



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Болезнь Помпе

Кодирование по Международной статистической
классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **E74.0**

Год утверждения (частота пересмотра): **2019**

Возрастная категория: **Взрослые, Дети**

Пересмотр не позднее: **2021**

ID: **317**

Разработчик клинической рекомендации

- Ассоциация медицинских генетиков
- Союз педиатров России
- РОО «Общество специалистов по нервно-мышечным заболеваниям»

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Оглавление

- Список сокращений
- Термины и определения
- 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)
- 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем
- 1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики
- 2.1 Жалобы и анамнез
- 2.2 Физикальное обследование
- 2.3 Лабораторные диагностические исследования
- 2.4 Инструментальные диагностические исследования
- 2.5 Иные диагностические исследования
- 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения
- 4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов
- 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики
- 6. Организация оказания медицинской помощи
- 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Список литературы
- Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата
- Приложение Б. Алгоритмы действий врача
- Приложение В. Информация для пациента
- Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза;

АСТ – аспартатаминотрансфераза;

БППН – болезнь Помпе с поздним началом;

БП – болезнь Помпе;

ЛБН - лизосомные болезни накопления;

КАГ – кислая альфа-глюкозидаза;

КТ – компьютерная томография;

КФК - креатинфосфокиназа;

МБП - младенческая форма болезни Помпе;

МРТ — магнитно-резонансная томография;

УЗИ — ультразвуковое исследование;

ФЗТ — ферментная заместительная терапия;

ЭКГ – электрокардиография;

ЭНМГ – электронейромиография;

Эхо-КГ – эхокардиография;

Термины и определения

Ферментная заместительная терапия – лечение, заключающееся во введении препарата (рекомбинантного фермента) пациентам с наследственным нарушением метаболизма.

Лизосомные болезни накопления – группа наследственных моногенных заболеваний, связанных с нарушением функции лизосом

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Гликогеноз II типа, или болезнь Помпе (БП), относится к редким наследственным болезням накопления (ОМIM # 232300), связанным с дефицитом фермента кислой мальтазы (кислой альфа-глюкозидазы, КАГ) в лизосомах. Преимущественное накопление гликогена отмечено в скелетных мышцах, но в разной степени может обнаруживаться и в других органах и тканях, включая сердечную мышцу, печень, нервную систему, гладкую мускулатуру и т.п. В литературе используются следующие общепринятые синонимы БП: болезнь накопления гликогена II типа (GSD-II); дефицит кислой мальтазы (AMD); гликогеноз II типа [1].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

БП обусловлена недостаточностью фермента кислой альфа-глюкозидазы (КАГ), который относится к группе лизосомных гидролаз. Ген *GAA*, кодирующий КАГ, локализован на длинном плече 17 хромосомы (17q25.2-q25.3), состоит из 20 экзонов и имеет размер около 20 000 пар нуклеотидов. Идентифицировано более 580 мутаций гена и их число постоянно растет [2]. Хотя некоторые мутации гена *GAA* встречаются преимущественно в определенной этнической группе, для большинства популяций отсутствуют так называемые «мажорные», составляющие сколько-нибудь значимую долю всех мутаций популяции и потому целесообразные для прицельного выявления.

Мутации *GAA*, приводят к разной степени дефицита фермента. Младенческая форма БП (МБП) развивается при значительном снижении или полном отсутствии активности КАГ, БП с поздним началом (БППН) – при менее выраженном дефиците активности КАГ, обусловленном «мягкими» мутациями гена *GAA* [1,3,4].

Отложение или утилизация гликогена зависят от потребности организма в глюкозе. Биохимические превращения гликогена в печени способствуют поддержанию нормального уровня глюкозы в крови. В скелетных мышцах при метаболизме гликогена образуется глюкозо-6-фосфат участвующий в процессе окисления и продукции энергии, необходимой для нормальной работы мышц (ее сокращения и расслабления). Отсутствие или значимый дефицит КАГ приводит к массивному накоплению гликогена в лизосоме и нарушению функции клеток. При БП, независимо от формы, гликоген может накапливаться практически в любых тканях, но при этом имеется преимущественное скопление гликогена в разных органах и тканях, которое уже зависит от формы болезни. Так, при МБП гликоген накапливается в скелетной мускулатуре, сердечной мышце, печени, мышцах языка. Реже аномальные отложения гликогена могут встречаться в мышечном слое сосудистой стенки, определяя развитие аневризм и мальформаций, а также – в клетках центральной и периферической нервной системы [1,3,12]. При БППН, в отличие от МБП, больше всего страдает скелетная мускулатура, в то время, как поражение остальных органов и тканей встречается значительно реже и по тяжести поражения не сопоставимо с МБП [5,6]. БП характеризуется неуклонно прогрессирующим течением с разными вариантами прогрессирования. Диагностика БП, независимо от формы, основана на оценке клинических симптомов, данных инструментальных и лабораторных обследований.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Точная частота БП неизвестна. По данным разных авторов частота болезни, в зависимости от страны и этнической принадлежности, варьируют в диапазоне от 1:40.000 до 1:300.000 [7-11]. Например, в южном Китае и на Тайване частота классической младенческой (инfantильной) формы БП составляет 1:40.000-50.000, являясь самым частым гликогенозом. При рассмотрении данных по Тайваню отдельно, частота заболеваемости составила 1:33134 [10,11]. По результатам скрининга новорожденных по сухому пятну крови (СПК) в Австрии частота БП составила 1:8.684 [9]. В Голландии частота гликогеноза II типа у младенцев составляет 1:138.000, а формы БП с поздним началом - 1:57.000 [8].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Согласно МКБ10, заболевание относится к классу IV, болезням эндокринной системы, расстройству питания и нарушению обмена веществ, E74.0 - болезни накопления гликогена (болезнь Помпе).

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

БП относится к гликогенозам - группе редких наследственных болезней нарушения метаболизма гликогена, связанных с изменением нескольких ферментов, вовлечённых в синтез и распад гликогена. Клинические проявления болезни связаны с патологическим накоплением гликогена и продуктов его метаболизма в клетках. Сегодня выделяют восемь основных типов гликогенозов. БП относится к гликогенозу II типа - гликогенозу, связанному с недостаточностью лизосомной α -1,4 глюкозидазы, приводящей к избыточному накоплению гликогена нормальной химической структуры в сердце, скелетных мышцах, печени, мозге.

Всех пациентов с БП, независимо от времени начала, отличает неуклонно прогрессирующий характер течения болезни. Продолжающееся отложение гликогена в тканях-мишенях нарушает их функцию и, в конечном итоге, приводит к необратимым структурным изменениям тканей и гибели больного БП. БП характеризуется полиорганной патологией, но в зависимости от времени манифеста частота вовлечения тех или иных органов и систем также будет разной. Попытки классификации БП по данным литературы в зависимости от возраста начала, с выделением младенческой формы с дебютом на первом году жизни (с подразделением на раннюю, позднюю младенческую форму, форму с/без кардиомиопатии и т.п.), детскую, ювенильную и взрослую формы болезни не нашли единодушной поддержки специалистов.

С учетом единого патогенеза БП, выделяют только два варианта в зависимости от времени манифеста симптомов [1,3,12]:

Младенческая (инфантильная) БП (МБП) манифестирующая в период новорожденности или младенческом возрасте и БП с поздним началом (БППН).

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Каждая из выделенных форм имеет свои особенности клиники, алгоритмов диагностики и тактики ведения пациентов.

МБП характеризуется тяжелым прогрессирующим течением и быстрым развитием полиорганной патологии - мышечной гипотонии и слабости, сердечной недостаточностью в результате гипертрофической кардиомиопатии, дыхательной недостаточностью на фоне слабости диафрагмы и межреберных мышц, нарушениями питания (трудности при вскармливании) из-за слабости лицевой мускулатуры и увеличения языка, увеличением печени. Смерть при МБП чаще всего наступает на первом году жизни от сердечно-дыхательной недостаточности.

БППН отличается от МБП более мягкими клиническими проявлениями и течением, отсутствием полиорганной патологии (поражение сердца крайне редко) и более поздними осложнениями со стороны дыхательной системы в результате слабости мышц диафрагмы и межреберной мускулатуры. Обычно пациенты погибают от дыхательной недостаточности и инфекционных легочных осложнений. Время гибели пациентов при БППН зависит от момента начала и последующего характера течения болезни и может наступить в детстве, юношеском, взрослом или преклонном возрасте. Более подробно клиническая картина выделенных форм рассмотрена ниже.

Клинические проявления младенческой формы болезни Помпе

Во всех случаях при подозрении на МБП обязательным является уточнение семейного анамнеза (выявление ранних смертей в семье, гибели детей в раннем детском возрасте, необычных мышечных проявлений, миопатии), с учетом развития полиорганной патологии показано расширенное лабораторное и инструментальное обследование.

Первые признаки и симптомы МБП появляются уже на 2-3 месяцах жизни. При осмотре на педиатрическом приеме обращает внимание мышечная гипотония и прогрессирующая мышечная слабость. Лицо ребенка приобретает характерный вид: рот приоткрыт, полость рта заполнена увеличенным языком (у 1/3 младенцев), мимика ослаблена. Мать часто жалуется на то, что ребенок стал плохо брать грудь и отстаёт в весе, быстро устает при сосании, плохо глотает. Дальнейший осмотр выявляет плотность мышц, обнаруживаются признаки дыхательной и сердечной недостаточности: бледность кожи, центральный и акроцианоз, гипергидроз, стонущее дыхание, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, деформация грудной клетки по типу «сердечного горба», расширение границ относительной сердечной тупости, ослабление периферической пульсации, гепатомегалия, периферические отеки. Аускультативно в легких жесткое дыхание, часто - проводные хрипы, ослабление дыхания слева, тахипноэ; тоны сердца глухие, систолический шум над всей областью сердца, нарушение ритма сердца (тахикардия, брадикардия, желудочковая аритмия). Для классической МБП характерно развитие ателектазов легких у младенцев, в основном, - в нижней доле левого

легкого. Печень увеличена. Рентгенологическое исследование грудной клетки выявляет кардиомегалию. При более позднем дебюте МБП - в анамнезе частые респираторные инфекции.

Неврологический осмотр обнаруживает выраженную задержку физического развития в виде нарушения формирования моторных навыков: снижена спонтанная и произвольная двигательная активность, ребенок не держит голову, не переворачивается самостоятельно, не сидит. Слабость проксимальных мышц в положении лежа придает ребенку характерную "позу лягушки", при попытке поднять его за руки голова откидывается назад. При удержании ребенка на руке - типичный вид "вялого ребенка". Возможна избирательная гипертрофия и пальпаторная плотность мышц нижних конечностей. Сухожильные рефлексy в дебюте могут быть сохранены, но по мере прогрессирования заболевания угасают. В Приложении Г 1 представлены основные симптомы МПБ [1,3,12,14]. Достаточно часто к описанным выше изменениям присоединяются неспецифические нарушения в виде общего недомогания, раздражительности ребенка, повышенной потливости, рвоты и запоров. Редким, но настораживающим признаком полиорганной патологии является снижение слуха. В результате нарушения резорбции спинномозговой жидкости развивается гидроцефалия.

Клинические проявления болезни Помпе с поздним началом (БППН)

Младенческая форма БП отличается относительной гомогенностью клинических проявлений, чего нельзя сказать о БППН, что существенно затрудняет диагностику этой формы гликогеноза II типа. При одинаковом патогенезе младенческой и поздней форм БП клинический спектр и тяжесть поражения разных органов и систем зависят от возраста пациента. После относительно благополучного развития ребенка в младенчестве, при наличии БППН, заболевание может манифестировать в любом возрасте. Независимо от времени начала БППН, у детей или взрослых, заболевание носит неуклонно прогрессирующий характер, а выраженность мышечных и иных проявлений могут не коррелировать с темпом прогрессирования болезни.

При манифесте БППН в детском возрасте, но после первого года жизни (иногда в литературе эту форму БППН называют ювенильной, для того, чтобы подчеркнуть, что болезнь манифестировала в детстве, но после первого года жизни), обнаруживается миопатический синдром, умеренная органомегалия. Наблюдается задержка формирования двигательных навыков. Вовлечение в патологический процесс сердечной мышцы варьибельно, чаще развивается дыхательная недостаточность в результате слабости диафрагмы и межреберных мышц.

При осмотре пациента с БППН с дебютом в детском возрасте отмечены клинические симптомы (Приложение Г2), представленность которых может уменьшаться с возрастом ребенка, за исключением поражения скелетной и дыхательной мускулатуры [1, 15,16].

Следует отметить, что при БП с дебютом в детском возрасте в 95% случаев отмечается умеренное повышение уровня сывороточной креатинкиназы (КК) (в 2-10 раз), а значительное повышение (2000 Ед/л и выше) характерно для МБП. По данным литературы активность сывороточной КК обратно пропорциональна возрасту ($\rho = -0,71$, $p < 0,001$), длительности болезни ($\rho = -0,45$, $p < 0,001$) и наличию атрофии мышц ($\rho = -0,53$, $p < 0,001$) [15].

Родители часто неправильно оценивают состояние ребенка, считая его "ленивым" и не обращаются к специалисту. В последующем у ребенка развивается нарушение осанки, появляется гиперлордоз, сколиоз, походка становится вперевалку (утиная походка). Мышц ног и тазового пояса поражаются больше, чем мышцы плечевого пояса. У детей часто развивается регионарная псевдогипертрофия мышц спины, а также симптомы ригидного позвоночника. Прогрессирование болезни приводит к нарушениям дыхания, чаще всего в форме ночных гиповентиляций, частых простудных заболеваний и аспирационной пневмонии. Ребенок может предъявлять жалобы на головную боль, в поведении отмечается быстрая утомляемость и снижение устойчивости к привычным нагрузкам, в основном, - к бегу и другим активным играм. Слабость мимических мышц, умеренный птоз (часто асимметричный) увеличение языка, снижение сухожильных рефлексов и остеопения также должны насторожить в плане наличия у ребенка БППН. У детей, в отличие от младенцев, при БППН кардиомиопатия встречается значительно реже и практически никогда заболевание не проявляется патологией со стороны сердца.

БППН характеризуется гетерогенностью клинических проявлений, разным возрастом появления первых очевидных признаков и симптомов, разной скоростью прогрессирования болезни и выраженностью слабости мышц. При одинаковом генотипе время начала болезни может отличаться на десятилетия и различаться по всем перечисленным выше проявлениям.

Ретроспективный анализ жалоб пациентов с БППН показал, что первые проявления или признаки болезни, которые субъективно не рассматривались пациентом как отклонение от нормы, в 77% случаев касались трудностей при занятиях спортом (пациенты плохо бегали, не могли подтянуться на турнике), 28% быстро уставали при ходьбе по лестнице, 20% испытывали затруднения при вставании с низкого стула, 17% уставали при обычной ходьбе и 11% не могли встать из положения лежа на спине без помощи рук [6,17-23].

Таким образом, при подозрении на болезнь Помпе у взрослого пациента необходимо детально выяснить особенности двигательного развития в детском и юношеском возрасте.

Слабость мышц является основной жалобой у взрослых пациентов БППН. Слабость мышц конечностей является основной жалобой пациентов с БППН, обнаруживаемой в 93% случаев [22-23]. По паттерну распределения мышечной слабости отмечается несколько меньшая вариабельность между пациентами. В большинстве случаев максимальная слабость касается параспинальных мышц и мышц передней стенки живота, мышц проксимальных отделов ног и мышц плечевого пояса. Слабость проксимальных отделов преобладает над снижением силы в дистальных мышцах (если таковая наблюдается). Более того, в случае обнаружения слабости мышц конечностей и ее оценки через год после первого осмотра пациента, прогрессирующее снижение мышечной силы отмечено больше для ног, чем для рук. В среднем, сила мышц ног падает на 7,1%, а рук - на 4% [22-23]. По характеру распределения мышечной слабости разные авторы отмечают следующие закономерности. Описано большее симметричное вовлечение отводящих мышц бедер и ягодиц при относительной сохранности мышц сгибателей бедра, относительная сохранность мышц бедер по сравнению с мышцами тазового пояса и слабостью мышц разгибателей бедра. На ранних стадиях болезни изменения в мышцах могут проявляться

только походкой вперевалку по типу "утиной походки" с гиперлордозом поясничного отдела. Слабость мышц плечевого пояса чаще всего обнаруживается при тестировании и носит диффузный характер. Пациенты могут не предъявлять жалоб на изменение силы мышц предплечий и кисти даже на далеко зашедших стадиях болезни, когда признаки первично-мышечного поражения по типу "миопатии поясов" становятся очевидными. Достаточно часто слабость и изменение объема (атрофии) мышц плечевого пояса могут быть асимметричными, что может проявляться в отставании лопатки от грудной клетки (крыловидной лопатки) только с одной стороны или значительной асимметрии данного симптома.

Как уже говорилось выше, параспинальные мышцы и мышцы передней стенки живота могут поражаться на самых ранних стадиях БППН, что приводит к быстрой утомляемости, снижению переносимости стандартных нагрузок как на ранних, так и развернутых стадиях болезни. Важным является обнаружение нарушения дыхательной функции вследствие слабости мышц диафрагмы и межреберных мышц. До 1/3 взрослых пациентов с БППН имеют нарушения со стороны дыхательной системы.

При осмотре рекомендуется тестирование мышц разных групп с выполнением простых заданий (Приложение Г 3), по результатам которых можно со значительной вероятностью обосновать необходимость обследования пациента на наличие БППН.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагноз БП устанавливается на основании совокупности:

анамнестических данных, клинических данных, результатов лабораторного исследования (биохимического и молекулярно-генетического анализа).

2.1 Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза и жалоб рекомендовано обратить внимание на следующие жалобы и анамнестические события:

В любом возрасте

- *отягощенный семейный анамнез (сходные случаи заболевания у родных братьев и сестер);*
- *близкородственный брак.*

Младенцы первых месяцев жизни

- *задержка психомоторного развития;*
- *вялое сосание, плохая прибавка в весе;*
- *брюшной тип дыхания;*
- *одышка;*
- *увеличение размеров языка (макроглоссия);*
- *прогрессирующий характер течения.*

Для детей старшего возраста

- *тахикардия;*
- *дневная сонливость;*
- *утомляемость;*
- *частые простудные заболевания;*
- *мышечная слабость;*
- *трудности при подъеме по лестнице;*
- *непереносимость физических нагрузок;*
- *изменение походки;*
- *атрофия мышц конечностей.*

Для подростков и взрослых

- *утренняя головная боль;*
- *тахикардия;*
- *утомляемость;*
- *мышечная слабость;*
- *прогрессирующий характер течения;*
- *атрофия мышц;*
- *трудности при подъеме по лестнице;*
- *непереносимость физических нагрузок;*
- *изменение походки.*

Жалобы и анамнез также описаны в разделе «клиническая картина».

2.2 Физикальное обследование

При осмотре необходимо обратить внимание на основные физикальные проявления БП:

Младенцы первых месяцев жизни

- *симптомокомплекс «вялого ребенка»;*
- *задержка психомоторного развития;*
- *гипомимия;*
- *макрогlossия;*
- *нарушение ритма дыхания.*

Дети, подростки, взрослые

- *прогрессирующая мышечная слабость с преимущественным поражением проксимальных отделов;*
- *снижение моторной активности;*
- *снижение сухожильных рефлексов;*
- *положительные приемы Говерса;*
- *миопатическая походка;*
- *слабость мышц передней стенки живота;*
- *слабость параспинальных мышц (лордоз, кифоз, сколиоз);*
- *слабость ягодичных мышц и трудность удержания равновесия при вставании*
- *сохранность силы четырехглавых мышц при слабости мышц других отделов*
- *слабость сгибателей шеи;*
- *слабость диафрагмы, одышка;*
- *слабость мышц языка;*
- *слабость мимических мышц, особенно асимметричная;*

Подробно данные физикального обследования описаны в разделе «клиническая картина».

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** с целью подтверждения диагноза всем пациентам с клиническими симптомами характерными для БП определение активности КАГ [15,24].

Уровень достоверности доказательств – 5 (уровень убедительности рекомендаций С).

Комментарий: Активность КАГ можно определять в различных биоматериалах (культивируемых фибробластах, мышечном биоптате, периферических лимфоцитах и др.), но в настоящее время оптимальным является определение активности КАГ в пятнах высушенной крови с помощью тандемной масс-спектрометрии. Этот тест сочетает в себе высокую чувствительность с простотой выполнения и возможностью применять для скрининга большого числа пациентов. Определение активности КАГ в СПК является оптимальным скрининговым тестом, «золотым стандартом», позволяющим малоинвазивно, быстро и точно определить дефицит активности фермента.

У пациентов с БП выявляют значительное снижение активности фермента (менее 10% от нормы). Однако, необходимо с осторожностью относиться к интерпретации результатов биохимического тестирования, поскольку описаны аллели псевдонедостаточности, которые могут влиять на активность фермента *in vitro*. 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, возможности проведения пренатальной и преимплантационной диагностики в семье [15,24].

Уровень достоверности доказательств – 5 (уровень убедительности рекомендаций С).

Комментарий: Большинство пациентов являются компаунд-гетерозиготами (т.е. несут две разные патогенные мутации гена *GAA*). Поскольку в гене *GAA* описано большое число уникальных мутаций, полиморфизмов и замен неясной значимости, могут возникнуть трудности при выявлении ранее не описанных изменений нуклеотидной последовательности [2]. Мутации гена *GAA*, приводящие к развитию БП, могут быть выявлены при исследованиях методами секвенирования нового поколения (анализ экзона, генома, таргетного секвенирования).

Методы молекулярно-генетического анализа могут быть полезны в качестве дополнительного теста при подтверждающей диагностике БП, если недоступен биологический материал пробанда, а также для пренатальной и преимплантационной диагностики.

- **Рекомендуется** всем пациентам с БП проведение биохимического общетерапевтического анализа крови с определением уровня сывороточной креатинфосфокиназы (КФК),

лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаргатаминотрансферазы (АСТ), с целью выявления поражения мышечной ткани (на момент постановки диагноза и если не проводилось в предшествующие 6 месяцев) [15].

Уровень достоверности доказательств – 5 (уровень убедительности рекомендаций С).

Комментарий: При БП с дебютом в детском возрасте в 95% случаев отмечается умеренное повышение уровня сывороточной КФК (в 2-10 раз), а значительное повышение (2000 Ед/л и выше) характерно для МБП. По данным литературы активность сывороточной КФК обратно пропорциональна возрасту ($\rho = -0,71$, $p < 0,001$), длительности болезни ($\rho = -0,45$, $p < 0,001$) и наличию атрофии мышц ($\rho = -0,53$, $p < 0,001$). АЛТ и АСТ – ферменты, которые активны во всех клетках организма, но больше всего их в сердце, печени, почках и мышцах. Характерное для БП нарушение работы печеночной и мышечной ткани приводит к повышению активности «печеночных ферментов» в сыворотке крови. АСТ – более информативный маркер, нежели АЛТ. У пациентов с инфантильной формой болезни активность АСТ в 3-10 раз превышает норму, АЛТ варьирует от нормы до превышения в 2-7 раз. При БППД активность АЛТ повышена в 94% и АСТ - в 95% случаев

- **Рекомендуется** всем пациентам с БП проведение общего (клинического) анализа крови для оценки основных параметров кроветворения и выявления возможных инфекционных процессов (если не проводилось в предшествующие 2 месяца) [6,15].

Уровень достоверности доказательств – 5 (уровень убедительности рекомендаций С).

Комментарий: в связи с высоким риском развития интеркуррентных инфекций, аспирационной пневмонии у пациентов с БП рекомендуется проведение данного исследования не реже 6 раз в год.

- **Рекомендуется** всем пациентам с БП исследование уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови с целью выявления дисфункции миокарда, сердечной недостаточности (не позднее 3 месяцев от момента постановки диагноза (пациентам до 1 года) или не позднее 6 месяцев после первого года жизни) [25, 26].

Уровень достоверности доказательств – 4 (уровень убедительности рекомендаций С).

Комментарий: уровень натрийуретического пептида обычно значительно повышен у пациентов с МБП, поскольку это важнейший биомаркер поражения сердца, в частности значительно повышающийся при развившейся сердечной недостаточности и дисфункции правого желудочка.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Перечисленные клинико-инструментальные методы исследования необходимы для диагностики и дифференциальной диагностики миопатических синдромов, включая детей в возрасте до 1 года.

- **Рекомендуется** проведение стимуляционной и игольчатой ЭНМГ всем пациентам с подозрением на БП с целью дифференциальной диагностики с другими заболеваниями и выявления степени первично-мышечного поражения при БП [15,27].

Уровень достоверности доказательств – 5 (уровень убедительности рекомендаций С).

Комментарии: *данные методы позволяют дифференцировать БП от заболеваний, связанных с нарушением функции двигательных волокон периферических и нервно-мышечной передачи.*

- **Рекомендовано** проведение электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (Эхо-КГ) сердца всем пациентам с БП с целью выявления поражения сердца (если не проводилось предшествующие 6 месяцев) и каждые 7-14 дней в первые 12-24 недели при назначении ФЗТ [6,15,27].

Уровень достоверности доказательств – 5 (уровень убедительности рекомендаций С).

Комментарии: *Данные методы исследования позволяют выявить кардиомегалию, гипертрофию миокарда и нарушения ритма сердца.*

- **Рекомендовано** всем пациентам с БП проведение рентгенографии органов грудной клетки, кардиореспираторного мониторинга, оценки функции внешнего дыхания для выявления степени поражения бронхо-легочной системы (если не проводилась последние 12 месяцев) и пульс-оксиметрии, капнографии (если не проводилась последние 6 месяцев) [6,15,27].

Уровень достоверности доказательств – 5 (уровень убедительности рекомендаций С).

Комментарии: *оценка функции внешнего дыхания обязательна в положении стоя и лежа – с определением разницы в показателях.*

- **Рекомендуется** УЗИ органов брюшной полости всем пациентам с БП с целью выявления изменений размеров и структуры печени если не проводилось последние 6 месяцев) [6,15,27].

Уровень достоверности рекомендации – 5 (уровень убедительности доказательств С).

Комментарии: *в отличие от других гликогенозов при БП наблюдается умеренное увеличение размеров печени.*

- **Рекомендуются** обязательные ежегодные обследования минеральной плотности костей у пациентов с БП для своевременной коррекции получаемого лечения по поводу остеопении и

остеопороза. [6,15,27].

Уровень достоверности доказательств – 5 (уровень убедительности рекомендаций С).

Комментарии: *Пациенты и члены семьи должны быть информированы о всех последствиях неадекватного отношения к проблеме остеопороза.*

- **Рекомендуется** пациентам с БП аудиологическое обследование (тональная аудиометрия) при первичном осмотре и далее не реже 1 раза в 3 года с целью раннего выявления нарушений слуха [6,15,27].

Уровень достоверности доказательств – 5 (уровень убедительности рекомендаций С).

- **Рекомендуется** всем пациентам с поздней БППН проведение 6-ти минутного теста с ходьбой для оценки выносливости (контроль эффективности ФЗТ) (если не проводился последние 6 мес.) (Приложение Г8) [17].

Уровень убедительности доказательств А (уровень достоверности рекомендации – 1)

- **Рекомендуется** всем пациентам с БП проведение анализ качества жизни пациентов согласно оценке Опросник SF-36 (если не проводился последние 6 мес.) (Приложение Г9) [27,35].

Уровень убедительности доказательств А (уровень достоверности рекомендации – 1)

2.5 Другие диагностические исследования

Сложность диагностики БППН определяется отсутствием специфических клинических симптомов, характерных для большинства нервно-мышечных болезней, а также разнообразием их сочетания, временем появления и тяжести в процессе развития болезни.

Дифференциальная диагностика МБП проводится со всеми заболеваниями, основным клиническим проявлением которых является синдром вялого ребенка. Перечень основных заболеваний входящий в дифференциальный диагноз при БППН представлен в Приложение Г 4.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Лечение БП включает как патогенетическое лечение назначением ФЗТ, так и проведение симптоматической терапии. Ведение пациентов с БП предполагает мультидисциплинарный подход с обязательным участием неврологов (особенно, нервно-мышечных специалистов), генетиков, кардиологов, пульмонологов, гастроэнтерологов, физиотерапевтов и врачей других специальностей, имеющих опыт в лечении этого редкого заболевания – при наличии симптомов поражения органов-мишеней как минимум необходима консультация профильного врача-специалиста

3.1 Патогенетическое лечение

- **Рекомендовано** проведение ферментной заместительной терапии (ФЗТ) пациентам с установленным диагнозом БППН с целью замедления прогрессирования болезни, улучшения состояния костно-мышечной системы и стабилизации состояния дыхательной системы, повышения выживаемости и удлинения периода их жизни до наступления необходимости в вентиляции легких и кресле-коляске [15,17,28,29].

Уровень достоверности доказательств – 2 (уровень убедительности рекомендаций В).

- **Рекомендовано** проведение ферментной заместительной терапии (ФЗТ) пациентам с установленным диагнозом МБП с целью замедления прогрессирования болезни, улучшения состояния костно-мышечной системы и стабилизации состояния дыхательной системы, повышения выживаемости и удлинения периода их жизни [15,17, 29, 30].

Уровень достоверности доказательств – 3 (уровень убедительности рекомендаций В).

Комментарии: Единственным препаратом для патогенетической ФЗТ болезни Помпе является алглюкозидаза альфа, препарат зарегистрирован в Российской Федерации. Препарат алглюкозидаза альфа (Код АТХ:А16АВ07), рекомбинантный фермент, синтезируемый клеточной линией, полученной из яичников китайских хомячков. Алглюкозидаза альфа восполняет активность лизосомальной КАГ, что приводит к стабилизации или восстановлению функции сердечной и скелетных мышц (включая дыхательные мышцы). Препарат хорошо переносится, не имеет выраженных побочных эффектов. Показан для долговременной ФЗТ у пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Помпе всех возрастов.

На данный момент эффективность и безопасность алглюкозидазы альфа оценена в клинических исследованиях как у детей, так и у взрослых пациентов. Законченные и опубликованные исследования по лечению БП были проведены с участием более 500 пациентов. Безопасность и хорошая переносимость терапии алглюкозидазой альфа подтверждена более чем 10 годами клинического опыта у более чем 1 800 пациентов

Препарат выпускается во флаконах, количество лиофилизата в которых эквивалентно 50 мг активного вещества. Вводится в/в капельно в дозировке 20 мг/кг веса пациента. Раннее начало терапии очень важно, так как позволяет добиться наиболее лучших клинических исходов. Доказано, что применение ФЗТ при младенческой форме болезни уменьшает риск смерти на 99%, а риск смерти или необходимости в инвазивной вентиляции легких – на 92% [30].

Своевременное назначение терапии алглюкозидазой альфа вызывает обратное развитие кардиомиопатии у пациентов с младенческой формой БП, улучшает показатели мышечной силы, двигательной активности и стабилизирует состояние дыхательной системы у детей и взрослых пациентов. Терапия алглюкозидазой альфа пациентов с поздней формой болезни замедляет прогрессирование болезни, улучшая состояние костно-мышечной системы и стабилизируя состояние дыхательной системы, повышает выживаемость пациентов и удлиняет период их жизни до наступления необходимости в вентиляции легких и кресле-коляске. Препарат вводится в/в капельно в дозировке 20 мг/кг веса, раз в две недели. В литературе имеются единичные описания другого режима дозирования (введения более высокой дозы фермента и более часто для пациентов с ранними формами заболевания). Однако, поскольку исследования не проводились уровень доказательности введения высокой дозы может быть расценен как экспертное мнение.

- **Рекомендовано** при начале ФЗТ у пациентов с БП проведение первых 3х инфузий в стационаре, поскольку возможно возникновение реакций на введение препарата. Необходимо проведение мониторинга витальных функций (ЧСС, АД, сатурация) во время проведения инфузии [15,29,30].

Уровень достоверности доказательств – 5 (уровень убедительности рекомендаций С).

Комментарии: Введение ФЗТ проводится регулярно при наличии показаний в случае осложненного течения болезни - в условиях круглосуточного стационара, в стабильном состоянии – в стационаре дневного пребывания или амбулаторно 1 раз в 2 недели. Необходимо учитывать следующие особенности проведения ФЗТ при МБП: Не кормить ребенка за 3-4 часа до проведения инфузии (предупреждение аспирации, возможное проведение реанимационных мероприятий); Разведение препарата в минимальном объеме; Введение препарата при первых инфузиях должно проводиться в центральный венозный катетер или - при введении в периферический венозный катетер необходимо иметь два доступа, в дальнейшем рекомендуется установка инфузионной порт-системы; Инфузии с ограниченной скоростью (повышение на 0,5-1мл/ч каждые 30-60 мин), учитывая высокий риск декомпенсации сердечной недостаточности на фоне гиперволемии;

3.2 Симптоматическое лечение

По симптоматической терапии БП нет рандомизированных контролируемых исследований. Все приведенные ниже рекомендации отражают экспертное мнение специалистов из разных стран. Препараты, улучшающие метаболизм миокарда, препараты для лечения сердечной

недостаточности, антиаритмические препараты назначают в соответствии с клиническими рекомендациями, разработанными для соответствующей патологии. [3,15,29,30].

- **Рекомендуется** для всех пациентов с БП вакцинация по индивидуальному графику, которая включает в себя помимо вакцин, включенных в национальный календарь прививок, сезонную вакцину от гриппа, пневмококковую вакцину [15].

Уровень достоверности доказательств – 5 (уровень убедительности рекомендаций С).

Комментарии: *Диагноз БП не является противопоказанием для проведения прививок.*

- **Рекомендуется** для всех пациентов с БП с целью минимизации риска респираторных осложнений и дыхательной недостаточности лечение любых инфекций дыхательных путей надо начинать в максимально ранние сроки и максимально агрессивно [15,31].

Уровень достоверности доказательств – 5 (уровень убедительности рекомендаций С).

- **Рекомендуется** назначение пациентам с БП препаратов витамина D, кальция, бифосфонатов по тем схемам, рекомендованным для общей популяции для предотвращения развития остеопороза [15,17,27,31].

Уровень достоверности доказательств – 5 (уровень убедительности рекомендаций С).

Комментарии: *Снижение минеральной плотности костей является частой находкой у пациентов с БП и по данным последних исследований достигает уровня 67% случаев [32]. Остеопения и остеопороз обнаруживаются как при МБП, так и у детей и взрослых с БППН. Неустойчивость при ходьбе, сложность поддержания равновесия в результате мышечной слабости, в сочетании с остеопорозом угрожает развитием переломов костей и позвоночника. Все пациенты с БППН, независимо от степени обездвиженности (например, нуждающиеся в кресле-каталке) должны быть обучены всем мерам предосторожности для профилактики падения и переломов в быту.*

- **Рекомендуется** пациентам с БП консультации следующих специалистов: врачом-неврологом (если не проводилось последние 3 месяца для детей до 1 года и не реже 1 раза в год для пациентов старше 1 года) или чаще при наличии показаний [15,17,27].

Уровень убедительности доказательств С (уровень достоверности рекомендации – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с БП консультации следующих специалистов не реже 1 раза в 3 месяца или чаще при наличии показаний: врачом-педиатром/терапевтом (если не проводилась последние 3 месяца) [15,17,27].

Уровень убедительности доказательств С (уровень достоверности рекомендации – 5)

3.3 Иное лечение

- **Рекомендуется** пациентам с БП включение в рацион специализированных высококалорийных и высокобелковых смесей для поддержания мышечной массы, антирефлюксных смесей в целях профилактики аспирации [15].

Уровень достоверности доказательств – 5 (уровень убедительности рекомендаций С).

- **Рекомендуется** пациентам с БП при появлении сложностей с глотанием зондовое кормление, или совмещение перорального и зондового питания при сохранении адекватного глотания и отсутствии поперхивания [15].

Уровень достоверности доказательств – 5 (уровень убедительности рекомендаций С).

- **Рекомендуется** пациентам с БП назодуоденальное зондовое кормление при сохранении рефлюкса и высоком риске аспирации [15].

Уровень достоверности доказательств – 5 (уровень убедительности рекомендаций С).

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

В зависимости от ведущих клинических симптомов пациентам с БП может быть назначены различные реабилитационные программы.

- Оральная стимуляция, сосание соски, гимнастика должны проводиться всем пациентам для поддержания нормального развития навыков глотания и устной речи.

- При проведении реабилитационных мероприятий избегать чрезмерных (максимальных) нагрузок. Регулярно: физиотерапевтические процедуры, массаж, ЛФК, логопедия, респираторная терапия (дыхательная гимнастика), обучение самообслуживанию и использованию вспомогательных приспособлений (зависит от возраста ребенка). По показаниям - занятия с логопедом, сурдологом.

- Неинвазивная кислородная поддержка (создание положительного давления) - при развитии гипоксемии, обструктивном синдроме.

- Обучение родителей использованию небулайзера, отсоса.

Большое значение имеет правильный образ жизни с адекватным распределением нагрузок, занятий лечебной физкультурой под контролем информированного инструктора.

. Следует настойчиво рекомендовать пациенту с нарушением походки и равновесия пользоваться вспомогательными предметами - тростью, ходунками, а при необходимости использовать механические средства передвижения (кресло-каталку и пр.).

- **Рекомендовано** проведение следующих реабилитационных мероприятий пациентам с БП: физиотерапевтические процедуры, массаж, ЛФК, логопедия, респираторная терапия (дыхательная гимнастика), обучение самообслуживанию и использованию вспомогательных приспособлений (зависит от возраста ребенка). [15,17,27,31].

Уровень достоверности доказательств – 5 (уровень убедительности рекомендаций С).

Комментарии: *Пациентам с БП необходима поддержка максимального уровня функций скелетно-мышечного аппарата для предотвращения и минимизации вторичных осложнений (развитие контрактур, мышечных атрофий, компенсаторной деформации скелета, остеопении, остеопороза). При проведении реабилитационных мероприятий избегать чрезмерных (максимальных) нагрузок. По показаниям целесообразны занятия с логопедом, врачом-оториноларингологом (сурдологом).*

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- **Рекомендуется** консультация врача-генетика после установления диагноза БП пациенту или его официальным представителям, с целью разъяснений генетического риска, обсуждения возможностей пренатальной и преимплантационной диагностики. [15,33,34].

Уровень достоверности доказательств – 5 (уровень убедительности рекомендаций С).

Комментарий: *Семьям с больными БП детьми рекомендуется медико-генетическое консультирование с целью определения генетического риска. Как и при других аутосомно-рецессивных заболеваниях, при БП для каждой беременности риск рождения ребенка составляет 25%. В семьях, где есть больной БП ребенок, возможно проведение пренатальной и преимплантационной диагностики. Для этого родителям необходимо обратиться в специализированные диагностические лаборатории и медицинские центры.*

Пренатальная диагностика проводится молекулярно-генетическими или биохимическими методами, путем исследования ДНК, выделенной из биоптата ворсин хориона на 9-11 неделе беременности и/или клеток амниотической жидкости, плодной крови на 20-22 неделе беременности.

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для плановой госпитализации:

- Проведение диагностики и лечения, требующие круглосуточного медицинского наблюдения.
- состояние, требующее активного лечения и круглосуточного медицинского наблюдения (нарастающая дыхательная недостаточность, нарушения ритма сердца);
- состояние, требующее проведения высокотехнологичных методов лечения
- отсутствие возможности обеспечения ФЗТ в амбулаторных и стационарозамещающих условиях;
- необходимость проведения различных видов экспертиз или обследования в медицинской организации при невозможности проведения их в амбулаторных условиях, требующих динамического наблюдения (в том числе оформление заключения федерального консилиума).

Показания для экстренной госпитализации:

Острые заболевания, обострения хронических болезней, отравления и травмы, состояния, требующие интенсивной терапии и перевода в реанимационные отделения или отделения интенсивной терапии, а также круглосуточного медицинского наблюдения и проведения специальных видов обследования и лечения.

Показания к выписке пациента из стационара:

- отсутствие угрозы жизни пациента;
- отсутствие угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения;
- стабилизация состояния и основных клинико-лабораторных показателей патологического процесса по основному заболеванию;
- отсутствие необходимости в постоянном врачебном и круглосуточном медицинском наблюдении по основному заболеванию;
- необходимости перевода пациента в другую медицинскую организацию или учреждение социального обеспечения

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Ранняя диагностика БП и назначение ФЗТ позволяет улучшить прогноз и замедлить прогрессирование заболевания. В некоторых странах рассматривается вопрос о включении БП в программы массового скрининга новорожденных [13,30].

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнено определение активности КАГ с целью подтверждения диагноза БП в лейкоцитах периферической крови или пятнах высушенной крови и/или молекулярно-генетическое исследование (выявление мутаций в гене GAA) (при постановке диагноза)	Да/нет
2.	Выполнен биохимический анализ крови с определением уровня сывороточной креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) (на момент постановки диагноза и если не проводилось в предшествующие 6 месяцев)	Да/нет
3.	Выполнен общий (клинический) анализ крови (если не проводилось в предшествующие 2 месяца)	Да/нет
4.	проводился ли контроль натрийуретического пептида (NT-proBNP) не позднее 3 месяцев от момента постановки диагноза (пациентам до 1 года) или не позднее 6 месяцев после первого года жизни	Да/нет
5.	Выполнена электрокардиография и эхокардиография (если не проводилось предшествующие 6 месяцев) и каждые 7-14 дней в первые 12-24 недели при назначении ФЗТ	Да/нет
6.	Выполнено определение размеров и структуры печени по данным ультразвукового исследования брюшной полости (если не проводилось последние 6 месяцев)	Да/нет
7.	Выполнено обследования минеральной плотности костей с применением денситометрии (если не проводилось в последние 12 месяцев)	Да/нет
8.	Выполнено аудиологическое обследование (тональная аудиометрия) (если не проводилось в последние 3 года)	Да/нет
9.	Выполнена рентгенография органов грудной клетки (если не проводилась последние 12 месяцев)	Да/нет
10.	Выполнена оценка функции внешнего дыхания (если не проводилось в последние 12 месяцев)	Да/нет
11.	Выполнена кардиореспираторного мониторинга (если не проводилась последние 12 месяцев)	Да/нет
12.	Выполнена пульс-оксиметрия, капнография, (если не проводилась последние 6 месяцев)	Да/нет
13.	Выполнено определение стимуляционной и игольчатой ЭНМГ на момент постановки диагноза	Да/нет
14.	Выполнена консультация врачом-генетиком при установлении диагноза	Да/нет
15.	Выполнена консультация врачом-кардиологом при наличии патологии сердечно-сосудистой системы	Да/нет
16.	Выполнена консультация врачом-отоларингологом (при наличии патологии со стороны ЛОР-органов и/или верхних дыхательных путей)	Да/нет
17.	Выполнена консультация врачом-неврологом (если не проводилось последние 3 месяца для детей до 1 года и не реже 1 раза в год для пациентов старше 1 года)	Да/нет
18.	Выполнена консультация врачом-пульмонологом (при наличии патологии со стороны дыхательной системы)	Да/нет
19.	Выполнена консультация врачом-педиатром/терапевтом (если не проводилась последние 3 месяца)	Да/нет
20.	Назначена ферментная заместительная терапия (ФЗТ) пациентам с установленным диагнозом БППН	Да/нет
21.	Назначена ферментная заместительная терапия (ФЗТ) пациентам с установленным диагнозом МБП	Да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения
22.	Назначены препараты витамина D, кальция, бифосфонатов у пациентов со снижением плотности костной ткани	Да/нет
23.	Выполнен 6-тиминутный тест с ходьбой (если не проводился последние 6 мес.)	Да/нет
24.	Проведен анализ качества жизни пациентов согласно оценке Опросник SF-36 (если не проводился последние 6 мес.)	Да/нет

Список литературы

1. Hirschhorn R., Reuser A. Glycogen storage disease Type II: acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency// In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D (eds) The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th edn. McGraw-Hill, New York.2001. P.3389–3420.
2. <http://www.hgmd.cf.ac.uk>
3. [Hagemans M., Winkel, Hop W. et al. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration// Neurology. 2005. V.64. P.2139-41.](#)
4. [Muller-Felber W., Horvath R., Gempel K. et al. Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients// Neuromuscul Disord. 2007. V.17. P.698-706.](#)
5. [Wokke J.H., Escolar D.M., Pestronk A. et al. Clinical features of late-onset Pompe disease: a prospective cohort study//Muscle Nerve. 2008.V.38. №4. P.1236–45.](#)
6. [Barba-Romero M.A., Barrot E., Bautista-Lorite J. et al. Clinical guidelines for late-onset Pompe disease// Rev Neurol. 2012. V.54. №8. P.497-507.](#)
7. [Meikle P.J., Hopwood J.J., Clague A.E., Carey W.F. Prevalence of lysosomal storage disorders// JAMA. 1999. V.281. №3. P.249–54.](#)
8. [Ausems M.G., Verbiest J., Hermans M.P. et al. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counseling// Eur J Hum Genet. 1999. V.7. №6. P.713-6.](#)
9. [Mechtler T.P., Stary S. et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria// Lancet. 2012. V.379. №9813.P.335-41.](#)
10. [Chiang S.C., Hwu W.L., Lee N.C., Hsu L.W., Chien Y.H. Algorithm for Pompe disease newborn screening: results from the Taiwan screening program// Mol Genet Metab. 2012. V.106. P.281–6.](#)
11. [Zhao Y., Wang Z., Lu J. et al. Characteristics of Pompe disease in China: a report from the Pompe registry// Orphanet J Rare Dis. 2019.V. 14. №78. doi:10.1186/s13023-019-1054-60.](#)
12. [van den Hout H.M. P., Hop W. et al. The Natural Course of Infantile Pompe’s Disease: 20 Original Cases Compared With 133 Cases// Literature Pediatrics. 2003. V.112 . №2. 332-40.](#)
13. [Chien Y., Lee N., Thurberg B. et al. Pompe disease in infants: Improving the prognosis by newborn screening and early treatment// Pediatrics. 2009. V.124. P.e1116–e1125.](#)
14. [Котлукова Н.П., Михайлова С.В. и др. Младенческая форма болезни Помпе: клиника, диагностика и лечение// Нервно-мышечные болезни. 2012. №4. С. 66-74.](#)
15. [Kishnani P., Steiner R.D., Bali D. et al. Pompe disease diagnosis and management guideline// Genetics in Medicine. 2006. V. 8. № 5. P. 267 – 88.](#)
16. [Van Der Beek N.A., De Vries J.M., Hagemans M.L. et al. Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study// Orphanet J Rare Dis. 2012.V. 7. P.88.](#)
17. [Cupler E.J., Berger K.I., Leshner R.T. et al. Consensus treatment recommendations for late onset Pompe disease// Muscle Nerve. 2012. V.45. №3. P.319–33.](#)
18. [Клюшников С.А., Загоровская Т.Б. и др. Клинический случай болезни Помпе с поздним началом// Нервные болезни. 2015. №2. С. 38 – 43.](#)
19. [Курбатов С.А., Никитин С.С., Захарова Е.Ю. Болезнь Помпе с поздним началом с фенотипом поясно-конечностной миодистрофии// Нервно-мышечные болезни. 2015. №3 С.](#)

20. [Никитин С.С., Ковальчук М.О. и др. Болезнь Помпе с поздним началом: первое клиническое описание в России// Нервно-мышечные болезни. 2014. №1. С. 62 – 8.](#)
21. [Никитин С.С. Бессимптомная гиперкреатинкиназемия в клинике нервно-мышечных болезней// Неврологический журнал. 2015. Т.20. №5. С. 26 – 33.](#)
22. [Никитин С.С., Курбатов С.А., Бределев В.А., Ковальчук М.О. Настораживающие признаки и симптомы в ранней диагностике болезни Помпе с поздним началом: клиника превыше всего // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2015. №12. С.19 – 24.](#)
23. [Desnuelle С. Поздняя форма болезни Помпе: диагностические и терапевтические подходы// Нервно-мышечные болезни.2012. №3. С. 20-33.](#)
24. [Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: Report from an international consensus meeting Molecular Genetics and Metabolism 93 \(2008\) 275–281.](#)
25. [Panagopoulou V., Deftereos S., Kossyvakis C. NTproBNP: an important biomarker in cardiac diseases// Curr Top Med Chem. 2013. V.13. №2. P.82-94.](#)
26. [Ермоленко В. С., Сильнова И. В., Басаргина Е. Н. Динамика содержания в крови п-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида \(NT-proBNP\) при гипертрофической кардиомиопатии у детей //Российский педиатрический журнал. 2016. Т. 19. №. 2.](#)
27. [Bembi B., Cerini E., Danesino C. et al. Management and treatment of glycogenosis type II// Neurology. 2008. V.71. P.12 – 36.](#)
28. [Schoser 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. V.264. P. 621-30.](#)
29. [Toscano A., Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review// J Neurol. 2013. V. 260. №4. P.951–9.](#)
30. [Kishnani P., Corzo D., Leslie N. et al. Early treatment with alglucosidase alfa prolongs long term survival of infants with Pompe disease// Pediatr Res. 2009. V.66. №3. P. 329-35.](#)
31. [Llerena J.C., Horovitz D.M., Nagahashi Marie S.K. et al. The Brazilian Consensus on the Management of Pompe Disease// The Journal of pediatrics. V. 155. № 4.Suppl. 2. P.47 – 56.](#)
32. [Byrne B.J., Kishnani P.S., Case L.E. et al. Pompe disease: Design, methodology, and early findings from the Pompe Registry// Molecular Genetics and Metabolism. 2011. V.103. P. 1-11.](#)
33. [Taglia A., Picillo E., D'Ambrosio P., Cecio M.R., Viggiano E., Politano L. Genetic counseling in Pompe disease// Acta Myol. 2011. V.30. №3. P.179–81.](#)
34. [Skirton H., Cordier C., Ingvaldstad C., Taris N., Benjamin C. The role of the genetic counsellor: a systematic review of research evidence// Eur J Hum Genet. 2015. V.23. №4. P.452–8.](#)
35. [Güngör D, Kruijshaar ME, Plug I, et al. Quality of life and participation in daily life of adults with Pompe disease receiving enzyme replacement therapy: 10 years of international follow-up. J Inherit Metab Dis. 2016;39\(2\):253–260.](#)

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Куцев Сергей Иванович** - чл.-корр РАНН, д.м.н., директор ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова ", Президент Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).
2. **Никитин Сергей Сергеевич** - д.м.н., профессор, председатель «Общества специалистов по нервно-мышечным заболеваниям».
3. **Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна**- академик РАН, профессор, д.м.н., Председатель Исполкома Союза педиатров России.
4. **Баранов Александр Александрович**- академик РАН, профессор, д.м.н., Почетный Председатель Исполкома Союза педиатров России. Награды: Орден Трудового Красного Знамени, Орден Почета, Орден «За заслуги перед Отечеством» IV степени, Орден «За заслуги перед Отечеством» III степени.
5. **Вашакмадзе Нато Джумберовна**- д.м.н., кафедра факультетской педиатрии ПФ ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова, Институт педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, член Союза педиатров России.
6. **Артемьева Светлана Брониславовна** -д.м.н., заведующая психоневрологическим отделением № 2 Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.
7. **Архипова Елена Николаевна** - к.м.н., ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева.
8. **Басаргина Елена Николаевна** -д.м.н., заведующая отделением кардиологии, главный научный сотрудник ФГАУ "Научный центр здоровья детей" МЗ РФ, член Союза педиатров России.
9. **Захарова Екатерина Юрьевна** -д.м.н., заведующая лабораторией наследственных болезней обмена ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова", член Российского общества медицинских генетиков, член европейского общества по изучению наследственных болезней обмена веществ (SSIEM).
10. **Клюшников Сергей Анатольевич**- д.м.н., в.н.с., врач-невролог 5 неврологического отделения ФГБНУ НЦН, член Российского обществ неврологов и медицинских генетиков, Movement Disorder Society, European Huntington's Disease Network (Euro-HD Network). Ведущий специалист по болезни Гентингтона исследовательского центра REGISTRY Euro-HD Network (на базе НЦН). Председатель российской Ассоциации по борьбе с болезнью Гентингтона.
11. **Котлукова Наталья Павловна**-д.м.н., врач-консультант, детский кардиолог ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗ г. Москвы», профессор кафедры госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.
12. **Ларионова Валентина Ильинична**- д.м.н., ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", член Российского общества медицинских генетиков.

13. **Михайлова Светлана Витальевна** -д.м.н., заведующая отделением ФГБУ «Российская Детская Клиническая Больница» МЗ РФ.
14. **Семячкина Алла Николаевна**- д.м.н., г.н.с. отделения клинической генетики ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России», член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Настоящие рекомендации предназначены для применения медицинскими организациями и учреждениями федеральных, территориальных и муниципальных органов управления здравоохранением, систем обязательного и добровольного медицинского страхования, другими медицинскими организациями различных организационно-правовых форм деятельности, направленной на оказание медицинской помощи.

Настоящие рекомендации устанавливают виды, объем и индикаторы качества медицинской помощи пациентам при БП и были рассмотрены в рамках III Всероссийский научно-практический конгресса с международным участием «Орфанные болезни» (31.05.2018 - 02.06.2018) и на XXI Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» 15-17 февраля 2019 г.

Клинические рекомендации созданы на основании систематического обзора литературы 1992-2019 гг. Medline (Pubmed version), Embase (Dialog version) и Cochrane Library databases, с использованием созданных протоколов (Bembi B., Cerini E., Danesino C. et al. Management and treatment of glycogenosis type II. *Neurology* 71(Suppl 2) December 2, 2008. 12 – 36, Barba-Romero M.A., Barrot E., Bautista-Lorite J. et al. Clinical guidelines for late-onset Pompe disease. *Rev Neurol* 2012; 54 (8): 497-507, Cupler E., Berger K., Leshner R. et al. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe Disease. *Muscle and Nerve*. 2012. 319-333.) современных международных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и ведению пациентов с метаболическими болезнями.

Болезнь Помпе относится к редким наследственным заболеваниям, что исключает возможность проведения больших когортных и рандомизированных контролируемых исследований и для создания протоколов диагностики и терапии используются лишь тематические исследования экспертов, опубликованные в последние два десятилетия.

Оценка качества доказательств и силы рекомендаций применения медицинских технологий проводилась в соответствии с унифицированной шкалой, приведенной в таблицах 1-3.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи общей врачебной практики (семейные врачи);
2. Врачи- педиатры;
3. Врачи-терапевты;
4. Врачи-генетики;
5. Врачи-лабораторные генетики;
6. Врачи-кардиологи;
7. Врачи-детские кардиологи;
8. Врачи- неврологи;
9. Врачи- рентгенологи;
10. Врачи функциональной диагностики;

11. Врачи-оториноларингологи;
12. Медицинские психологи;
13. Студенты медицинских ВУЗов;
14. Обучающиеся в ординатуре и интернатуре.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

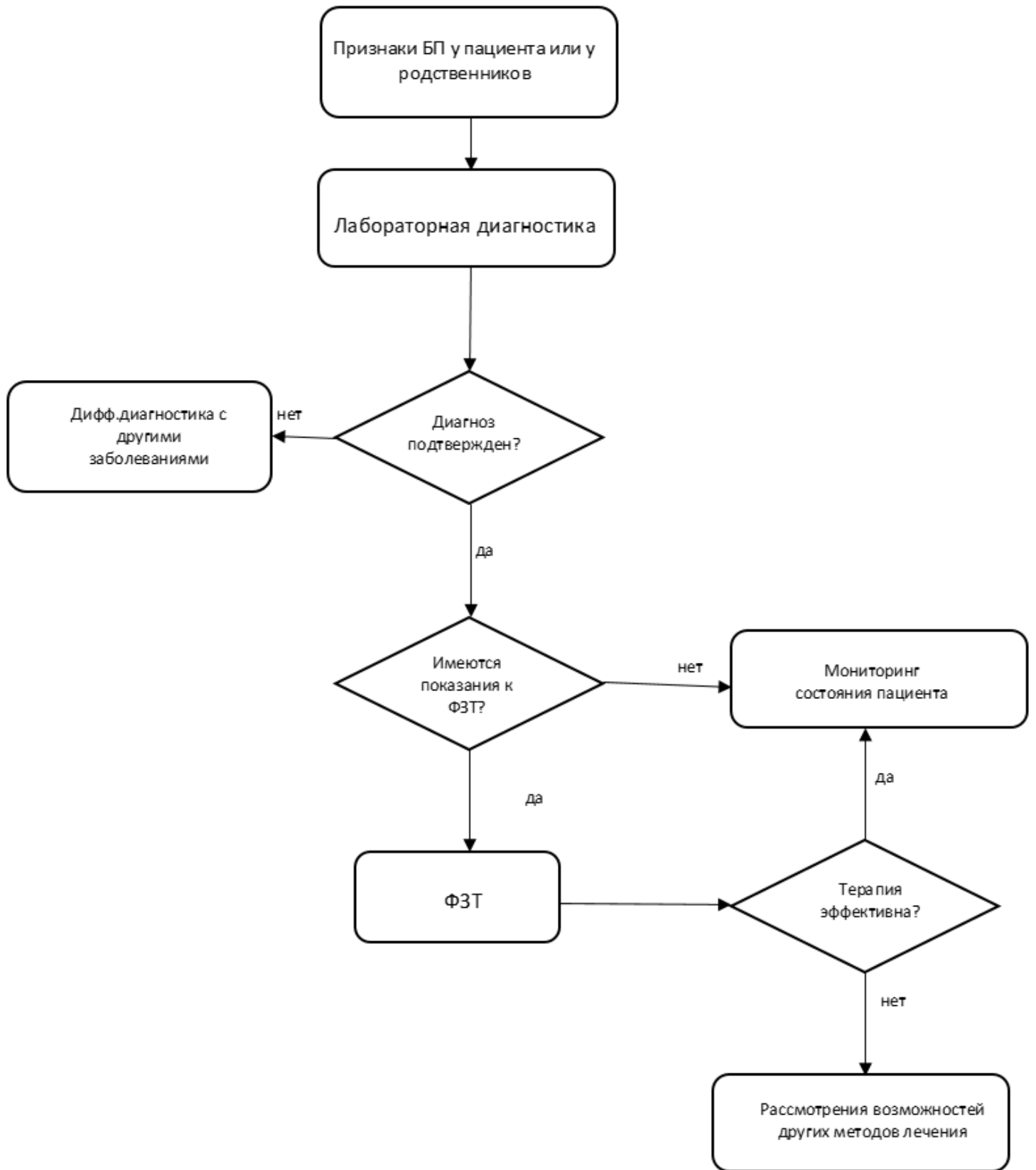
Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Приказ Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями" от 15 ноября 2012 г. N 917н).

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Болезнь Помпе

Болезнь Помпе это одна из 50 наследственных болезней, которые относятся к группе лизосомных болезней накопления. В лизосомах (органеллы клетки) происходит расщепление крупных молекул (макромолекул) таких как жиры, белки, гликозаминогликаны, гликоген. При разных болезнях нарушается определенная стадия расщепления этих макромолекул. Частота болезни Помпе (гликогеноза II-го типа) составляет примерно 1 случай на 140 000 (классическая инфантильная форма) и 1 на 60 000 для взрослой формы. Заболевание встречается практически во всех этнических группах.

Болезнь Помпе редкое наследственное заболевание, при котором в организме не хватает определенного фермента - альфа глюкозидазы (синоним кислая мальтаза). В результате мутации в гене GAA, который кодирует этот фермент, в клетках накапливается особое вещество-гликоген. Это происходит в мышцах и в сердце. Если не начать лечение, то мышечная ткань изменяет структуру и не может выполнять свою функцию. Болезнь Помпе относится к прогрессирующим нервно- мышечным заболеваниям. С течением времени симптомы болезни нарастают, присоединяется поражение новых групп мышц. Многие пациенты перестают самостоятельно ходить и становятся зависимыми от аппаратов искусственной вентиляции легких, поскольку происходит поражение мышц ответственных за дыхание. Известно несколько различных по тяжести и возрасту начала форм заболевания- ранняя (младенческая), поздняя младенческая (детская) и взрослая. Они отличаются симптомами и скоростью прогрессирования. Болезнь Помпе проявляется в виде мышечной слабости, атрофии мышц при всех формах заболевания. Для младенческой формы также характерно поражение мышцы сердца. Размеры сердца значительно увеличиваются, может быстро развиваться сердечная недостаточность.

Детям иногда сложно говорить, так как страдают все группы мышцы, речь становится невнятной, смазанной. Мышечная слабость может проявляться в неуклюжести, пациенты спотыкаются, им трудно подниматься по лестнице. Походка взрослых пациентов с болезнью Помпе - своеобразная, они стараются компенсировать дефект за счёт переноса центра тяжести. Чем меньше пациент двигается, тем больше вероятность развития искривлений позвоночника и появления контрактур.

Наследование

Наследуется болезнь Помпе по аутосомно- рецессивному типу. Больной БП ребенок наследует по одному измененному гену (гена с мутацией в своей последовательности) от каждого из родителей. В семьях где родители являются носителями болезни Помпе риск рождения больного БП ребенка составляет 25% на каждую беременность. Поэтому если в семье родился больной БП ребенок это не означает что все дети будут больны. Есть шанс родить здорового ребенка.

Как устанавливают диагноз

Врачи на основании клинических симптомов могут заподозрить болезнь. Затем проводятся лабораторные тесты и инструментальное исследование. Практически у всех больных БП в биохимическом анализе крови повышена активность ферментов креатинфосфокиназы, Алат, Асат. При проведении электронейромиографии определяют первично мышечной характер нарушения. Но эти симптомы могут встречаться и при других наследственных формах мышечных дистрофий. Для точного подтверждения диагноза необходимо определение активности альфа глюкозидазы в крови. Во многих случаях также рекомендуется проведения ДНК диагностики если активность фермента была снижена.

Лечение

Для лечения БП разработана специальная ферментная заместительная терапия. Смысл терапии заключается в том, что пациенту каждые две недели внутривенно вводят недостающий фермент. Препарат для ферментной заместительной терапии называется Алглюкозидаза альфа. В самой процедуре внутривенного введения фермента нет ничего сложного и страшного. Про определенном навыке это можно проводить в любой больнице.

Эффект терапии во многом зависит от того, когда было начато лечение. Если процесс в мышечной ткани дошел до определенной стадии восстановить утраченную функцию мышце невозможно.

Медико-генетическая консультация

Семьям очень важно посетить врача генетика. У врача генетика можно узнать риск рождения больного БП ребенка в данной семье, пройти обследование родственникам если это необходимо. Обсудить пренатальную и преимплантационную диагностику.

Пренатальная диагностика проводится на 9-11 неделях беременности. В материале, который называется ворсины хориона (то из чего в последующем формируется плацента), определяют активность фермента и проводят тестирование для выявления мутаций в гене *GAA*. На основании проведенного анализа делают вывод болен плод или здоров. Современные технологии позволяют проводить и преимплантационную диагностику. Оплодотворение проводится в пробирке, затем отбирают только те оплодотворенные эмбрионы на стадии нескольких бластомеров, в которых нет семейной мутации и их имплантируют в организм матери. При данной процедуре есть свои риски, которые может разъяснить врач генетик.

Болезнь Помпе не входит в перечень орфанных заболеваний, лечение которых проводится за счёт средств региональных бюджетов, однако, пациенты имеют возможность лечиться в России.

Помощь семье

Не забывайте: от семьи зависит успех лечения не в меньшей степени, чем от врача. Нужно соблюдать рекомендации, ни при каких условиях не терять надежду. И даже если вы не победите болезнь полностью, изменить жизнь к лучшему, сделать родного вам человека счастливым в ваших силах.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Основные симптомы МБП

Клинический симптом	Частота
Синдром «вялого ребенка», быстрое прогрессирование мышечной слабости, аксиальная гипотония, снижение моторной активности, слабость мимических мышц, арефлексия в поздней стадии заболевания, икроножные мышцы плотные при пальпации	до 96%
Кардиомегалия, кардиомиопатия и/или сердечная недостаточность	до 95%
Гепатомегалия	до 82%
Макроглоссия	до 62%
Трудности при вскармливании и низкая прибавка в весе	до 50%
Частые респираторные инфекции, респираторный дистресс и снижение дыхательной функции	30-40%
Повышение уровня креатинкиназы	100%
Быстрое и неуклонное прогрессирование заболевания	100%

Приложение Г2. Основные клинические симптомы БППН

Признак	Частота
Прогрессирующая мышечная слабость с преимущественным поражением проксимальных отделов, снижение моторной активности, слабость в ногах больше, чем в руках, гипертрофия икроножных мышц, вовлечение параспинальных мышц (у детей постарше), гипотония, снижение сухожильных рефлексов, положительные приемы Говерса, миопатическая походка	30-90%
Нарушения дыхания, частые респираторные инфекции, дыхательная недостаточность, диспноэ при физической нагрузке, обструктивное апноэ во время сна, ортопноэ	25-40%
Повышение уровня креатинкиназы	100%
Умеренная гепатомегалия	до 16%
Кардиомегалия, кардиомиопатия (менее выраженная, чем при дебюте до 1 года жизни)	0-12%
Макроглоссия	до 4%
Сонливость, утомляемость	до 8%
Лордоз, кифоз и/или сколиоз	9-25%
Нормальное психоречевое развитие, сохраннный интеллект	96%

Приложение Г3. Выполнение двигательных тестов при БПН

Предъявляемое задание	Выполняет без труда	Выполняет с трудом	Не может выполнить
Поднять руки над головой	55 %	29 %	16 %
Принять вертикальное положение из положения наклонившись вперед	14 %	45 %	41 %
Встать с низкого стула	12 %	53 %	35 %
Встать без помощи рук из положения лежа на спине	8 %	37 %	55 %
Подпрыгнуть на месте	6 %	29 %	65 %
Ходьба вверх/вниз по лестнице	2 %	57 %	41 %
Поднять ноги в положении лежа	2 %	43 %	55 %
Подняться с корточек	2 %	22 %	76 %

Приложение Г4. Основные заболевания для дифференциального диагноза БПН

Тип нарушения	Диагноз	Основные схожие симптомы
Мышечные дистрофии	Поясно-конечностная мышечная дистрофия Дистрофинопатии (миодистрофия Дюшенна, Беккера) Миофибрилярная миопатия Миотоническая дистрофия 2 типа Плечелопаточно-лицевая миодистрофия Болезнь Данона Х-сцепленная миопатия Лицелопаточноконечностная мышечная дистрофия	Прогрессирующая слабость мышц поясов нижних конечностей, крыловидные лопатки, крампи, повышение КК
Воспалительная миопатия	Полиммиозит Миозит с включениями	Постепенно развивающаяся слабость мышц, повышение КК
Врожденные миопатии	Немалиновая миопатия Болезнь центрального стержня и мультистержневая миопатии Центронуклеарная миопатия Миопатия с гиалиновыми тельцами Прочие врожденные миопатии	Мышечная слабость, гипотония при нормальном или умеренно повышенном уровне КК, наличии скелетных нарушений
Метаболические миопатии	Гликогенозы IIIa, IV V и VII типов Митохондриальные миопатии Жировые миопатии	Гипотония, гепатомегалия у детей, слабость мышц, утомляемость, слабость мышц, снижение устойчивости к нагрузкам, повышение КК
Болезни мотонейрона	Спинальные мышечные атрофии, тип I и III Бульбоспинальная амиотрофия (болезнь Кеннеди) Боковой амиотрофический склероз	Слабость мышц, нарушение дыхания, атрофия мышц, возможно повышение КК
Болезни нервно-мышечной передачи	Миастения гравис Врожденные миастенические синдромы Синдром Ламберта-Итона	Нарушения дыхания, слабость мышц, утомляемость
Асимптомное повышение КК	Вторичная миопатия, включая лекарственную	Повышение КК

Приложение Г5. Мониторинг пациента с БП

* Анализ крови должен включать: АСТ, АЛТ, ЛДГ, КК (МВ-фракция), альбумин сыворотки,

	Все пациенты	Возраст <5 лет			Возраст
	На момент начала ФЭТ	Каждые 3 мес	Каждые 6 мес	Каждые 12 мес	Каждые 6 мес
Клинический статус пациента	x		x		x
Рост, вес, окружность головы у детей	x	x	x		
АД, температура тела	x				
Анализ крови*	x		x		
Анализ мочи **	x		x		
Рентгенография органов грудной клетки	x		x		
ЭКГ	x		x		
ЭхоКГ	x		x		
Аудиометрия	x			x	
Оценка остроты зрения	x			x	
Оценка когнитивного статуса	x			x	
Денситометрия				x	
Оценка линейного роста				x	
Оценка ФВД			x		
Оценка моторного статуса по шкалам и тесту 6MWT***	x		x		x
Оценка качества жизни					
Опросник SF-36	x				

протромбиновое время, частичное тромбопластиновое время, общий билирубин, сывороточный креатинин.

** Анализ мочи должен включать: креатинин мочи, белок, СКФ

*** Используемые шкалы:

Шкала Альберта моторного развития младенцев (AIMS) (Приложение Г 6)

Сила мышц по шкале комитета медицинских исследований (Приложение Г 7)

Для мониторинга состояния пациентов, находящихся на патогенетической терапии, рекомендовано их наблюдение не реже одного раза в год в специализированных центрах, в которых может быть оказан объем медицинской помощи в соответствии с данными клиническими рекомендациями.

Приложение Г6. Шкала Альберта моторного развития младенцев

Название на русском языке: Шкала Альберта моторного развития младенцев

Оригинальное название (если есть): Alberta Infant Motor Scale (AIMS)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Piper MC, Pinnell LE, Darrah J, Maguire T, Byrne PJ. Construction and validation of the Alberta Infant Motor Scale (AIMS). Can J Public Health. 1992;83:S46-50.

Тип (подчеркнуть):

шкала оценки

индекс

вопросник

другое

Назначение: моторная шкала для младенцев Альберты (AIMS), шкала наблюдательной оценки, была разработана для измерения общего двигательного созревания у детей от рождения до самостоятельной ходьбы.

Содержание (шаблон): Основываясь на литературе, 58 навыков были сгенерированы и распределены по четырем позициям: лежа, лежа, сидя и стоя. Каждому из навыков присваивается определенный балл

Ключ (интерпретация): баллы суммируются и проводится общая оценка моторного развития и отклонение/соответствие нормальному развитию в перцентилях

Шкала Альберта моторного развития младенцев

число/месяц/год

Фамилия, имя _____ Дата исследования: ____/____/____

Идентификационный номер _____ Дата рождения:

_____/_____/_____

Исследователь _____ Хронологический возраст: ____/____/____






Место проведения исследования _____ Скорректированный возраст: ____/____/____

	Предшествующие засчитанные пункты	Пункты, засчитанные в «окне»	Балл по шкале
Положение на животе			
Положение на спине			
Посадка			
Вставание			

Общий балл: _____ перцентиль: _____

Примечания/рекомендации:

ШКАЛА ОЦЕНКИ МОТОРНОГО РАЗВИТИЯ У МЛАДЕНЦЕВ

№ исследования		
Положение на животе		Положение лежа на животе (1) Физиологическая флексия. Поворачивает голову для отведения, носа от поверхности.
		Положение лежа на животе (2) Симметрично поднимает голову под углом 45°. Не способен удерживать голову на одной линии с туловищем.
		Положение на животе с опорой Локти находятся позади плеч. Без поддержки поднимает голову под углом 45°.
		Опора на предплечья (1) Поднимает и удерживает голову под углом более 45°. Локти на одной линии с плечами. Грудная клетка размещается по центру.
		Подвижность в положении на животе Поднимает голову под углом до 90°. Неконтролируемые попытки переноса веса.



Положение на спине



Положение лежа на спине (1)

Физиологическая флексия. Поворот головы; подносит рот к руке. Беспорядочные движения руками и ногами.



Положение лежа на спине (2)

Поворот головы к средней линии. Необязательный асимметричный шейный тонический рефлекс (АШТР).



Положение лежа на спине (3)

Голова на одной линии с туловищем. Двигает руками, но не способен поднести руки к средней линии.



Положение лежа на спине (4)

Активность сгибателей шеи с подтягиванием подбородка. Подносит руки к средней линии.



Поднесение рук к коленям

Подтягивание подбородка. Достает руками до коленей. Активность брюшных мышц.

Посадка



Посадка с поддержкой

Поднимает и кратковременно удерживает голову на одной линии с туловищем.



Посадка с опорой на руки

Удерживает голову на одной линии с туловищем. Кратковременно опирается на руки.



Подтягивание в сидячее положение

Подтягивает подбородок; голова на одной линии с туловищем или впереди.

Вставание







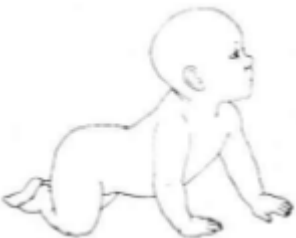

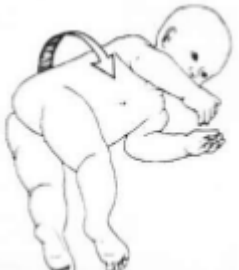
Опора на ноги с поддержкой (1)

Возможно попеременное сгибание в тазобедренном и коленном суставах.



Опора на ноги с поддержкой (2)

Голова на одной линии с туловищем. Бедрa находятся позади плеч. Разнообразные движения ногами.



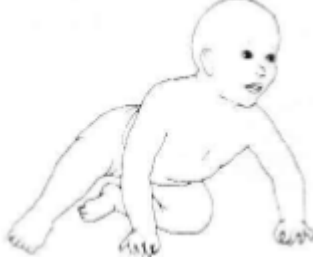






<p>Опора на вытянутые руки</p>	<p>Перекатывание из положения на животе в положение на спине без поворота</p>	<p>Плавание</p>
		
<p>Руки вытянуты. Подтягивание подбородка с подъемом грудной клетки. Боковой перенос веса.</p>	<p>Движение инициируется головой. Туловище движется как одно целое.</p>	<p>Паттерн активности разгибателей.</p>
<p>Попытка дотянуться до предмета из упора на предплечья</p>	<p>Переворот</p>	<p>Перекатывание из положения на животе в положение на спине с поворотом</p>
		
<p>Активный перенос веса с одной стороны. Контролируемая попытка дотянуться до предмета свободной рукой.</p>	<p>Перевороты. Движения рук и ног. Боковая флексия туловища.</p>	<p>Поворот туловища</p>
<p>Положение на четвереньках (1)</p>	<p>Поднесение рук к ступням</p>	<p>Перекатывание из положения на спине в положение на животе без поворота</p>
		




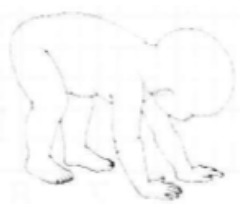





Ноги согнуты, отведены и повернуты кнаружи. Поясничный лордоз. Удерживает положение.





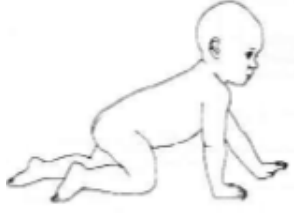

Способен удерживать ноги в среднем положении. Присутствует подвижность в тазовом отделе.

Боковое выпрямление головы. Туловище движется как одно целое.

<p>Перекачивание из положения на спине в положение на животе с поворотом</p>	<p>Активное вытягивание</p>	<p>Посадка без поддержки</p>
		
<p>Поворот туловища.</p>	<p>Вытягивается, отталкиваясь ногами.</p>	<p>Приведение лопаток и разгибание плеч. Не способен удержать положение.</p>
<p>Посадка с опорой на руки</p>	<p>Посадка без поддержки без опоры на руки</p>	<p>Перенос веса в положении сидя без поддержки</p>
		
<p>Вытягивание грудного отдела позвоночника. Движения головы, независимые от туловища; опирается на вытянутые руки.</p>	<p>Не может оставаться один в сидячем положении неограниченное время.</p>	<p>Перенос веса вперед, назад или в стороны. Не может оставаться один в сидячем положении.</p>
<p>Посадка без опоры на руки (1)</p>	<p>Попытка дотянуться до предмета с поворотом в положении сидя</p>	<p>Вставание с поддержкой (3)</p>
		
<p>Руки не прижаты к телу. Способен играть с игрушкой. Может оставаться один в сидячем положении.</p>	<p>Сидит самостоятельно. Тянется к игрушке с поворотом туловища.</p>	<p>Бедрa находятся на линии плеч. Активный контроль туловища. Разнообразные движения ногами.</p>

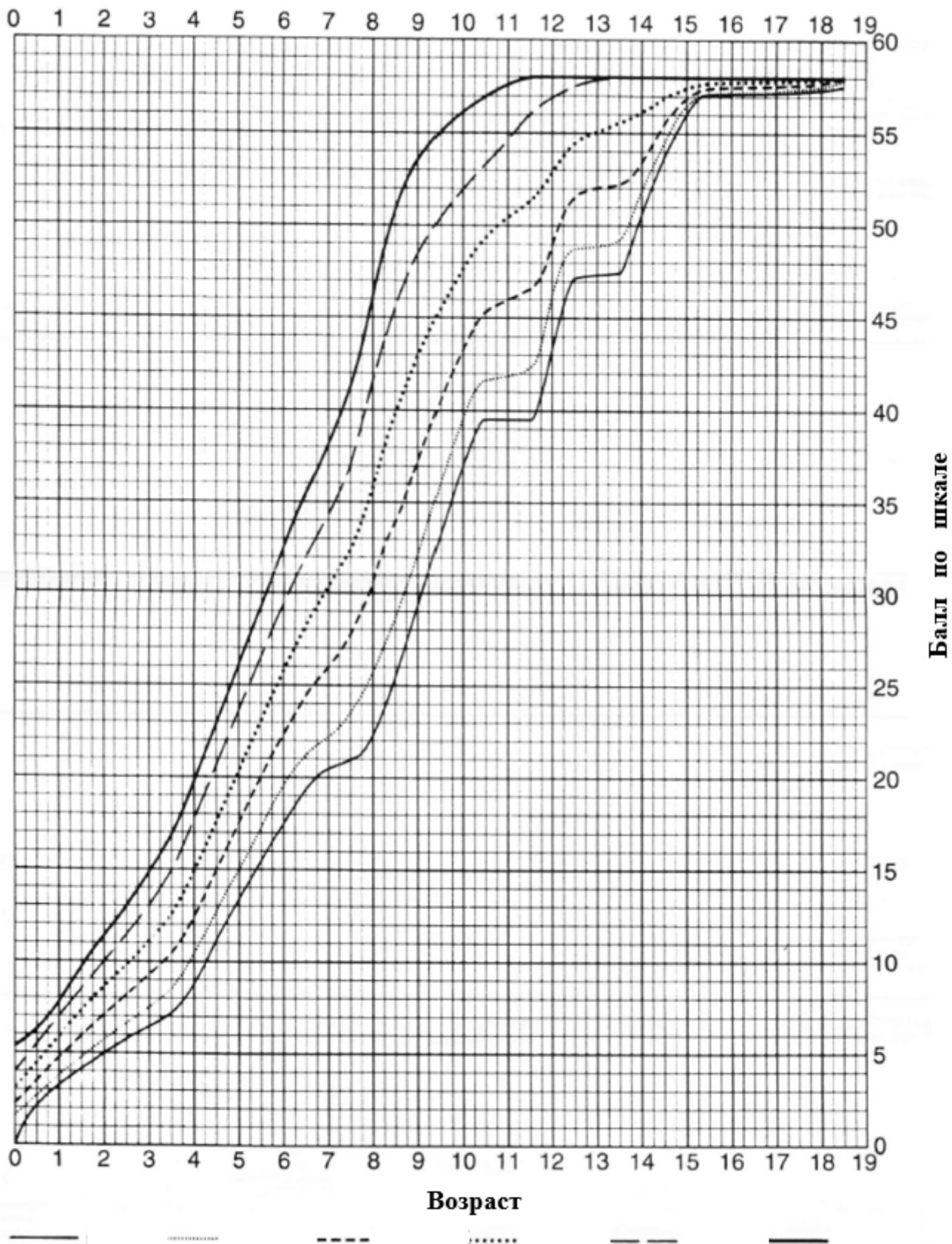
<p>Положение лежа на боку с опорой</p>	<p>Реципрокное ползание</p>	<p>Перемещение из положения на четвереньках в положение сидя или полусидя</p>	
			
<p>Разобшенность ног. Неподвижность плеч. Поворот в пределах оси тела.</p>	<p>Реципрокные движения рук и ног с поворотом туловища.</p>	<p>Перемещается в данное положение и из него. Может принимать сидячее положение.</p>	
<p>Реципрокное ползание на четвереньках (1)</p>	<p>Попытка дотянуться до предмета из упора на вытянутую руку</p>	<p>Положение на четвереньках (2)</p>	
			
<p>Ноги отведены и повернуты кнаружи. Поясничный лордоз; перенос веса с одной стороны на другую с боковой флексией туловища.</p>	<p>Тянется к предмету вытянутой рукой. Поворот туловища.</p>	<p>Бедра выровнены под тазом. Уплотнение поясничного отдела.</p>	
<p>Модифицированное положение на четвереньках</p>	<p>Перемещение из положения сидя в положение на животе</p>	<p>Перемещение из положения сидя на четвереньки</p>	
			
<p>Перемещается в данное положение. Возможно продвижение вперед.</p>	<p>Перемещается из положения сидя, чтобы лечь на живот. Подтягивается руками, ноги неактивны.</p>	<p>Активно поднимает таз, ягодицы и ненагруженную ногу, чтобы встать на четвереньки.</p>	
<p>Самостоятельное стояние</p>	<p>Первые шаги</p>	<p>Вставание из модифицированного положения на корточках</p>	

			
В течение короткого времени стоит самостоятельно. Уравновешивает реакции в ступнях.	Ходит самостоятельно; передвигается быстро мелкими шагами.	Перемещается из положения на корточках в положение стоя с контролируемой флексией и выпрямлением бедер и коленей.	
Вставание из опоры на четыре конечности	Самостоятельное хождение	Сидение на корточках	
			
Быстро отталкивается ладонями, чтобы встать.	Ходит самостоятельно.	Сохраняет положение, уравнивая реакции в ступнях и положение туловища.	
Посадка без опоры на руки (2)	Подтягивается для вставания с опорой	Подтягивается для вставания / стоит	
			
Положение ног варьирует. Младенец легко перемещается из одного положения в другое.	Отталкивается руками и выпрямляет колени.	Подтягивается, чтобы встать; переносит вес с одной стороны на другую	
Вставание с опорой с поворотом	Хождение с опорой без поворота	Положение на одном колене	0

			
Поворот туловища и таза.	Ходит с опорой в боковом направлении без поворота.	Может вставать или перемещаться в данное положение.	
Контролируемое опускание из положения стоя	Реципрокное ползание на четвереньках (2)	Хождение с опорой с поворотом	
			
Контролируемое опускание из положения стоя.	Плоский поясничный отдел. Двигается с поворотом туловища.	Ходит с опорой с поворотом.	

Оценка результатов обследования по шкале Альберта моторного развития ребенка

Величины перцентилей



Приложение Г7. Сила мышц по шкале комитета медицинских исследований

Название на русском языке: БП

Оригинальное название (если есть): RESEARCH COUNCIL SCALE

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): van der Ploeg, R.J.O., Oosterhuis, H.J.G.H. & Reuvekamp, J. Measuring muscle strength J Neurol (1984) 231: 200. <https://doi.org/10.1007/BF00313939>

Тип (подчеркнуть):

шкала оценки

индекс

вопросник

другое

Назначение: Данная шкала позволяет оценить:

- силу исследуемых мышц на момент осмотра по баллам;
- динамику вовлечения определенных мышц и целых мышечных групп;
- скорость прогрессирования миопатического процесса.

Содержание (шаблон): шкала представляет мышечную силу в баллах

Ключ (интерпретация): чем выше балл, тем выше сила мышц

Сила мышц по шкале британского комитета медицинских исследований

Балл	Определение силы
5	Нормальная сила
4	Способность поднимать конечность против небольшого сопротивления
3	Способность поднимать конечность, но не против сопротивления
2	Движения только в горизонтальной плоскости
1	Слабое сокращение мышц
0	Движения отсутствуют

Приложение Г8. 6MWT – тест 6-минутной ходьбы

Название на русском языке: тест 6-минутной ходьбы

Оригинальное название (если есть): The six minute walking test (6MWT)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Laboratories, A. T. S. C. o. P. S. f. C. P. F. (2002). "ATS statement: guidelines for the six-minute walk test." Am J Respir Crit Care Med 166(1): 111-117.

Тип (подчеркнуть):

шкала оценки

индекс

вопросник

другое

Назначение: определение выносливости пациентов с целью оценки эффективности терапии

Содержание (шаблон): В тесте оценивается дистанция в метрах, пройденная пациентом за 6 минут без вынужденных остановок.

Ключ (интерпретация): проводится сравнение с результатами теста, проведенного ранее (до начала терапии, на фоне терапии и тд)

6MWT – тест 6-минутной ходьбы (6 minutes walking test, 6MWT)

Следует помнить, что для данного теста имеются следующие абсолютные противопоказания: нестабильная стенокардия напряжения и инфаркт миокарда, давностью до 1 месяца. Относительными противопоказаниями являются: ЧСС выше 120/мин в покое, систолическое АД >180 мм.рт.ст. и диастолическое АД > 100 мм.рт.ст. Стабильная стенокардия не является абсолютным противопоказанием для проведения теста, однако его следует проводить с осторожностью, на фоне приема антиангинальных препаратов по показаниям.

Если пациент находится на постоянной кислородной поддержке, скорость подачи кислорода при проведении теста должна сохраняться в соответствии с предписанием врача, назначившего и контролирующего терапию.

Проведение теста необходимо немедленно прекратить в случае появления:

1. Боли в груди;
2. Непереносимой одышки;
3. Крампи в ногах;
4. Резкой неустойчивости и пошатывания при ходьбе;
5. Чрезмерного потоотделения;
6. Резкого изменения цвета кожных покровов (бледности).

6MWT проводится в помещении, хорошо знакомом пациенту, имеющем достаточно длинный коридор с твердым покрытием. Длина проходимого пути должна составлять не менее 30 метров с разметкой каждые 3 метра, а также точками поворотов/разворотов.

Пациент получает инструкцию о необходимости идти с максимально возможной скоростью (но не бежать) в течение 6 минут.

В тесте оценивается дистанция в метрах, пройденная пациентом за 6 минут без вынужденных остановок.

Приложение Г9. Опросник качества жизни SF-36

Название на русском языке: Опросник качества жизни SF-36

Оригинальное название (если есть): "SF-36 Health Status Survey"

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с

валидацией): Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide //The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass.-1993.

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить):

Назначение: SF-36 относится к неспецифическим опросникам для оценки качества жизни. Перевод на русский язык и апробация методики была проведена «Институтом клинико-фармакологических исследований».

Содержание (шаблон): 36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие.

Ключ (интерпретация): Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ

Опросник качества жизни SF-36

Данный опросник рассматривает Ваше отношение к Вашему здоровью на данный момент и в течение 4 последних недель. Мы хотели бы получить более полное представление о том, как Вы чувствуете себя, насколько хорошо Вы справляетесь с выполнением повседневных действий и что Вы думаете по поводу Вашего собственного здоровья.

В данном опроснике под словом «здоровье» подразумевается Ваше состояние здоровья в целом. Таким образом, данный термин касается не только аспектов, непосредственно связанных с болезнью Помпе, но и Вашего общего самочувствия.

Ответьте, пожалуйста, на все вопросы, выбирая только по одному ответу на каждый вопрос. Пожалуйста, выбирайте ответы, наилучшим образом соответствующие Вашим собственным ощущениям. Если Вы не уверены, какой ответ Вам следует выбрать, пожалуйста, выберите наиболее подходящий из возможных ответов. Например: для ответа на вопрос 3 Вы можете выбирать между «да, сильно ограничивает», «да, частично ограничивает» и «нет, совсем не ограничивает». Однако, Вы возможно совсем (больше) не можете выполнять некоторые действия. В подобных случаях Вам следует выбрать цифру в колонке «да, сильно ограничен».

1. Вы могли бы оценить свое общее состояние здоровья как:

1 = превосходное

2 = очень хорошее

3 = хорошее

4 = удовлетворительное

5 = плохое

2. По сравнению с Вашим общим состоянием здоровья год назад, как Вы оцениваете его на данный момент?

1 = на данный момент значительно лучше, чем год назад

2 = на данный момент в некоторой степени лучше (немного лучше), чем год назад

3 = практически такое же, как год назад

4 = на данный момент немного хуже, чем год назад

5 = на данный момент значительно хуже, чем год назад

3. Вопросы ниже касаются выполнения Вами привычных повседневных действий. Ограничивает ли Вас на данный момент Ваше здоровье в выполнении указанных действий? Если да, то насколько сильно?

	Да, сильно ограничивает	Да, частично ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
Действия, требующие высоких затрат энергии, такие как бег, подъем тяжелых предметов, занятия спортивными нагрузками			
Действия, требующие умеренных затрат энергии, такие как передвижение стола, толкание пылесоса, игра в боулинг или гольф			

Подъем или перенос пакетов с продуктами						
Подъем вверх на несколько этажей						
Подъем вверх на один этаж						
Нагибания, опускание на колени или наклоны вниз						
Прогулка пешком на расстояние больше 1,5 км						
Прогулка пешком на расстояние 500 - 800 метров						
Прогулка пешком на расстояние сто метров						

4. В течение последних 4 недель сталкивались ли Вы с какими-либо из следующих проблем в работе или повседневной деятельности в связи с Вашим физическим здоровьем?

a. Вы провели меньше времени за работой или другими делами	Да	Нет
b. Вы сделали меньше , чем хотели бы	Да	Нет
c. Вы не смогли выполнять работу или другие действия определенного рода	Да	Нет
d. Вы столкнулись с трудностями при выполнении работы или других действий (например, Вам пришлось затрачивать дополнительные усилия)	Да	Нет

5. В течение последних 4 недель сталкивались ли Вы с какими-либо из следующих проблем в работе или повседневной деятельности в связи с Вашим эмоциональным состоянием (например, в связи с депрессией или тревогой)?

a. Вы провели меньше времени за работой или другими делами	Да	Нет
b. Вы сделали меньше , чем хотели бы	Да	Нет
c. Вы не смогли выполнить работу или другие действия так же тщательно , как обычно	Да	Нет

6. В течение последних 4 недель в какой степени Ваше физическое здоровье или эмоциональное состояние затрудняло проведение Вами досуга с семьей, друзьями, соседями или другими группами?

1 = совсем нет

2 = незначительно

3 = умеренно

4 = значительно

5 = в высшей степени

**7. Насколько интенсивную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели?
(локализация боли не имеет значения)**

1 = вообще не испытывал

2 = очень легкую

3 = легкую

4 = умеренную

5 = сильную

6 = очень сильную

8. В течение последних 4 недель в какой степени боль затрудняла выполнение Вами привычной работы (в том числе работы вне помещения и домашних дел)?

(локализация боли не имеет значения)

1 = совсем нет

2 = незначительно

3 = умеренно

4 = значительно

5 = в высшей степени

9. Вопросы ниже касаются Вашего самочувствия и общего состояния за последние 4 недели. По каждому вопросу дайте один ответ, наилучшим образом отражающий Ваше самочувствие. Какую часть времени за последние 4 недели:

	Всегда	Почти всегда	Часто	Иногда	Редко	Никогда
а. Вы чувствовали себя полным жизни?						
б. Вы нервничали?						
в. Вы находились в таком унынии, что ничто не						

могло поднять Вам настроение?						
d. Вы чувствовали мир и покой?						
e. Вы были полны энергии?						
f. Вы чувствовали себя упавшим духом и подавленным?						
g. Вы чувствовали себя измотанным?						
h. Вы чувствовали себя счастливым человеком?						
i. Вы чувствовали себя уставшим?						

10. В течение последних 4 недель какую часть времени Ваше физическое здоровье или эмоциональное состояние затрудняло проведение Вами досуга (например, посещение друзей, родственников и т.д.)?

1 = всегда

2 = часто

3 = иногда

4 = редко

5 = никогда

11. Насколько **ВЕРНЫМ** или **НЕВЕРНЫМ** является для Вас каждое из утверждений ниже?

	Абсолютно верно	Скорее верно	Не знаю	Скорее неверно	Абсолютно неверно
a. Кажется, что я более склонен к заболеваниям, чем другие люди					
b. Я так же здоров, как другие знакомые мне люди					
c. Я ожидаю ухудшения своего здоровья					
d. Мое здоровье в превосходном состоянии					

Приложение Г10. Забор биоматериала для диагностики в пятнах крови

Кровь собирается на стандартную карточку-фильтр (№ 903), которая применяется для скрининга новорожденных в Российской Федерации или аналогичную для получения сухого пятна крови. Кровь может быть, как капиллярная (из пальца, пятки), так и венозная. Венозная кровь собирается в пробирку, аккуратно перемешивается и затем быстро с помощью пипетки наносится на фильтр по 25-50 мкл крови на каждую выделенную область. Необходимо хорошо пропитать выделенную область на фильтре (рис. 1). Предпочтительно собирать образцы после еды через 40 минут - 1 час. Возможно также осуществить забор крови и натощак.

На карточке-фильтре обязательно должны быть четко указаны ФИО, кем и откуда направлен пациент, дата рождения и телефон лечащего врача (рисунок 2). Образец сухого пятна крови вкладывается в чистый конверт, либо в чистый файл. Карточка-фильтр не должна соприкасаться с грязной поверхностью и с образцами других пациентов. Необходимо приложить к образцам информированные согласия пациента или его законных представителей на проведение лабораторных исследований



Рисунок 1. Образец правильного нанесения крови на карточку-фильтр

Фильтр
Рисунок 2. Образец карточки-фильтра

Алгоритм действий медицинского персонала при взятии образцов крови

- вымыть руки (гигиенический уровень), надеть перчатки;
- вымыть руки пациента (пятку ребенка, в случае, если кровь берется из пятки);
- протереть область прокалывания стерильной салфеткой, смоченной 70% спиртом, промокнуть сухой стерильной салфеткой; - проколоть стерильным одноразовым скарификатором;
- снять первую каплю крови стерильным сухим тампоном;
- мягко надавить для получения второй капли крови;
- приложить перпендикулярно тест-бланк к капле крови и пропитать его кровью насквозь;
- аналогичным образом нанести на тест-бланк 6-8 капель, вид пятен крови должен быть одинаковым с обеих сторон.

- высушить тест-бланк в горизонтальном положении на чистой обезжиренной поверхности не менее 4 ч без применения тепловой обработки и попадания прямых солнечных лучей;
- упаковать тест-бланки в чистый конверт таким образом, чтобы пятна крови не соприкасались.

Особенности при инфузионной терапии

Некоторые пациенты могут получать инфузионную терапию, переливание компонентов крови, что может оказать влияние на результаты тестов. Например, при переливании плазмы крови могут быть получены ложно-отрицательные результаты, так как определяемые ферменты находятся в плазме и в клетках крови. Рекомендуется осуществить забор крови для ферментной и ДНК-диагностики не ранее чем через 6-7 дней после переливания плазмы крови и через 7-10 дней после переливания компонентов крови

Не допускается забор крови

- сразу после проведения пациенту инфузионной терапии;
- сразу после заменного переливания крови.

Хранение и транспортировка биоматериала

Образцы высушенных пятен крови можно хранить в обычной камере холодильника при +40С до отправки. Срок хранения до момента отправки не должен превышать 7 дней. Если хранить дольше и при более высокой температуре, то активность фермента даже в норме может снижаться, что приведет к ложно-положительным результатам.