



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Клинические рекомендации

Болезнь Помпе

МКБ 10: **E74.0**

Год утверждения (частота пересмотра): **2017 (пересмотр каждые 3 года)**

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Союз педиатров России**
- **Российское общество медицинских генетиков**

**Утверждены
Союзом педиатров России
Российским обществом медицинских
генетиков**

Согласованы
Научным советом Министерства
Здравоохранения Российской Федерации
— _____ 201_ г.

Оглавление

Ключевые слова	3
Список сокращений	4
Термины и определения	5
1. Краткая информация.....	6
1.1 Определение	6
1.3 Эпидемиология	8
1.4 Кодирование по МКБ-10.....	8
1.5 Классификация.....	8
2. Диагностика.....	9
2.1 Жалобы и анамнез	9
2.2 Физикальное обследование.....	10
2.3 Лабораторная диагностика	14
2.4 Инструментальная диагностика	16
2.5 Дифференциальная диагностика.....	17
3. Лечение	19
3.1 Консервативное лечение	19
3.2 Хирургическое лечение.....	22
4. Реабилитация.....	22
5. Профилактика и диспансерное наблюдение	22
5.1 Профилактика	22
5.2 Мониторинг состояния пациентов с болезнью Помпе (см. Приложение Г2).....	23
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/синдрома.....	25
6.1 Исходы и прогноз	25
7. Критерии оценки качества медицинской помощи.....	26
Список литературы	27
Приложение А1. Состав рабочей группы	29
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	31
Приложение А3. Связанные документы	34
Приложение Б1. Алгоритм ведения пациента с болезнью Помпе	35
Приложение В. Информация для пациентов.....	36
Приложение Г1. Алгоритм диагностики болезни Помпе	37
Приложение Г3. Шкала Альберта моторного развития младенцев.	38
Приложение Г4. Сила мышц по шкале комитета медицинских исследований.	46
Приложение Г5. Правила проведения теста 6-минутной ходьбы (6MWT).....	47
Приложение Г6. Расшифровка примечаний.....	48

Ключевые слова

- Алглюкозидаза альфа;
- Альфа-глюкозидаза;
- Болезнь Помпе;
- Болезнь Помпе с поздним началом;
- Гипертрофическая кардиомиопатия;
- Гликогеноз II типа;
- Кардиомегалия;
- Кислая альфа-глюкозидаза;
- Кислая мальтаза;
- Креатинфосфокиназа;
- Лизосомные болезни накопления;
- Метаболический дефект;
- Миопатия;
- Младенческая форма болезни Помпе;
- Нарушение подвижности в суставах, обусловленное асептическим некрозом;
- Органомегалия;
- Орфанные заболевания;
- Патологические переломы;
- Поясно-конечностная мышечная дистрофия;
- Рекомбинантная α -глюкозидаза;
- Ферментная заместительная терапия

Список сокращений

DBS – dry blood spot (сухое пятно крови)

NT-proBNP – N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (мозговой натрийуретический гормон (N-концевой (аминотермальный) пропептид))

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АСТ — аспаратаминотрансфераза

БП — болезнь Помпе

БППН – болезнь Помпе с поздним началом

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КАГ - Кислая альфа-глюкозидаза

КТ – компьютерная томография

КФК - креатинфосфокиназа

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МБП – младенческая форма болезни Помпе

МРТ — магниторезонансная томография

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ТМС – тандемная масс-спектрометрия

УЗИ — ультразвуковое исследование

ФВД - функция внешнего дыхания

ФЗТ — ферментная заместительная терапия

ЭКГ – электрокардиография

ЭНМГ - электронейромиография

ЭхоКГ - эхокардиография

ЦНС – центральная нервная система

Термины и определения

Лизосомные болезни накопления – группа редких генетических заболеваний, вызванных нарушением функции лизосомальных ферментов и внутриклеточным накоплением субстрата, что в дальнейшем приводит к разрешению клеток и тканей.

Ферментная заместительная терапия – способ медикаментозного лечения, направленный на восполнение генетически обусловленного дефицита фермента в организме пациента путем введения искусственно-синтезированного фермента.

Сухие пятна крови (dry blood spot, DBS) – в рамках данных рекомендаций биологический материал, полученный путем нанесения капли крови на специально подготовленную фильтровальную бумагу, с целью дальнейшего исследования активности фермента альфа-L-идуронидазы.

Масс-спектрометрия - метод исследования вещества, основанный на определении отношения массы к заряду ионов, образующихся при ионизации представляющих интерес компонентов пробы. При тандемной масс-спектрометрии используются масс-спектрометры с двумя анализаторами.

Электронейромиография - метод электрической записи мышечной активности, которая помогает в диагностике нервно-мышечных заболеваний, влияющих на периферические нервы.

1. Краткая информация

1.1 Определение

Болезнь Помпе (БП), также широко известная как гликогеноз II типа, относится к редким мультисистемным наследственным болезням накопления, связанным с дефицитом фермента кислой мальтазы (кислой альфа-глюкозидазы) 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.

1.2 Этиология и патогенез

Этиология

Генетический дефект при БП проявляется недостаточностью фермента кислой альфа-глюкозидазы (КАГ), который относится к группе лизосомальных гидролаз. Ген *GAA*, кодирующий КАГ, локализован на длинном плече 17 хромосомы (17q25.2-q25.3), состоит из 20 экзонов и имеет размер 20 Кб. Сегодня идентифицировано более 350 мутаций гена и их число постоянно растет [4]. Хотя некоторые мутации гена *GAA* встречаются преимущественно в определенной этнической группе (Табл. 1), для большинства популяций отсутствуют так называемые founder-мутации, составляющие сколько-нибудь значимую долю всех мутаций популяции и потому целесообразные для прицельного выявления.

Таблица 1. Наиболее распространенные в некоторых популяциях мутации при БП [2,3,19]

Генотип	Этническая группа
'IVS1-13T>G (с.-32-13T>G)	Европеоиды
Asp645Glu (с.1935C>A)	Тайвань
Arg854X (с.2560C>T)	Афро-Карибский регион
del525T (с.525delT)	Голландия
del exon 18	Голландия

Мутации гена *GAA* приводят к снижению или полному отсутствию активности КАГ. Заболевание моногенное, наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Патофизиология

Мутации в двух копиях гена *GAA*, кодирующего лизосомальный фермент *GAA*, отвечающий за деградацию гликогена в лизосомах, приводят к разной степени дефицита фермента. Младенческая форма БП (МБП) развивается при значительном снижении или полном отсутствии активности КАГ, болезнь Помпе с поздним началом (БППН) – при менее

выраженном дефиците активности КАГ, обусловленном «мягкими» мутациями гена *GAA* [2,4,5]. Больше всего гликоген накапливается в скелетных мышцах и печени. 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).

Метаболизм гликогена происходит путём последовательного отщепления остатков глюкозы в виде глюкозо-1-фосфата. Гликозидная связь расщепляется с использованием неорганического фосфата и фермента гликогенфосфорилазы:

Гликогенфосфорилаза расщепляет только α -1,4-гликозидные связи. Поэтапное отщепление остатков глюкозы прекращается, когда до точки ветвления остаётся 4 мономера (реакция 1).

Реакция 2 заключается в переносе трех оставшихся до точки ветвления глюкозных остатка на нередуцирующий конец соседней цепи при участии олигосахаридтрансферазы, удлиняя её и таким образом создавая условия для действия фосфорилазы.

Реакция 3 происходит при участии фермента КАГ, что приводит к гидролитическому отщеплению глюкозного остатка в виде свободной глюкозы. В результате отщепления свободной глюкозы неразветвленный участок гликогена может вновь атаковаться фосфорилазой. Отсутствие или значимый дефицит КАГ приводит к массивному накоплению гликогена в лизосоме и ее перерастяжению, вплоть до разрушения.

При болезни Помпе, 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 [5,11]. 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 [4,6,15]. На далеко зашедших стадиях БППН снижение слуха, нарушение мочеиспускания и дефекации, а также случайно выявляемые внутримозговые сосудистые мальформации чаще всего являются проявлениями основного генетического дефекта [15].

Вторичные факторы могут влиять на клиническое течение БП у пациентов с одинаковыми генетическими мутациями, что соответствует слабой корреляции между генотипом и

фенотипом. Несмотря на разнообразие клинической картины, БП характеризуется неуклонно прогрессирующим течением с разными вариантами прогрессирования.

1.3 Эпидемиология

Точная распространенность 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 [12]. Например, в южном Китае и на Тайване частота классической младенческой (инфантильной) формы БП составляет 1:40.000-50.000, являясь самым частым гликогенозом [12]. При рассмотрении данных по Тайваню отдельно, частота заболеваемости составила 1:33.134. По результатам скрининга новорожденных по сухому пятну крови (СПК) в Австрии частота БП составила 1:8.684[31]. В Голландии частота гликогеноза II типа у младенцев составляет 1:138.000, а формы БП с поздним началом - 1:57.000 [29,30]. Сегодня считается, что суммарная частота БП составляет 1:40000 [4,14].

1.4 Кодирование по МКБ-10

E74.0 - Болезни накопления гликогена

Сердечный гликогеноз

Болезнь:

- Андерсена
- Кори
- Форбса
- Герса
- Мак-Ардла
- **Помпе**
- Таури
- Гирке

Недостаточность фосфоорилазы печени

1.5 Классификация

Сегодня, с учетом единого патогенеза гликогеноза II типа, выделяют только два варианта БП в зависимости от времени манифеста симптомов [2-10]:

- Младенческая болезнь Помпе (МБП), манифестирующая в период новорожденности или младенческом возрасте. МБП характеризуется тяжелым прогрессирующим течением и быстрым развитием полиорганной патологии - мышечной гипотонии, слабости и сердечной недостаточности в результате гипертрофической кардиомиопатии, дыхательной недостаточности на фоне слабости диафрагмы и межреберных мышц, нарушений питания (трудности при вскармливании) из-за слабости лицевой мускулатуры и увеличения языка, увеличения печени. Смерть при

МБП без своевременного лечения чаще всего наступает на первом году жизни от сердечно-дыхательной недостаточности.

- Болезнь Помпе с поздним началом (БППН). 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.

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

При МБП мать часто жалуется на то, что ребенок:

- стал плохо брать грудь и отстаёт в весе, плохо глотает, быстро устает при сосании
- малоактивен, отстаёт в развитии, раздражителен, повышена потливость
- не держит голову, не может сам переворачиваться, не может сесть
- часто болеет респираторными инфекциями
- всегда держит рот приоткрытым, язык увеличен
- имеет частое дыхание
- часто бывают запоры, иногда рвота
- имеет сниженный слух

При БППН часто имеют место следующие жалобы:

- прогрессирующая мышечная слабость (особенно мышцы поясов конечностей и проксимальные отделы мышц конечностей).

Комментарии: Слабость мышц является основной жалобой у взрослых пациентов БППН. Слабость мышц конечностей является основной жалобой пациентов с БППН, обнаруживаемой в 93% случаев [6,11,14]. 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 больного, прогрессирующее снижение мышечной силы отмечено больше для ног, чем для рук. В среднем, сила мышц ног падает на 7,1%, а рук - на 4%[7,9]. 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.

- изменение походки (иногда по типу утиной), быстрое уставание при ходьбе
- невозможность сесть, встать из положения лежа без помощи рук
- повышенная утомляемость, непереносимость физических нагрузок, головная боль
- одышка, затруднение дыхания, чувство неполного вдоха
- увеличение языка
- слабые или умеренные хронические боли в мышцах

Комментарии: 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 бежали, 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 [6-9,17,23,26-29].

Особенности сбора семейного анамнеза при подозрении на БП.

Следует выяснить:

- имели ли место быть ранние смерти в семье
- гибель детей в раннем детском возрасте
- наличие необычных мышечных проявлений, миопатии у родственников
- наблюдалась ли задержки физического развития в детском возрасте у родственников;
- имелось ли у пациента повышение КФК в анамнезе

2.2 Физикальное обследование

Особенности физикального обследования при МБП

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. Дальнейший осмотр выявляет плотность мышц, обнаруживаются признаки дыхательной и сердечной недостаточности: бледность кожи, центральный и акроцианоз, гипергидроз, стонущее учащенное 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). 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 рефлексы в дебюте могут быть сохранены, но по мере прогрессирования заболевания угасают. В табл. 2 представлены основные симптомы МПБ.

Таблица 2. Основные симптомы МБП по данным литературы [2,3,5,10,11,13,18,24]

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 (перкуссия) и признаки сердечной недостаточности	до 95%
Гепатомегалия (перкуссия, пальпация)	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%
Быстрое и неуклонное прогрессирование заболевания	100%

Достаточно часто к описанным выше изменениям присоединяются неспецифические нарушения в виде общего недомогания, раздражительности ребенка, повышенной потливости, рвоты и запоров. Редким, ностораживающим признаком полиорганной патологии является снижение слуха. В результате нарушения резорбции спинномозговой жидкости развивается гидроцефалия.

Особенности физикального обследования при БППН

При осмотре пациента крайне важно выделитьстораживающие симптомы БППН:

- 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
- Утренняя головная боль, тахикардия, дневная сонливость, необычная утомляемость

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

Таблица 3. Выполнение двигательных тестов при БППН [11]

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 %

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, органомегалия. Наблюдается задержка формирования двигательных навыков.

Вовлечение в патологический процесс сердечной мышцы варьируемо, чаще развивается дыхательная недостаточность в результате слабости диафрагмы и межреберных мышц.

При осмотре пациента с БППН с дебютом в детском возрасте отмечены следующие основные симптомы (табл. 4), представленность которых может уменьшаться с возрастом ребенка, за исключением поражения скелетной и дыхательной мускулатуры.

Таблица 4. Основные клинические симптомы детской формы БППН по данным литературы [2,4,6-8,15,19].

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%
Умеренная гепатомегалия (пальпация, перкуссия)	до 16%
Кардиомегалия (перкуссия)	0-12%
Макроглоссия	до 4%
Сонливость, утомляемость	до 8%
Лордоз, кифоз и/или сколиоз	9-25%
Нормальное психоречевое развитие, сохраненный интеллект	96%

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). Мышцы 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. При поздней форме (БППН), в отличие от младенческой (МБП) кардиомиопатия встречается значительно реже и практически никогда заболевание не проявляется патологией со стороны сердца.

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.

2.3 Лабораторная диагностика

- Рекомендуется проведение биохимического анализа крови с определением уровня сывороточной КФК, АЛТ, АСТ, ЛДГ [3,6,9,14].

Уровень убедительности рекомендации – 1 (уровень достоверности доказательств С).

Комментарии: *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 ($\rho = -0,53, p < 0,001$)[14]. Учитывая отложение гликогена в печени, умеренное повышение уровня печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ЛДГ) также является закономерным для БП.*

- Рекомендуется определение активности КАГ (кислой мальтазы) в пятнах крови, высушенной на фильтровальной бумаге, лейкоцитах периферической крови. [3,6,9,14,16].

Уровень убедительности рекомендации – 1 (уровень достоверности доказательств В).

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 сухом пятне крови является оптимальным скрининговым тестом, «золотым стандартом», позволяющим малоинвазивно, быстро и точно определить дефицит активности фермента [14,16].*

- Рекомендуется определение уровня натрийуретического пептида (NT-proBNP) – для МБП [11,14,15, 33].

Уровень убедительности рекомендации – 1 (уровень достоверности доказательств 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.*

- Рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования: выявление мутаций в гене GAA методом секвенирования кодирующих и прилегающих интронных областей [3,9,14,16].

Уровень убедительности рекомендации – 1 (уровень достоверности доказательств В).

Комментарий: *Подобно многим генетическим заболеваниям, БП диагностируется молекулярно-генетическим анализом гена GAA, кодирующего КАГ. Большинство больных 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. В этом случае используется специализированное программное*

обеспечение, которое позволяет предсказывать вероятность того, что данное генетическое изменение влияет на функцию белка и, соответственно, может приводить к развитию БП. Мутации гена GAA, приводящие к развитию БП, могут быть выявлены при исследованиях методами секвенирования нового поколения (NGS). В этом случае рекомендуется убедиться в полученном результате, проведя направленный молекулярно-генетический анализ методом традиционного секвенирования по Сэнгеру. 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. Однако, поскольку в гене GAA описано большое число уникальных мутаций, а также полиморфных вариантов, могут возникнуть трудности в интерпретации впервые выявленных изменений нуклеотидной последовательности.

- Рекомендовано гистологическое, либо иммуногистохимическое исследование мышечного биоптата – только при невозможности определения активности КАГ или проведения молекулярно-генетического тестирования [32].

Уровень убедительности рекомендации – 2 (уровень достоверности доказательств С).

Комментарий: Гистологическое исследование мышечного биоптата с диагностической целью проводится все меньше с каждым годом. Это снижение, в первую очередь, связано с повышением использования определения активности фермента и ДНК-диагностики. На сегодняшний день нет необходимости проводить биопсию мышечной ткани для диагностики БП в случае возможности определения активности КАГ или проведения молекулярно-генетической диагностики.

2.4 Инструментальная диагностика

- Рекомендовано проведение стимуляционной и игольчатой ЭМГ [3,4,6,9,14]

Уровень убедительности рекомендации – 1 (уровень достоверности доказательств С).

Комментарий: данные методы позволяют дифференцировать болезнь Помпе от заболеваний, связанных нарушением функции двигательных волокон периферических и нервно-мышечной передачи.

- Рекомендовано проведение рентгенографии органов грудной клетки [3,4,6,9,14].

Уровень убедительности рекомендации – 1 (уровень достоверности доказательств С).

Комментарии: Рентгенологическое исследование грудной клетки выявляет кардиомегалию. Кроме того, для классической МБП характерно развитие ателектазов легких у младенцев, в основном, - в нижней доле левого легкого.

- Рекомендовано проведение УЗИ брюшной полости [3,4,6,9,14].

Уровень убедительности рекомендации – 1 (уровень достоверности доказательств С).

Комментарии: зачастую у пациентов с болезнью Помпе может выявляться умеренная органомегалия, в частности, гепатомегалия.

- Рекомендовано проведение ЭКГ, Холтеровского мониторирования ЭКГ и ЭхоКГ [3,4,6,9,14].

Уровень убедительности рекомендации – 1 (уровень достоверности доказательств С).

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

- Рекомендовано исследование функции внешнего дыхания (ФВД) методом спирометрии (кривая поток-объем). [3,4,6,9,14].

Уровень убедительности рекомендации – 1 (уровень достоверности доказательств С).

Комментарий: Существует рекомендация проведения данного исследования в положении сидя и лежа с последующим сравнением показателя форсированного жизненного объема легких (ФЖЕЛ). Снижение ФЖЕЛ при исследовании спирометрии в положении лежа по сравнению со стандартным положением $\geq 10\%$ может свидетельствовать в пользу диагноза болезни Помпе. Также спирометрия используется для динамического контроля функции внешнего дыхания при ведении пациентов.

- Рекомендовано проведение пульсоксиметрии, капнографии и полисомнографии [3,4,6,9,14].

Уровень убедительности рекомендации – 1 (уровень достоверности доказательств С).

Комментарий: Данные методы позволяют определить степень выраженности дыхательной недостаточности.

2.5 Дифференциальная диагностика

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 БПНП представлен в табл. 5.

Таблица 5. Основные заболевания для дифференциального диагноза БПНП

Тип нарушения	Диагноз	Основные схожие симптомы
Мышечные дистрофии	Поясно-конечностная мышечная дистрофия Дистрофинопатии (миодистрофия Дюшенна, Беккера) Миофибриллярная 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 КФК
Воспалительная миопатия	Полимиозит Миозит с включениями	Постепенно развивающаяся слабость мышц, повышение КФК
Врожденные миопатии	Немиелиновая 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 КФК, 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 КФК

Болезни мотонейрона	Спинальные мышечные атрофии, тип I и III Бульбоспинальная амиотрофия (болезнь Кеннеди) Боковой амиотрофический склероз	Слабость мышц, нарушение дыхания, атрофия мышц, возможно повышение КФК
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 КФК

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение

- Рекомендована пожизненная ферментная заместительная терапия (ФЗТ) рекомбинантной человеческой кислой α -глюкозидазой пациентам с подтвержденным диагнозом болезни Помпе [3,5,7-10,13-15,18,20,24].

Уровень убедительности рекомендации – 1 (уровень достоверности доказательств А).

Комментарии: *Препарат алглюкозидаза альфа^{жс,вк} (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 оценены в клинических исследованиях как у детей, так и у взрослых пациентов. Законченные и опубликованные исследования по лечению болезни Помпе 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.

Ферментная заместительная терапия позволяет сохранить жизнь пациентам с болезнью Помпе, улучшает ее качество и замедляет прогрессирование болезни. Раннее начало терапии очень важно, так как позволяет добиться лучших клинических исходов. Доказано, что применение ферментной заместительной терапии при младенческой форме болезни уменьшает риск смерти на 99%, а риск смерти или необходимости в инвазивной вентиляции легких – на 92% [13]. Своевременное назначение терапии алглюкозидазой альфа вызывает обратное развитие кардиомиопатии у пациентов с младенческой формой болезни Помпе, 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 [19].

В связи с этим как можно более раннее начало ФЗТ алглюкозидазой альфа является жизненно важной мерой, которая позволит предотвратить раннюю инвалидизацию, повысит выживаемость пациентов и улучшит их социальную адаптацию. Кроме того, раннее начало терапии и отсутствие перерывов в лечении пациентов позволяет значительно снизить риск смерти пациентов и риск их перехода на инвазивную вентиляцию легких, повысить качество жизни пациентов и их функциональную независимость.

При наличии подтвержденного диагноза болезни Помпе, независимо от возраста пациента, патогенетическая терапия алглюкозидазой альфа должна быть инициирована незамедлительно.

Особенности проведения ФЗТ при МБП:

- 1) не кормить ребенка за 3-4 часа до проведения инфузии (предупреждение аспирации, возможное проведение реанимационных мероприятий);*
- 2) Разведение препарата в минимальном объеме;*
- 3) 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;

4) Инфузии с ограниченной скоростью (повышение на 0,5-1мл/ч каждые 30-60 мин), учитывая высокий риск декомпенсации сердечной недостаточности на фоне гиперволеми;

5) Проведение первых 3-х инфузий в ОРИТ с участием реаниматолога.

6) Нахождение в ОРИТ в течение 3-6 часов после завершения процедуры;

При развитии сердечной недостаточности рекомендовано применение соответствующих групп препаратов (сердечные гликозиды, диуретики, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента) [3,9,14,24]

Уровень убедительности рекомендации – 1 (уровень достоверности доказательств С).

Комментарий: *назначение данных препаратов должно быть в соответствии с действующими рекомендациям по лечению сердечной недостаточности.*

- При развитии дыхательной недостаточности рекомендована неинвазивная кислородная поддержка (создание положительного давления) [9,14]

Уровень убедительности рекомендации – 1 (уровень достоверности доказательств С).

- При развитии инфекционных осложнений рекомендовано незамедлительное начало агрессивной антибактериальной терапии в максимально возможных терапевтических дозах [3,9,14,24]

Уровень убедительности рекомендации – 1 (уровень достоверности доказательств С).

- При необходимости (скопление секрета, рефлюкс) рекомендована санация дыхательных путей [3,9,14,24]

Уровень убедительности рекомендации – 1 (уровень достоверности доказательств С).

- Рекомендовано применение препаратов кальция, магния, витамина D, бисфосфонатов [9,14,24,27-29]

Уровень убедительности рекомендации – 1 (уровень достоверности доказательств С).

Комментарий: *Снижение минеральной плотности костей является частой находкой у пациентов с болезнью Помпе и по данным последних исследований достигает уровня 67% случаев[2]. 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. Обязательным является своевременное назначение препаратов витамина D, кальция, бисфосфонатов по схемам, рекомендованным для общей популяции.

3.2 Хирургическое лечение

Обычно не требуется.

- Рекомендовано максимально избегать интубации или минимизировать длительность ее проведения [27-29]

Уровень убедительности рекомендации – 1 (уровень достоверности доказательств С).

4. Реабилитация

Пациентам с болезнью Помпе необходима поддержка максимального уровня функций скелетно-мышечного аппарата для предотвращения и минимизации вторичных осложнений (развитие контрактур, мышечных атрофий, компенсаторной деформации скелета, остеопении, остеопороза).

- Рекомендовано проведение следующих реабилитационных мероприятий: 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 [3,9,14]

Уровень убедительности рекомендации – 1 (уровень достоверности доказательств С).

Комментарий: *При проведении реабилитационных мероприятий избегать чрезмерных (максимальных) нагрузок.*

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

5.1 Профилактика

Профилактики болезни Помпе не существует.

Профилактика осложнений:

- Рекомендована вакцинация по индивидуальному графику, которая включает в себя вакцины, включенные в национальный календарь прививок, а также вакцину против респираторно-синцитиального вируса человека, сезонную вакцину от гриппа, пневмококковую вакцину. Диагноз МБП не является противопоказанием для проведения прививок [14].

Уровень убедительности рекомендации – 1 (уровень достоверности доказательств С).

5.2 Мониторинг состояния пациентов с болезнью Помпе (см. Приложение Г2)

- Пациентам с МБП рекомендовано постоянное мониторирование состояния сердечно-сосудистой, дыхательной, скелетно-мышечной систем, желудочно-кишечного тракта, а также регулярная оценка качества жизни [3,6,9,14,15].

Уровень убедительности рекомендации – 1 (уровень достоверности доказательств С).

Комментарий: Мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы:

- Ребенок с МБП в процессе всего периода лечения нуждается в наблюдении кардиолога, первоначально в условиях стационара, а при стабилизации состояния - по показаниям, но не реже одного раза в 3 месяца. Сроки пребывания в стационаре индивидуальны и зависят от тяжести состояния больного. Уход носит индивидуальный характер.

- В стационаре до стабилизации состояния необходимо обязательно контролировать ЭКГ (при необходимости - суточное мониторирование ЭКГ с целью своевременного выявления нарушений ритма сердца). В последующем, при улучшении или стабилизации состояния, контролировать ЭКГ ежемесячно первые 3 месяца или чаще по показаниям, далее каждые 3 месяца или по показаниям.

- ЭхоКГ контроль необходим каждые 7-14 дней в первые 12-24 недели ФЗТ (контроль транзиторного снижения сократимости миокарда, что может сопровождаться нарастанием проявлений сердечной недостаточности и требует коррекции симптоматической терапии), далее ежемесячно или по показаниям. По достижении 1 года жизни ЭхоКГ - 1 раз в 3 месяца или по показаниям.

- Контроль NT-proBNP необходим каждые 3 месяца или по показаниям до 1 года, далее после первого года жизни - 1 раз в 3-6 месяцев или по показаниям.

- Строгий ежедневный контроль объема потребляемой жидкости (питание, парентеральная инфузионная терапия) с целью предупреждения перегрузки или обезвоживания (ограничение жидкости до 2/3 от физиологической потребности).

Мониторинг состояния дыхательной системы:

- Во время каждого осмотра пациента необходимо оценивать респираторный статус (контроль характера и частоты дыхания при бодрствовании и во сне, ведение родителями респираторного дневника).

- Оценка легочной функции и газообмена должна проводиться при постановке диагноза, каждом визите пациента, при изменении клинического состояния (при присоединении вирусной инфекции). Рентгенограмма грудной клетки должна проводиться при постановке диагноза и по показаниям.

- Полисомнография - после постановки диагноза и по клиническим показаниям (выявление и профилактика апноэ во сне).
- Микробиологическое исследование трахеального аспирата с целью оценки микробного статуса и необходимости проведения антибактериальной и/или противогрибковой терапии.
- Оценка ФВД во сне и/или при бодрствовании - при появлении и/или нарастании жалоб на усталость, появление периферического цианоза, апноэ во сне, падении ЖЕЛ ниже 40-50%, падении сатурации и неэффективности ее коррекции на фоне инсуффляции кислорода у детей раннего возраста.
- Неинвазивная кислородная поддержка (создание положительного давления) - при развитии гипоксемии, обструктивном синдроме.
- Лечение любых инфекций дыхательных путей должно носить агрессивный характер, назначение антибактериальной терапии проводится в максимальных терапевтических дозировках.
- Обучение родителей использованию небулайзера, отсоса.

Мониторинг состояния желудочно-кишечного тракта:

- Контроль роста-весовых параметров еженедельно, ежемесячно, ежеквартально
- Включение в рацион специализированных высококалорийных и высокобелковых, анитрефлюксных смесей.
- Зондовое кормление, или совмещение перорального и зондового питания при сохранении адекватного глотания и отсутствии поперхивания.
- Назодуоденальное зондовое кормление при сохранении рефлюкса и высоком риске аспирации.
- Оральная стимуляция, сосание соски, гимнастика должны проводиться всем пациентам для поддержания нормального развития навыков глотания и устной речи.

Мониторинг состояния скелетно-мышечной системы:

- 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. 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.

- Осмотр невролога с оценкой моторных возможностей и нервно-психического развития ребенка необходимо проводить каждые 3-6 месяцев для детей в возрасте до 5 лет и ежегодно для более старших пациентов (оценка по шкале Альберта моторного развития младенцев - в Приложении Г3). Тестирование слуха должно проводиться ежегодно или по клиническим показаниям.

- Пациентам с БППН рекомендовано постоянное мониторинговое состояние дыхательной, скелетно-мышечной систем, а также регулярная оценка качества жизни [3,6,9,14,15].

Уровень убедительности рекомендации – 1 (уровень достоверности доказательств С).

Комментарий:

Пациенты с БППН должны проходить обязательные ежегодные обследования минеральной плотности костей для своевременной коррекции получаемого лечения по поводу остеопении и остеопороза. 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.). Пациенты с БППН должны регулярно осматриваться эндокринологом с проведением обследования. Большое значение имеет правильный образ жизни с адекватным распределением нагрузок, занятий лечебной физкультурой под контролем информированного инструктора.

Необходимый график обследований пациентов с диагностированной болезнью Помпе представлен в Приложении Г2.

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.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/синдрома

6.1 Исходы и прогноз

Прогноз болезни зависит от возраста дебюта заболевания, количества вовлеченных систем организма, включая степень и тяжесть поражения мышечного аппарата (скелетной,

дыхательной, сердечной мускулатур), скорости прогрессирования, времени начала ФЗТ. Назначение патогенетической терапии на ранних стадиях заболевания определяет благоприятный прогноз и улучшает качество жизни пациентов с болезнью Помпе, предотвращая их инвалидизацию.

7. Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 6 - Организационно-технические условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи	Специализированная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи	Стационарно / в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	Плановая/экстренная

Таблица 7 - Критерии качества оказания медицинской помощи

№	Критерий	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1.	Выполнено определение активности КАГ (кислой мальтазы) в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге, в лейкоцитах периферической крови (при постановке диагноза).	В	1
2.	Выполнено проведение молекулярно-генетического исследования гена <i>GAA</i> (при постановке диагноза)	В	1
3.	Выполнено определение уровня КФК, АЛТ, АСТ, ЛДГ	С	1
4.	Выполнено определение уровня NTproBNP (мозгового натрийуретического гормона (N-концевого (аминотермального) пропептида)) пациентам с младенческой формой болезни Помпе	С	1
5.	Проведена ферментная заместительная терапия (ФЗТ) рекомбинантной человеческой кислой α -глюкозидазой пациентам с подтвержденным диагнозом болезни Помпе при наличии показаний и отсутствии противопоказаний.	А	1

Список литературы

1. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166:111–117.
2. 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; 103: 1-11.
3. Bembi B., Cerini E., Danesino C. et al. Management and treatment of glycogenosis type II. *Neurology.* 2008; 71(2):12 – 36.
4. 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.
5. Chien Y, Lee N, Thurberg B, et al. Pompe disease in infants: Improving the prognosis by newborn screening and early treatment. *Pediatrics.* 2009; 124:e1116–e1125.
6. Cupler E., Berger K., Leshner R. et al. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe Disease. *Muscle and Nerve.* 2012;45(3): 319-333.
7. Desnuelle C. Поздняя форма болезни Помпе: диагностические и терапевтические подходы. *Нервно-мышечные болезни.* 2012; 3:с. 20-33.
8. de Vries JM, van der Beek NA, Hop WC, et al. Effect of enzyme therapy and prognostic factors in 69 adults with Pompe disease: an open-label single-center study. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:73.
9. Al Jasmi F, Al Jumah M, Alqarni F et al. Diagnosis and treatment of late-onset Pompe disease in the Middle East and North Africa region: consensus recommendations from an expert group. *BMC Neurol.* 2015;15: 205
10. Gungor D, Krujushaar ME, Plug I, et al. Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: results from a prospective international observational study. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8(1):49.
11. Hagemans M, Winkel , Hop W, et al. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology.* 2005;64:2139-2141.
12. Hirschorn R et al. Glycogen Storage Disease type II: Acid α -glucosidase (acid maltase) deficiency in Sriver CR, Beudet AL, Sly WS, Valle D et al: *Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001; 3389-3420.
13. Kishnani P, Corzo D, Leslie N, et al. Early treatment with α -glucosidase alfa prolongs long term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res.* 2009; 66(3):329-35.
14. Kishnani P., Steiner R.D., Bali D. et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine.* 2006; 8 (5): 267 – 288.
15. 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.* 2009; 155(4 Suppl):S47-56
16. Winchester B, Bali D, Bodamer OA et al. Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: Report from an international consensus meeting *Molecular Genetics and Metabolism.* *Mol Genet Metab.* 2008;93(3):275-81
17. 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; 17:698-706.
18. Nicolino M, Byrne B, Wraith J, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with α -glucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med.* 2009; 11:210-219.
19. Winkel L, Hagemans M, van Doorn P, et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *J Neurol.* 2005; 252:875-84.
20. Басаргина Е.Н., Жарова О.П. и др. Опыт применения ферментозаместительной терапии рекомбинантной человеческой кислой альфа-глюкозидазой у детей с инфантильной формой болезни Помпе. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2013; №6: с. 58-66.
21. Басаргина Е.Н., Архипова Е.Н., Ермоленко В.С. Болезнь Помпе – новый взгляд на проблему. *Фарматека. Педиатрия.* 2014. №1: с. 29 – 32.

22. Басаргина Е.Н., Архипова Е.Н., Ермоленко В.С. Алглюкозидаза альфа – новый этап в терапии инфантильной (младенческой) формы болезни Помпе. Педиатрическая фармакология. 2014; №5 (14): с. 93-97.
23. Ключников С.А., Загоровская Т.Б. и др. Клинический случай болезни Помпе с поздним началом. Нервные болезни. 2015. №2: с. 38 – 43.
24. Котлукова Н.П., Михайлова С.В. и др. Младенческая форма болезни Помпе: клиника, диагностика и лечение. Нервно-мышечные болезни. 2012; №4: с. 66-74.
25. Краткий справочник невролога. Приложение к клиническим рекомендациям по неврологии Европейской федерации неврологических сообществ. М: «ИД «АБВ-пресс», 2015. 448 с.
26. 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. 65 – 68.
27. 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 – 68.
28. Никитин С.С. Бессимптомная гиперкреатинкиназемия в клинике нервно-мышечных болезней. Неврологический журнал. 2015 №5 (20): с. 26 – 33
29. 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
30. Ausems MG, Verbiest J, Hermans MP, et al. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counseling. Eur J Hum Genet. 1999; 7(6): 713-6
31. Mechtler TP, Sary S et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. Lancet. 2012;379(9813):335-41
32. Kishnani PS, Amartino HM, Lindberg C. Methods of diagnosis of patients with Pompe disease: Data from the Pompe Registry. Mol Genet Metab. 2014; 113(1-2):84-9.
33. Panagopoulou V, Deftereos S, Kossyvakis C. NTproBNP: an important biomarker in cardiac diseases. Curr Top Med Chem. 2013;13(2):82-94.

Приложение А1. Состав рабочей группы

Артемьева Светлана Брониславовна, Москва, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева" ГБОУ ВПО РНИМУ

им.Н.И.Пирогова, к.м.н

Архипова Елена Николаевна, Москва, ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, к.м.н, член Союза педиатров России и Всероссийской организации «Ассоциации детских кардиологов России»

Баранов Александр Александрович, Москва, ФГАУ "Национальный научно-практический центр здоровья детей" МЗ РФ, академик РАН, член Исполкома Союза педиатров России.

Басаргина Елена Николаевна, Москва ФГАУ "Научно-практический центр здоровья детей" МЗ РФ, проф., д.м.н., член Союза педиатров России, вице-президент Всероссийской организации «Ассоциации детских кардиологов России»

Захарова Екатерина Юрьевна, Москва, ФГБНУ "Медико-генетический научный центр", проф., д.м.н., член Российского общества медицинских генетиков

Клюшников Сергей Анатольевич, Москва, ФГБНУ «Научный центр неврологии», к.м.н., член Российского общества неврологов и Российского общества медицинских генетиков

Котлукова Наталья Павловна, Москва ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им.З.А. Башляевой ДЗ г. Москвы», проф., д.м.н., вице-президент Всероссийской организации «Ассоциации детских кардиологов России»

Куцев Сергей Иванович, Москва, ФГБНУ "Медико-генетический научный центр", чл.-корр. РАН проф., д.м.н., член Президиума Правления Российского общества медицинских генетиков

Ларионова Валентина Ильинична, С. Петербург, ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", проф., д.м.н., член Российского общества медицинских генетиков

Михайлова Светлана Витальевна, Москва, ФГБУ «Российская Детская Клиническая Больница» МЗ РФ, проф., д.м.н., член Российского общества медицинских генетиков

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, Москва, ФГАУ "Национальный научно-практический центр здоровья детей" МЗ РФ, академик РАН, Председатель Исполкома Союза педиатров России.

Никитин Сергей Сергеевич, Москва, РОО «Общество специалистов по нервно-мышечным заболеваниям», проф., д.м.н.

Полякова Светлана Игоревна, Москва ФГБУ «Российская Детская Клиническая Больница» МЗ РФ, проф., д.м.н.

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

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Настоящие рекомендации устанавливают виды, объем и индикаторы качества медицинской помощи пациентам, больным Помпе, и были рассмотрены и утверждены в рамках Научно-практического конгресса «Орфанные болезни», прошедшего в Москве 2-4 июня 2016 года.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи педиатры;
2. Врачи-терапевты,
3. Врачи –генетики;
4. Врачи-детские кардиологи;
5. Врачи гастроэнтерологи;
6. Врачи неврологи;
7. Врачи общей врачебной практики (семейные врачи);
8. Врачи-пульмонологи;
9. Врачи- эндоскописты;
10. Врачи- рентгенологи;
11. Врачи функциональной диагностики;
12. Врачи-детские неврологи;
13. Студенты медицинских ВУЗов
14. Обучающиеся в ординатуре и интернатуре

Для сбора и селекции доказательств проводился поиск публикаций в электронных базах данных, а именно Кокрановская библиотека, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 15 лет

Таблица П1. Уровни достоверности доказательств в соответствие с унифицированной шкалой GRADE (GRADING OF RECOMMENDATIONS ASSESSMENT, DEVELOPMENT AND EVALUATION).

Уровень доказательности	Пояснение
А.Высокий	Согласующиеся данные хорошо выполненных рандомизированных контролируемых исследований или неопровержимые доказательства в какой-либо другой форме Дальнейшие исследования вряд ли изменят уверенность в оценке пользы и

	риска.
В. Средний	<p>Данные рандомизированных контролируемых испытаний с важными ограничениями (противоречивые результаты, методологические недостатки, косвенные или неточные), или очень убедительные доказательства в какой-либо другой форме.</p> <p>Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на уверенность в оценке пользы и риска и могут изменить оценку.</p>
С. Низкий	<p>Данные из наблюдательных исследований, бессистемного клинического опыта или из рандомизированных контролируемых испытаний с серьезными недостатками.</p> <p>Дальнейшие исследования, скорее всего, окажут важное влияние на уверенность в оценке эффекта и, вероятно, изменят её.</p>
Д. Очень низкий	Любая оценка эффекта является очень неопределенной.

Таблица П2. Уровни убедительности рекомендаций в соответствии с унифицированной шкалой GRADE (GRADING OF RECOMMENDATIONS ASSESSMENT, DEVELOPMENT AND EVALUATION).

Уровень убедительности рекомендаций	Пояснение
1 – сильная рекомендация	Ожидаемая польза от применения вмешательства значительно превосходит его нежелательные последствия.
2 – слабая/условная рекомендация	Преимущества, риски и стоимость при применении вмешательства тонко сбалансированы или в отношении этого

	баланса существуют неопределенности.
--	--------------------------------------

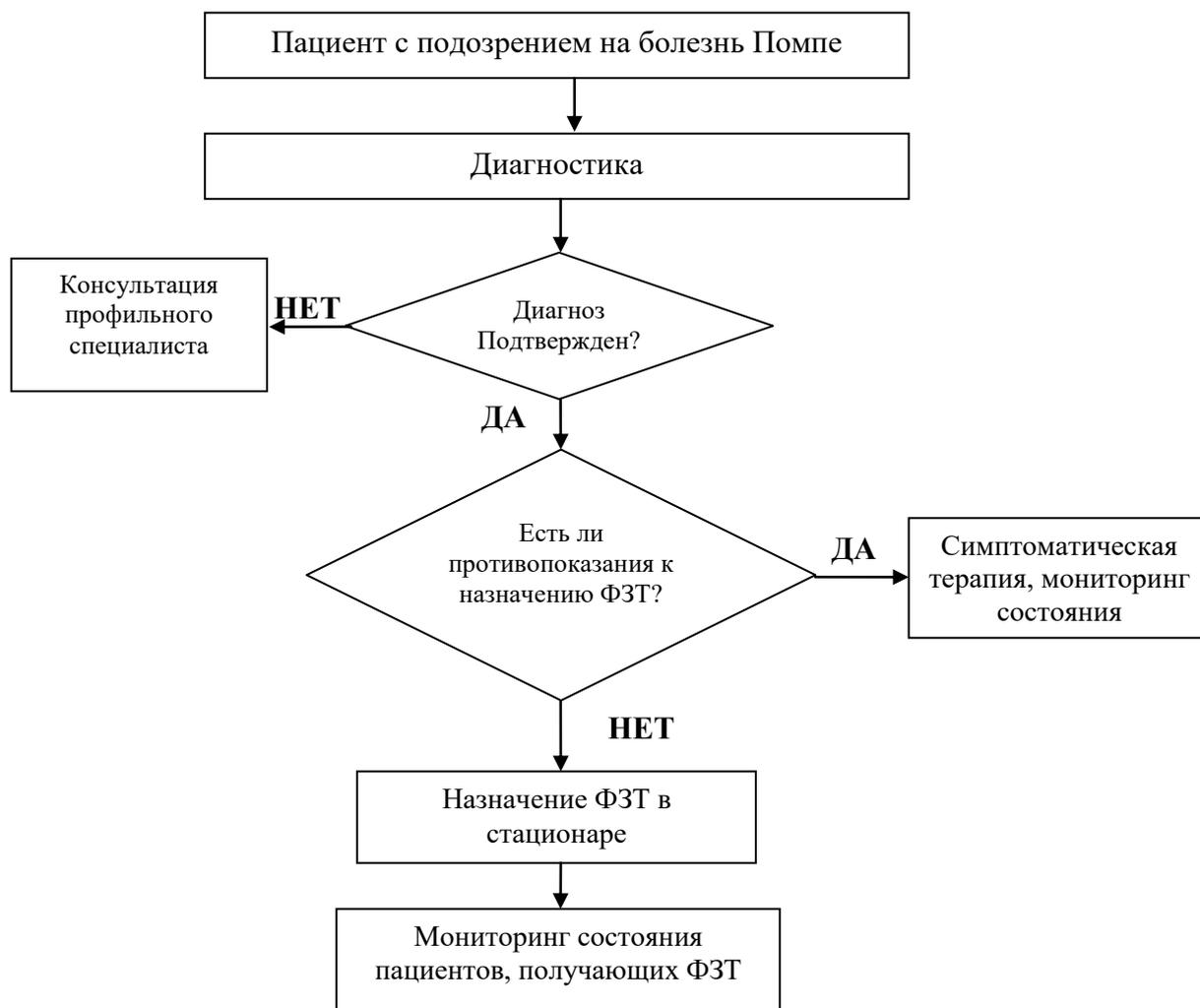
Актуализация данных клинических рекомендаций будет проводиться не реже, чем один раз в три года. Принятие решения об обновлении будет принято на основании предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями с учётом результатов комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результатов клинической апробации.

Приложение А3. Связанные документы

Порядки оказания медицинской помощи:

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи")
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями" от 15 ноября 2012 г. N 917н).
3. Приказ Минздрава России от 25.10.2012 N 440н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "детская кардиология"
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 декабря 2012 г. № 1047н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям по профилю "неврология"
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 923н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "терапия"
6. Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению при заболеваниях нервной системы (утв. приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. №926н)

Приложение Б1. Алгоритм ведения пациента с болезнью Помпе



Приложение В. Информация для пациентов

Болезнь Помпе (гликогеноз II типа) – редкое наследственное заболевание, связанное с дефицитом фермента кислой мальтазы (кислой альфа-глюкозидазы), что приводит к накоплению гликогена в различных тканях. Преимущественно поражается скелетная мускулатура, но в разной степени гликоген может накапливаться в сердечной мышце, печени, нервной ткани, гладкой мускулатуре и т.д.

Точная распространенность 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.

Современное лечение болезни Помпе заключается в назначении пожизненной ферментной заместительной терапии (ФЗТ) рекомбинантной человеческой кислой α -глюкозидазой. Препарат в России зарегистрирован в 2013 году. ФЗТ позволяет сохранить жизнь пациентам с болезнью Помпе, улучшает ее качество и замедляет прогрессирование болезни. Раннее начало терапии очень важно, так как позволяет добиться лучших клинических исходов.

Приложение Г1. Алгоритм диагностики болезни Помпе

Основные симптомы		Специфический биохимический маркер, подтверждающий диагноз		Молекулярно-генетическое исследование		Мониторинг после начала лечения
Мышечная слабость Кардиомегалия Гепатомегалия Сонливость, Утомляемость, Макроглоссия, Одышка, Сердечная недостаточность, Повышение КФК, Повышение АСТ, АЛС, ЛДГ	→	↓ КАГ (кислой мальтазы) в сухом пятне крови или лейкоцитах	→	выявление мутаций в гене GAA методом секвенирования кодирующих и прилегающих интронных областей	→	Мониторинг состояния сердечно-сосудистой, дыхательной, костно-мышечной систем после начала лечения, желудочно-кишечного тракта

Приложение Г2. Мониторинг пациентов с болезнью Помпе.

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

* Анализ крови должен включать: АСТ, АЛТ, ЛДГ, КФК (МВ-фракция), альбумин сыворотки, 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 1)

Сила мышц по шкале комитета медицинских исследований (Приложение 2)

6MWT – тест 6-минутной ходьбы (6 minutes walking test, 6MWT) (Приложение 3)[1]

Приложение Г3. Шкала Альберта моторного развития младенцев.

число/месяц/год

Фамилия, имя _____

Дата исследования: ____/____/____

Идентификационный номер _____

Дата рождения: ____/____/____

Исследователь _____

Хронологический возраст: ____/____/____

Место проведения исследования _____

Скорректированный возраст: ____/____/____

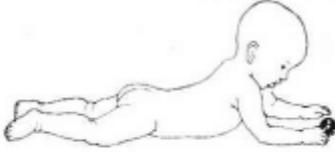
	Предшествующие засчитанные пункты	Пункты, засчитанные в «окне»	Балл по подшкале
Положение на животе			
Положение на спине			
Посадка			
Вставание			

Общий балл: _____ Процентиль: _____

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°.

		<p>Опора на предплечья (1) Поднимает и удерживает голову под углом более 45°. Локти на одной линии с плечами. Грудная клетка размещается по центру.</p>
		<p>Подвижность в положении на животе Поднимает голову под углом до 90°. Неконтролируемые попытки переноса веса.</p>
		<p>Опора на предплечья (2) Локти находятся перед плечами. Активное подтягивание подбородка с вытягиванием шеи.</p>
<p>Положение на спине</p>		<p>Положение лежа на спине (1) Физиологическая флексия. Поворот головы; подносит рот к руке. Беспорядочные движения руками и ногами.</p>
		<p>Положение лежа на спине (2) Поворот головы к средней линии. Необязательный асимметричный шейный тонический рефлекс (АШТР).</p>
		<p>Положение лежа на спине (3) Голова на одной линии с туловищем. Двигает руками, но не способен поднести руки к средней линии.</p>
		<p>Положение лежа на спине (4) Активность сгибателей шеи с подтягиванием подбородка. Подносит руки к средней линии.</p>
		<p>Поднесение рук к коленям Подтягивание подбородка. Достает руками до коленей. Активность брюшных мышц.</p>
<p>Посадка</p>		<p>Посадка с поддержкой Поднимает и кратковременно удерживает голову на одной линии с туловищем.</p>

		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. Бедра находятся позади плеч. Разнообразные движения ногами.

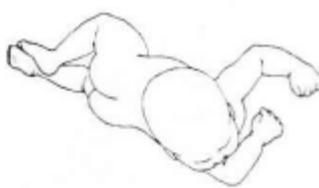
Опора на вытянутые руки

Перекатывание из положения на животе в положение на спине без поворота

Плавание



Руки вытянуты. Подтягивание подбородка с подъемом грудной клетки. Боковой перенос веса.



Движение инициируется головой. Туловище движется как одно целое.

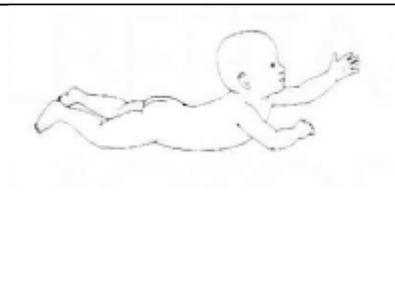


Паттерн активности разгибателей.

Попытка дотянуться до предмета из упора на предплечья

Переворот

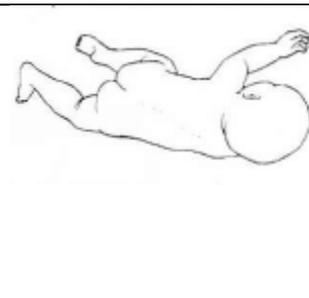
Перекатывание из положения на животе в положение на спине с поворотом



Активный перенос веса с одной стороны. Контролируемая попытка дотянуться до предмета свободной рукой.



Перевороты.
Движения рук и ног.
Боковая флексия туловища.

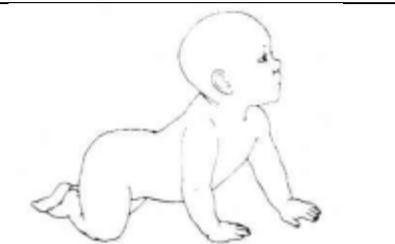


Поворот туловища

Положение на четвереньках (1)

Поднесение рук к ступням

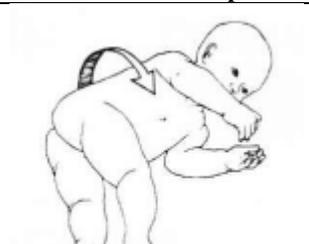
Перекатывание из положения на спине в положение на животе без поворота



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

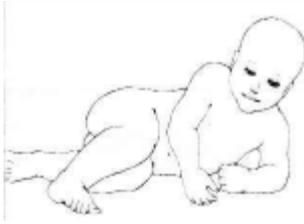
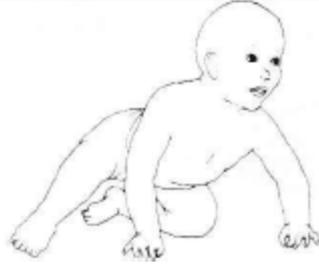


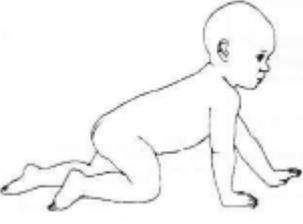
Способен удерживать ноги в среднем положении. Присутствует подвижность в тазовом отделе.



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>Бедра 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>Посадка без опоры на руки (2)</p>	<p>Подтягивается для вставания с опорой</p>	<p>Подтягивается для вставания / стоит</p>
		
<p>Положение ног варьирует. Младенец легко перемещается из одного положения в другое.</p>	<p>Отталкивается руками и выпрямляет колени.</p>	<p>Подтягивается, чтобы встать; переносит вес с одной стороны на другую</p>
<p>Вставание с опорой с поворотом</p>	<p>Хождение с опорой без поворота</p>	<p>Положение на одном колене</p>
		
<p>Поворот туловища и таза.</p>	<p>Ходит с опорой в боковом направлении без поворота.</p>	<p>Может вставать или перемещаться в данное положение.</p>
<p>Контролируемое опускание из положения стоя</p>	<p>Реципрокное ползание на четвереньках (2)</p>	<p>Хождение с опорой с поворотом</p>
		
<p>Контролируемое опускание из положения стоя.</p>	<p>Плоский поясничный отдел. Двигается с поворотом туловища.</p>	<p>Ходит с опорой с поворотом.</p>

Самостоятельное стояние

Первые шаги

**Вставание из
модифицированного
положения на корточках**



В течение короткого времени
стоит самостоятельно.
Уравновешивает реакции в
ступнях.



Ходит самостоятельно;
передвигается быстро мелкими
шагами.

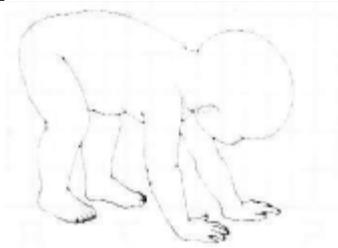


Перемещается из положения на
корточках в положение стоя с
контролируемой флексией и
выпрямлением бедер и коленей.

**Вставание из опоры на четыре
конечности**

Самостоятельное хождение

Сидение на корточках



Быстро отталкивается ладонями,
чтобы встать.

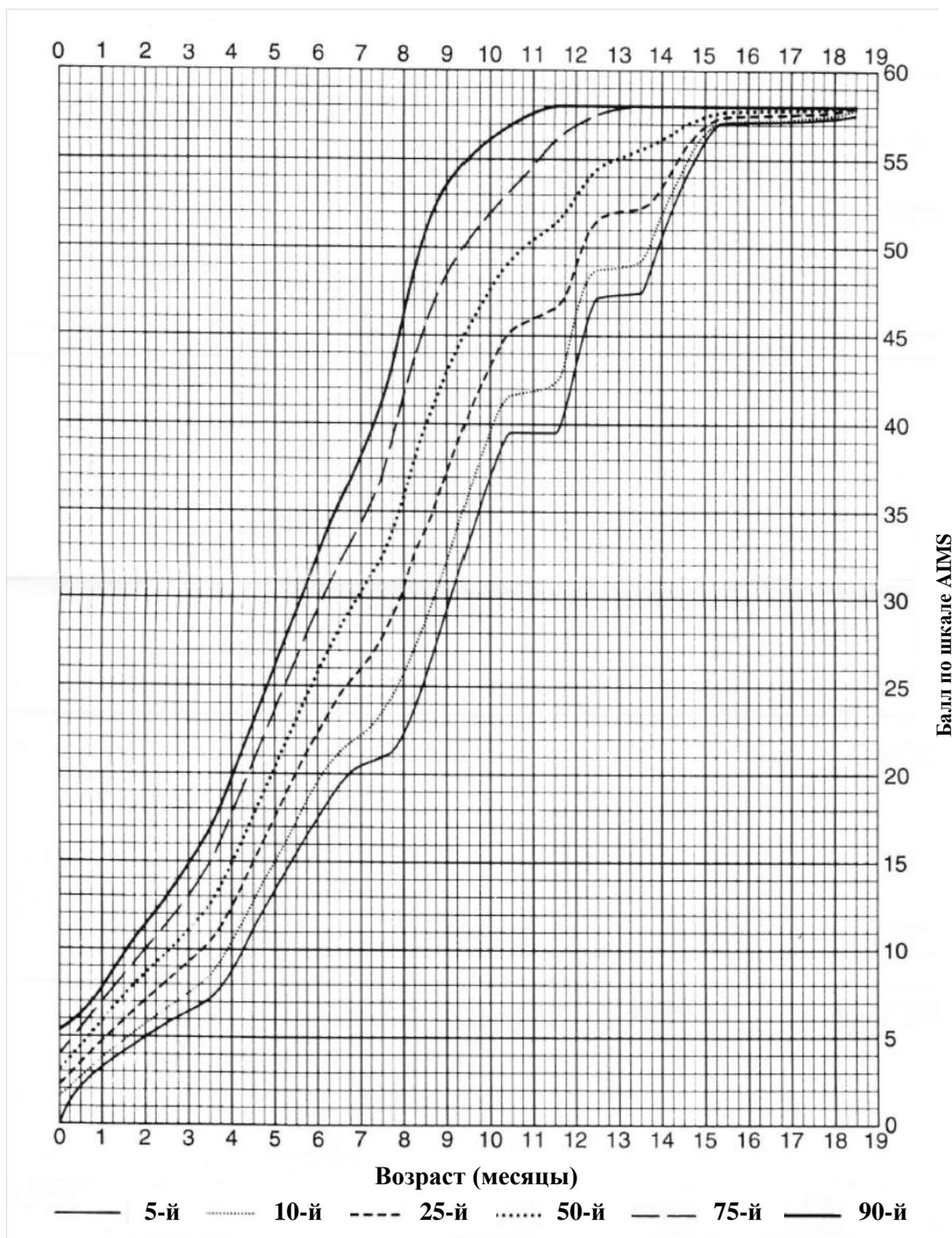


Ходит самостоятельно.



Сохраняет положение,
уравновешивая реакции в
ступнях и положение туловища.

Величины перцентилей



Приложение Г4. Сила мышц по шкале 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

Данная шкала позволяет оценить:

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

Приложение Г5. Правила проведения теста 6-минутной ходьбы (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: боли в груди; непереносимой одышки; крампи в ногах; резкой неустойчивости и пошатывания при ходьбе; чрезмерного потоотделения; 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 Г6. Расшифровка примечаний.

...^ж – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

...^{вк} – лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)