kolbin Alexey S.

Corresponding author

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN code: 7966-0845

D. Sci. in Medicine, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Russia, St. Petersburg; professor of the Department of Pharmacology, Medical Faculty, SPbSU, Russia, St. Petersburg

Vilyum Irina A.

ORCID ID: 0000-0002-5132-2873

SPIN code: 7168-6396

Clinical pharmacologist Clinic of high medical technologies of N.I. Pirogov, Saint-Petersburg State University; Assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg

Balykina Julia E.

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

PhD in Physico-mathematical sciences, Department of control processes, faculty of applied mathematics, St. Petersburg State University, St. Petersburg

Proskurin Maksim A.

ORCID ID: 0000-0002-9468-0953

SPIN code: 7406-2352

Assistant of the Department of mathematical modeling of energy systems, faculty of applied mathematics and control processes, St. Petersburg State University, Russia, St. Petersburg

Karpov Oleg

ORCID ID: 0000-0003-3498-7950

MD, DrSci, Professor, Head of Eurasia HEOR in JSC «Sanofi Russia», Moscow

Литература / References

- Mechtler TP, Stary S, Metz T et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet*. 2012;379(9813):335-341 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61266-X.
- Chiang SC, Hwu WL, Lee NC et al. Algorithm for Pompe disease newborn screening: results from the Taiwan screening program. *Mol Genet Metab*. 2012;106(3):281-286 DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.04.013.
- Никитин С.Н. Лечение орфанных болезней должно финансироваться из федерального бюджета // Медвестник [Nikitin SS. Treatment of orphan diseases should be funded from the Federal budget. *Medvestnik*. (In Russ).] Доступно по: <https://clck.ru/SBVQ9>. Ссылка активна на 16.11.2020.
- HobsonWebb LD, Kishnani PS. How common is misdiagnosis in lateonset Pompe disease? *Muscle Nerve*. 2012;45(2):301-302. DOI: 10.1002/mus.22296.
- Güngör D, de Vries JM, Hop WC et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Diseases*. 2011;6:34-42. DOI: 10.1186/1750-1172-6-34.
- Колбин А.С., Виллюм И.А., Балыкина Ю.Е. и соавт. Экономическое бремя болезни Помпе с поздним началом в Российской Федерации // *Качественная клиническая практика*. — 2018. — №4. — С.33-43. [Kolbin AS, Vilyum IA, Balykina YE et al. Social-economic burden of Pompe disease with late onset in the Russian Federation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2018;(4):33-43. (In Russ).] DOI: 10.24411/25880519-2018-10057.
- Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: Report from an international consensus meeting. *Molecular Genetics and Metabolism* 2008;93:275-281.
- Клинические рекомендации Болезнь Помпе. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ 2019, 66с. [Clinical recommendations for Pompe Disease. Approved by the Scientific and practical Council of the Ministry of health of the Russian Federation 2019. (In Russ).] Доступно по: <https://clck.ru/SBVPA>. Ссылка активна на 11.11.2020.
- Проекты клинических рекомендаций [Draft clinical recommendations. (In Russ).] Доступно по: <https://clck.ru/SBVST>. Ссылка активна на 11.11.2020.
- Wang RY. A newborn screening, presymptomatically identified infant with late-onset Pompe disease: case report, parental experience, and recommendations. *Int. J. Neonatal Screen*. 2020; 6:22. DOI: 10.3390/ijns6010022.
- Confalonieri M, Vitacca M, Scala R et al. Is early detection of late-onset Pompe disease a pneumologist's affair? A lesson from an Italian screening study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019;14(1):62. DOI: 10.1186/s13023-019-1037-1.
- Hwu W-L, Chien Y-H. Development of newborn screening for Pompe disease. *Int. J. Neonatal Screen*. 2020;6(1):5. DOI: 10.3390/ijns6010005.
- Schooser B, Stewart A, Kanters S et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2017;264(4):621-630. DOI: 10.1007/s00415-016-8219-8.
- Güngör D, Kruijshaar ME, Plug I et al. Quality of life and participation in the daily life (activities) of adults with Pompe disease receiving enzyme replacement therapy: 10 years of international follow-up. *J Neuromuscul Dis*. 2015;2(s1):S63. DOI 10.3233/JND-159054.
- Chen M, Zhang L, Quan S. Enzyme replacement therapy for infantile-onset Pompe disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11(11):CD011539. DOI: 10.1002/14651858.CD011539.pub2.
- Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России. No 242-од. Москва 2018. г. [Metodicheskie rekomendacii po ocenke vliyaniya na byudzheta v ramkakh realizacii programmy gosudarstvennyh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi. FGBU «CEKMP» Minzdrava Rossii. No 242-od. Moscow 2018. (In Russ).] Доступно по: https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-AVB_novaya-redaktsiya_2018-g.pdf Ссылка активна на 10.10.2020.
- Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений / Ред. В.Б. Герасимов, А.Л. Хохлов, О.И. Карпов. — М.: Медицина; 2005. — 352с. [Pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology — practice of the right decisions / Ed. VB Gerasimov, AL Khokhlov, OI Karpov. Moscow: Medicine; 2005. (In Russ).]
- Постановление Правительства РФ от 07.12.2019 N 1610 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов».
- [Resolution of the Government of the Russian Federation of 07.12.2019 N 1610 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов». (In Russ).] Доступно по: <http://base.garant.ru/73187132/>. Ссылка активна на 10.09.2020.
- Федеральный фонд обязательного медицинского страхования. [Federal compulsory medical insurance Fund. (In Russ).] Доступно по: <http://www.ffoms.gov.ru/> Ссылка активна на 10.09.2020.
- Государственного реестр лекарственных средств. [State register of medicines. (In Russ).] Доступно по: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 02.09.2020.
- Российский фармацевтический портал. [The Russian pharmaceutical portal. (In Russ).] Доступно по: <https://www.pharmindex.ru/>. Ссылка активна на 02.09.2020.
- Единая информационная система в сфере закупок. [Unified information system in the field of procurement. (In Russ).] Доступно по: <http://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html>. Ссылка активна на 10.09.2020.
- Письмо Минздрава России N 11-7/и/2-11779, ФФОМС N 17033/26-2/и от 12.12.2019 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования» (с изменениями от 07.04.2020). [Letter of the Ministry of health of Russia N 11-7/I / 2-11779, FFOMS N 17033/26-2 / 1 of 12.12.2019 «O metodicheskikh rekomendaciyah po sposobam oplaty medicinskoj pomoshchi za schet sredstv obyazatel'nogo medicinskogo strahovaniya» (s izmeneniyami ot 07.04.2020). (In Russ).] Доступно по: <https://www.mgfoms.ru/document/160>. Ссылка активна на 12.09.2020.
- Письмо от 13.12.2019 Федерального фонда обязательного медицинского страхования No170151/26-1/и [Letter no170151/26-1/I of the Federal compulsory medical insurance Fund dated 13.12.2019. (In Russ).] Доступно по: <https://www.mgfoms.ru/document/128>. Ссылка активна на 12.09.2020.
- Неврология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. — 688 с. [Neurology. National Guidelines. Brief Book / Ed. Gusev E, Konovalov A, Gekht A. Moscow: GEOTAR-Media; 2018 (In Russ).]
- Николенко Н.Ю., Гончарова О.В., Артемьева С.Б. и др. Реабилитация детей с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2014. — №4. — С.28-31. [Nikolenko NYu, Goncharova OV, Artemyeva SB et al. Rehabilitation of children with progressive muscular dystrophy Duchenne *Ros Vestn Perinatol Pediat*. 2014;(4):28-31 (In Russ).]
- Носко А.С., Куренков А.Л., Никитин С.С., Зыков В.П. Адекватный менеджмент пациентов с дистрофинопатиями (мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера): применение объективизирующих шкал и дополнительных методов исследования. *Нервно-мышечные болезни*. — 2014. — №3. — С.13-19. [Nosko AS, Kurenkov AL, Nikitin SS, Zykov VP. An adequate management of patients with dystrophinopathies (muscular dystrophy Duchenne/Becker): objective scales and additional diagnostic methods *Neuromuscular disorders*. 2014;(3):13-19 (In Russ).]
- Прайс-лист «Инвитро» [«Invitro» price list. (In Russ).] Доступно по: <https://www.invitro.ru/analizes/for-doctors/976/7516>. Ссылка активна на 01.09.2020
- Приказ ФФОМС от 21.11.2018 № 247 «Об установлении Требований к структуре и содержанию тарифного соглашения». [Order of the Federal migration service of 21.11.2018 No. 247. «Ob ustanovlenii Trebovanij k strukture i soderzhaniyu tarifnogo soglasheniya». (In Russ).] Доступно по: <http://base.garant.ru/72127676/>. Ссылка активна на 16.09.2020.
- Письмо Фонда социального страхования РФ от 01.09.2000 г. №02-18/10-5766 «Ориентировочные сроки временной нетрудоспособности при наиболее распространенных заболеваниях и травмах (в соответствии с МКБ-10)». [Letter of the social insurance Fund of the Russian Federation No. 02-18/10-5766 dated 01.09.2000 «Orientirovochnye stroki vremennoj netrudospobnosti pri naibolee rasprostranennyh zabolevaniyah i travmah (v sootvetstvii s MKB-10)». (In Russ).] Доступно по: <https://zakonbase.ru/content/base/57742>. Ссылка активна на 12.10.2020.
- Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения. Коэффициент фонда (средняя занятость и средняя длительность пребывания на койке в году). Часть IV. Москва, 2019. [Resursy i deyatelnost' medicinskih organizacij zdравоохранения. Koeffitsient fond (srednyaya

zanyatost' i srednyaya dlitel'nost' prebyvaniya na kojke v godu). СHаст' IV. Москва, 2019. (In Russ.). Доступно по: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/>. Ссылка активна на 02.10.2020.

32. Муравьев Ю.В., Муравьева Л.А. Динамика представлений о безопасности глюкокортикоидов при ревматоидном артрите // *Научно-практическая ревматология*. — 2011. — №2. — С.71-78. [Muraviev YuV, Muravieva LA. Dinamika predstavleniy o bezopasnosti glukokortikoidov pri revmatoidnov artrite. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2011;(2):71-78 (In Russ).]

33. Генотек прайс-лист [«Genotek» price list. (In Russ.)]. Доступно по: https://www.genotek.ru/diagnostic/panels/neuromuscular_diseases/. Ссылка активна на 20.10.2020.

34. Влодавец Д.В., Харламов Д.А., Артемьева С.Б., Белоусова Е.Д. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению спинальных мышечных атрофий у детей, 2013 г. [Vlodavets DV, Kharlamov DA, Artemyeva SB, Belousova ED. Federal'nye klinicheskie rekomendacii (protokoly) po diagnostike i lecheniyu spinal'nyh myshechnykh atrofij u detej, 2013 g. (In Russ.)]. Доступно по: http://ulgb3.ru/doc/211218_10-58.pdf. Ссылка активна на 12.09.2020.

35. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с миастенией. Союз педиатров России, 2015: 17с. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po okazaniyu medicinskoj pomoshchi detyam s miasteniej. Soyuz pediatrov Rossii, 2015: 17s. (In Russ.)]. Доступно по: <http://zdravalt.ru/upload/iblock/881/881c972f6c4c3050598d27f47aa4ce2.pdf>. Ссылка активна на 12.09.2020.

36. Клинические рекомендации. Миастения у детей. Союз педиатров России, 2016: 34с. [Klinicheskie rekomendacii. Miasteniya u detej. Soyuz pediatrov Rossii, 2016: 34s. (In Russ.)]. Доступно по: http://rdkbchr.ru/wp-content/documents/klin/kr_mia.pdf. Ссылка активна на 12.09.2020.

37. Ключников С.А., Федотова Е.Ю., Волкова Л.И. Болезнь Помпе с поздним началом — клиническое наблюдение случая с выраженными респираторными нарушениями // *Нервные болезни*. — 2017. — №1. — С.68-74. [Klyushnikov SA, Fedotova EYu, Volkova LI. Late-onset Pompe disease with severe respiratory symptoms: Case Report. *Neurological Diseases*. 2017;(1):68-74 (In Russ).]

38. Hagemans ML, Winkel LP, Hop WC et al. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology*. 2005;(64):2139-2141. DOI: 10.1212/01.WNL.0000165979.46537.56.

39. Winkel LP, Hagemans ML, van Doorn PA et al. The natural course of non-classic Pompe disease; a review of 225 published cases. *J Neurol*. 2005;252(8):875-884. DOI: 10.1007/s00415-005-0922-9.

40. Штабницкий В.А. Домашняя вентиляция легких у детей и подростков с нейромышечными заболеваниями: Практическое пособие. — М.: Издательство «Проспект»; 2019. — 40 с. [Shtabnitsky VA. Domashnyaya ventilyaciya legkih u detej i podrostkov s nejromyshechnymi zabolovaniyami: Prakticheskoe posobie. Moscow: Izdatel'stvo «Prospekt»; 2019. (In Russ.)]. Доступно по: https://www.rcpcf.ru/wp-content/uploads/2019/10/NIVL_all.pdf. обращение к ресурсу 12.09.2020.

41. Федеральный закон от 24 ноября 1995 г. №181-ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» и Федеральный закон от 15.12.2001 N 166-ФЗ (ред. от 07.03.2018) «О государственном пенсионном обеспечении в Российской Федерации». [Federal law No. 181-FZ of November 24, 1995. «O social'noj zashchite invalidov v Rossijskoj Federacii» i Federal law No. 166-FZ of 15.12.2001 (as amended on 07.03.2018) «O gosudarstvennom pensionnom obespechenii v Rossijskoj Federacii». (In Russ.)]. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_8559/ http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_34419/ Ссылка активна на 12.09.2020

42. Федеральная служба государственной статистики [Federal state statistics service. (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.gks.ru/>. Ссылка активна на 12.09.2020.

43. Dasouki M, Jawdat O, Almadhoun O et al. Pompe disease: literature review and case series. *Neurol Clin*. 2014;32(3):751-76, ix. DOI: 10.1016/j.ncl.2014.04.010.

44. Momosaki K, Kido J, Yoshida S et al. Newborn screening for Pompe disease in Japan: report and literature review of mutations in the GAA gene in Japanese and Asian patients. *J Hum Genet*. 2019;64(8):741-755. DOI: 10.1038/s10038-019-0603-7.

45. Hundsberger T, Schoser B, Leupold D et al. Comparison of recent pivotal recommendations for the diagnosis and treatment of late-onset Pompe disease using diagnostic nodes—the Pompe disease burden scale. *J Neurol*. 2019;266(8):2010-2017. DOI: 10.1007/s00415-019-09373-2.

46. Захарова Е.Ю., Ижевская В.Л., Байдакова Г.В. и др. Массовый скрининг на наследственные болезни: ключевые вопросы // *Медицинская генетика*. — 2017. — №10. — С.3-13. [Zakharova EYu, Izhevskaya VL, Baydakova GV et al. Newborn screening for inherited metabolic diseases: key issues. *Med Gen*. 2017;(10):3-13 (In Russ).]