

Клинические рекомендации

## **Болезнь Помпе**

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

Возрастная группа: **дети/взрослые**

Год утверждения: **202\_**

Разработчик клинической рекомендации:

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

## Оглавление

Оглавление.....	2
Список сокращений .....	4
Термины и определения .....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний).....	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .	7
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.....	7
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)..	7
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	8
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики .....	13
2.1 Жалобы и анамнез .....	13
2.2 Физикальное обследование .....	14
2.3 Лабораторные диагностические исследования .....	15
2.4 Инструментальные диагностические исследования .....	18
2.5 Иные диагностические исследования .....	20
2.5.1 Консультации и наблюдение специалистов .....	20
2.5.2 Дифференциальная диагностика.....	21
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения .....	22
3.1 Патогенетическое лечение.....	22
3.2 Симптоматическое лечение.....	25
3.3 Иное лечение.....	26
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 .....	27
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики .....	28
5.1 Профилактика .....	28

5.2 Диспансерное наблюдение .....	28
6. Организация оказания медицинской помощи .....	30
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) .....	31
Критерии оценки качества медицинской помощи .....	32
Критерии оценки качества первичной медико-санитарной помощи взрослым и детям при болезни Помпе .....	32
Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи взрослым и детям при болезни Помпе .....	32
Список литературы .....	33
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций .....	38
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	41
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата .....	44
Приложение Б. Алгоритмы действий врача .....	47
Приложение В. Информация для пациента .....	48
Приложение Г1-Г10. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях .....	51
Приложение Г1. Основные симптомы МБП .....	51
Приложение Г2. Основные клинические симптомы БППН .....	52
Приложение Г3. Выполнение двигательных тестов при БППН .....	53
Приложение Г4. Основные заболевания для дифференциального диагноза БППН .....	54
Приложение Г5. Мониторинг пациента с БП .....	55
Приложение Г6. Шкала Альберта моторного развития младенцев .....	56
Приложение Г7. Сила мышц по шкале комитета медицинских исследований .....	65
Приложение Г8. 6MWT – тест 6-минутной ходьбы .....	66
Приложение Г9. Опросник качества жизни SF-36 .....	68
Приложение Г10. Забор биоматериала для диагностики в пятнах крови .....	74

## Список сокращений

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АСТ — аспаргатаминотрансфераза

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

AMD (acid maltase deficiency) — дефицит кислой мальтазы

GSD-II (glycogen storage disease II типа) — болезнь накопления гликогена II типа

## **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 (группе заболеваний или состояний)**

## **1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Гликогеноз II типа, или болезнь Помпе (БП), аутомно-рецессивное заболевание, 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 (glycogen storage disease II типа (GSD-II)); дефицит кислой мальтазы (acid maltase deficiency (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 700 патогенных вариантов гена и их число постоянно растет [2]. Хотя некоторые нуклеотидные варианты гена *GAA* встречаются преимущественно в определенной этнической группе, для большинства популяций отсутствуют так называемые «мажорные», составляющие сколько-нибудь значимую долю всех патогенных вариантов популяции и потому целесообразные для прицельного выявления.

Патогенные варианты гена *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» вариантами 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 (инфантильной) формы БП составляет 1:40 000–50 000, являясь самым частым гликогенозом. При рассмотрении данных по Тайваню отдельно, частота заболеваемости составила 1:33 134 [10,11]. По результатам скрининга новорожденных по сухому пятну крови 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 МКБ-10, 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 гликогену II типа — гликогену, связанному с недостаточностью лизосомной  $\alpha$ -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 две формы в зависимости от времени манифеста симптомов [1,3,12]:

- Младенческая (инфантильная) БП (МБП) — манифестирует в период новорожденности или младенческом возрасте;
- 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 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 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 наблюдается 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 приеме обращают на себя 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 устаёт при сосании, плохо глотает. Дальнейший осмотр выявляет повышенную 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 прослушивается 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 отмечаются 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 Приложении Г1 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 варьируемо, 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 младенческой формы болезни Помпе. 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. Даже 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 ягодич 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 осмотре 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 ГЗ), 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).*

**Критерии постановки диагноза:** *снижение активности фермента в образце крови, повторно подтвержденное в другом образце биоматериала (предпочтительно мышечная ткань, культура кожных фибробластов) или подтверждение биохимического диагноза методами ДНК-диагностики (обнаружение двух патогенных/ вероятно-патогенных вариантов в гене GAA с подтвержденным транс-положением; наличие вариантов, выявленных методами массового параллельного секвенирования подтверждено методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру).*

### **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;
- макроглоссия;
- 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**

*Обращаем внимание, что, согласно требованиям к разработке клинических рекомендаций, к каждому тезису-рекомендации необходимо указывать силу рекомендаций и доказательную базу в соответствии со шкалами оценки уровня достоверности доказательств (УДД) и уровня убедительности рекомендаций (УУР). Для многих тезисов УУР и УДД будет низким по причине отсутствия посвященных им клинических исследований высокого дизайна. Невзирая на это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения.*

- **Рекомендуется** определение активности кислой альфа-глюкозидазы в пятнах высушенной крови методом тандемной масс-спектрометрии (комплекс исследований для диагностики болезни Помпе) всем пациентам с клиническими признаками болезни Помпе с целью подтверждения диагноза [15, 24, 47, 48, 51].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

***Комментарии:** 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 сухих пятнах крови является оптимальным скрининговым тестом, «золотым стандартом», позволяющим малоинвазивно, быстро и точно определить дефицит активности фермента. У пациентов с болезнью Помпе 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 болезнь Помпе 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** молекулярно-генетическое исследование гена GAA всем пациентам со сниженной активностью кислой альфа-глюкозидазы с целью подтверждения диагноза болезни Помпе на молекулярно-генетическом уровне [15, 24, 47, 48, 51].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** ген GAA можно исследовать методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру, методами высокопроизводительного секвенирования (Определение структурных вариантов генов в образце биологического материала другом или неуточненном неклассифицированные в других рубриках методом высокопроизводительного секвенирования), методом секвенирования по Сенгеру; определение вариантов генов в образце биологического материала другом или неуточненном, неклассифицированные в других рубриках, методом высокопроизводительного/ таргетного высокопроизводительного секвенирования; определение структурных вариантов генов в образце биологического материала другом или неуточненном, неклассифицированные в других рубриках, методом множественной лигазно-зависимой амплификации зондов, молекулярное кариотипирование на ДНК-микроматрицах). Большинство пациентов являются компаунд-гетерозиготами, т.е. несут два разных патогенных варианта гена GAA на обеих гомологичных хромосомах. Поскольку в гене GAA описано большое число уникальных вариантов, полиморфизмов и замен неясной значимости, могут возникнуть трудности при выявлении ранее не описанных изменений нуклеотидной последовательности [2]. Патогенные варианты гена GAA, приводящие к развитию болезни Помпе, могут быть выявлены при исследованиях методами секвенирования нового поколения (полного секвенирования экзона / генома, таргетного секвенирования), секвенирования по Сэнгеру, выявление делеций экзонов или целого гена методами MLPA, хромосомного микроматричного анализа. Методы молекулярно-генетического анализа необходимы для подтверждения болезни Помпе, если недоступен биологический материал пробанда, а также для пренатальной и преимплантационной диагностики.

- **Рекомендуется** определение активности аланинаминотрансферазы, аспаргатаминотрансферазы, креатинкиназы в крови пациентам с признаками болезни



Помпе и подтвержденным диагнозом с целью выявления патологических изменений [15, 49].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

*Комментарии:* исследования проводятся в рамках анализа крови биохимического общетерапевтического, при установлении диагноза и далее не реже 1 раза в 6 месяцев. Выявляемые изменения могут являться симптомом поражения мышечной ткани. При болезни Помпе с дебютом в детском возрасте в 95% случаев отмечается умеренное повышение уровня сывороточной КК (в 2-10 раз), а значительное повышение до 2000 Ед/Л и выше характерно для младенческой формы болезни Помпе. 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 ( $\rho = -0,53$ ,  $p < 0,001$ ). АЛТ и АСТ — ферменты, которые активны во всех клетках организма, но больше всего их в сердце, печени, почках и мышцах. Характерное для болезни Помпе 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 болезни Помпе с поздним началом активность АЛТ повышена в 94% и АСТ — в 95% случаев.

- **Рекомендуется** всем пациентам с клиническими признаками болезни Помпе проведение общего (клинического) анализа крови развернутого (исследование уровня лейкоцитов, эритроцитов, общего гемоглобина, тромбоцитов в крови, оценка гематокрита, определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах, дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), исследование скорости оседания эритроцитов) в крови для оценки основных параметров кроветворения и выявления возможных инфекционных процессов (при установлении диагноза и далее не реже 1 раза в 6 месяцев) [6, 15, 52].

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

*Комментарии:* 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 болезнью Помпе исследование уровня N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в крови с целью выявления дисфункции миокарда, сердечной недостаточности (пациентам

до года — не позднее 3 месяцев от момента постановки диагноза, старше года — не позднее 6 месяцев от момента постановки диагноза) [25, 26].

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

*Комментарии:* уровень натрийуретического пептида обычно значительно повышен у пациентов с младенческой формой болезни Помпе. Данный показатель является важнейшим биомаркером поражений сердца, признаком сердечной недостаточности и дисфункции правого желудочка.

**2.4 Инструментальные диагностические исследования**

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с клиническими признаками болезни Помпе проведение электронейромиографии стимуляционной и игольчатой с целью дифференциальной диагностики с другими заболеваниями и выявления степени первично-мышечного поражения при болезни Помпе [15, 27, 50].

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

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

- **Рекомендовано** всем пациентам с клиническими признаками болезни Помпе регистрация электрокардиограммы и проведение эхокардиографии с целью выявления поражения сердца, в первую очередь гипертрофической кардиомиопатии [6, 15, 27, 51, 52].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

*Комментарии:* исследования проводят при установлении диагноза, далее не реже 1 раза в 6 месяцев, при назначении ферментной заместительной терапии — каждые 7–14 дней в первые 12–24 недели терапии. ЭКГ позволяет выявить нарушения ритма сердца, ЭХО-КГ — кардиомегалию, гипертрофию миокарда и другие поражения сердца. ЭКГ-маркерами прогрессирующей кардиомегалии являются гигантские комплексы QRS (вследствие гипертрофии левого или обоих желудочков), очень короткий интервал PR, инверсия волны T и депрессия интервала ST [36].

- **Рекомендовано** всем пациентам с клиническими признаками болезни Помпе проведение рентгенографии органов грудной клетки обзорной, кардиореспираторного мониторинга, исследование неспровоцированных объемов и потоков (спирометрия) для выявления степени поражения бронхо-легочной системы (если не проводилась последние 12 месяцев) и пульсоксиметрии, капнографии (если не проводилась последние 6 месяцев) [6, 15, 27].

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

*Комментарии: оценка функции внешнего дыхания обязательна в положении стоя и лежа — с определением разницы в показателях. По показаниям могут проводиться исследование диффузионной способности легких, компьютерная томография органов грудной полости / спиральная компьютерная томография легких, для дифференциальной диагностики: трахеобронхоскопия/видеотрахеобронхоскопия [54].*

- **Рекомендуется** всем пациентам с клиническими признаками болезни Помпе ультразвуковое исследование органов брюшной полости с целью выявления изменений размеров и структуры печени [6, 15, 27].

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

*Комментарии: при установлении диагноза, если не проводилось последние 6 месяцев. В отличие от других гликогенозов при БП наблюдается умеренное увеличение размеров печени.*

- **Рекомендуются** всем пациентам с клиническими признаками болезни Помпе обязательное ежегодное проведение рентгеноденситометрии для своевременной коррекции получаемого лечения по поводу остеопении и остеопороза [6, 15, 27].

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

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с клиническими признаками болезни Помпе тональная аудиометрия с целью раннего выявления нарушений [6, 15, 27].

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

*Комментарии: при установлении диагноза и далее не реже 1 раза в 3 года.*

- **Рекомендуется** всем пациентам с болезнью Помпе с поздним началом проведение теста 6-ти минутной ходьбы для оценки выносливости (при установлении диагноза, если не проводился последние 6 мес.) для возможности контроля эффективности ферментной заместительной терапии в дальнейшем (Приложение Г8) [17].

#### **Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств–1)**

- **Рекомендуется** всем пациентам с болезнью Помпе проведение анализа качества жизни пациентов согласно Опроснику SF-36 (если не проводился последние 6 месяцев) (Приложение Г9) [27, 35].

#### **Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1)**

### **2.5 Иные диагностические исследования**

#### **2.5.1 Консультации и наблюдение специалистов**

- **Рекомендуется** всем пациентам с клиническими признаками болезни Помпе прием (консультация) врача-педиатра лечебно-диагностический/ прием (консультация) врача-терапевта лечебно-диагностический/ прием (консультация) врача общей практики (семейного врача) лечебно-диагностический первичный и повторные с целью оценки общего состояния организма при установлении диагноза [15, 17, 27].

#### **Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2)**

- **Рекомендуется** всем пациентам с клиническими признаками болезни Помпе прием (консультация) врача-невролога лечебно-диагностический первичный и повторный с целью оценки неврологического статуса, назначения терапии, проведения контроля ее эффективности [15, 17, 27].

#### **Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2)**

*Комментарии: при младенческой форме БП отмечается мышечная гипотония, нарушения питания из-за слабости лицевой мускулатуры. Наблюдается задержка моторного развития. При БППН отмечается прогрессирующая мышечная слабость, нарушение походки, повышенная утомляемость при ходьбе, хронические мышечные боли.*

- **Рекомендуется** всем пациентам с клиническими признаками болезни Помпе прием (консультация) врача-гастроэнтеролога лечебно-диагностический первичный и повторный с целью оценки состояния органов пищеварительной системы [15].

#### **Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2)**

*Комментарии: при младенческой форме БП наблюдается спленомегалия и гепатомегалия.*

- **Рекомендуется** всем пациентам с клиническими признаками болезни Помпе прием (консультация) врача-генетика лечебно-диагностический первичный и повторный с целью установления диагноза [37].

## **Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2)**

*Комментарии:* пациентам с болезнью Помпе необходимы как первичная, так и повторные консультации врача-генетика: при подозрении на данное заболевание, для назначения биохимических и молекулярно-генетических обследований, для интерпретации полученных результатов проведенных анализов, при планировании беременности в семье, где есть больной с болезнью Помпе.

- **Рекомендуется** пациентам с клиническими признаками болезни Помпе прием (консультация) врача-кардиолога/ врача-детского кардиолога лечебно-диагностический, прием (консультация) врача-пульмонолога лечебно-диагностический, прием (консультация) врача-физиотерапевта лечебно-диагностический — первичные и повторные с целью обследования и лечения возможных проявлений заболевания [15, 38-43].

## **Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2)**

*Комментарии:* ведение пациентов с БП предполагает мультидисциплинарный подход с обязательным участием врачей-неврологов, генетиков, врачей-кардиологов/врачей-детских кардиологов, врачей-пульмонологов, врачей-гастроэнтерологов, врачей-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.

### **2.5.2 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. Перечень основных заболеваний, входящих в дифференциальный диагноз при БППН, представлен в Приложение Г4.

Дифференциальная диагностика МБП проводится со всеми заболеваниями, основным клиническим проявлением которых является синдром «вялого ребенка».

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

*Лечение БП включает как патогенетическое лечение — назначение ферментной заместительной терапии (ФЗТ), так и проведение симптоматической терапии.*

#### **3.1 Патогенетическое лечение**

- **Рекомендовано** пациентам с установленным диагнозом болезнь Помпе проведение ферментной заместительной терапии 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 убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

*Комментарии: в Российской Федерации, странах ЕС и США зарегистрировано 2 препарата для ФЗТ БП - алглюкозидаза альфа и авалглюкозидаза альфа.*

- **Рекомендовано** пациентам с установленным диагнозом болезнь Помпе проведение ферментной заместительной терапии препаратом Авалглюкозидаза альфа (код АТХ: А16АВ22) с целью замедления прогрессирования болезни, улучшения состояния костно-мышечной системы и стабилизации состояния дыхательной системы, повышения выживаемости и удлинения периода их жизни [46, 49].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

*Комментарии: выбор препарата патогенетической терапии осуществляется лечащим врачом. Авалглюкозидаза альфа — это кислая альфа-глюкозидаза человека, продуцируемая в клетках яичников китайского хомячка (Chinese Hamster Ovary — CHO) с помощью технологии рекомбинантной ДНК. Препарат зарегистрирован в Российской Федерации. Применяется у детей от 6 месяцев, подростков и взрослых пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Помпе. Лечение препаратом должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт работы с пациентами с болезнью Помпе или другими наследственными метаболическими или нейромышечными заболеваниями. Пациентам с болезнью Помпе с поздним началом назначают следующий режим дозирования авалглюкозидазы альфа: 20 мг/кг массы тела 1 раз каждые 2 недели. Пациентам с младенческой формой болезни Помпе назначают следующий режим дозирования авалглюкозидазы альфа: 40 мг/кг массы тела 1 раз каждые 2 недели. Безопасность и эффективность применения авалглюкозидазы альфа у детей в возрасте*

*6 месяцев и младше еще не установлены. Нет доступных данных о пациентах в возрасте 6 месяцев и младше.*

- **Рекомендовано** пациентам с установленным диагнозом болезнь Помпе проведение ферментной заместительной терапии препаратом аглюкозидаза альфа (АТХ: А16АВ07) 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, 47, 49, 52].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** *одним из препаратов для патогенетической ФЗТ болезни Помпе является аглюкозидаза альфа, препарат зарегистрирован в Российской Федерации. Препарат аглюкозидаза альфа (Код АТХ: А16АВ07), рекомбинантный фермент, синтезируемый клеточной линией, полученной из яичников китайских хомячков. Аглюкозидаза 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 аглюкозидазы альфа оценена в клинических исследованиях как у детей, так и у взрослых 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 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 аглюкозидазой 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 аглюкозидазой 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).

Оба препарата, алглюкозидаза альфа и авалглюкозидаза альфа, представляют собой рекомбинантный фермент кислая альфа-глюкозидаза человека, продуцируемая в клетках яичников китайского хомячка (*Chinese Hamster Ovary* - *СНО*) с помощью технологии рекомбинантной ДНК. Препараты вводятся с целью восполнения активности лизосомной КАГ, что приводит к стабилизации или восстановлению функции скелетных и сердечной мышцы, включая дыхательные мышцы. Авалглюкозидаза альфа отличается увеличенным количеством фрагментов бис-М6Ф на сайтах гликозилирования, что приводит к усилению клеточного поглощения, большей степени истощения гликогена и к улучшению клинических исходов по сравнению с алглюкозидазой альфа. Авалглюкозидаза альфа содержит в 15 раз больше маннозо-6-фосфатных (М6Р) фрагментов по сравнению с алглюкозидазой альфа. Переключение с одного препарата на другой возможен в следующую запланированную инфузию [49, 53].

Авалглюкозидаза альфа представляет собой модификацию алглюкозидазы альфа, в которой увеличение количества фрагментов бифосфолированного маннозо-6-фосфата (М6Ф) на сайтах гликозилирования приводит к усилению клеточного поглощения, большей степени клиренса гликогена и к улучшению клинических исходов по сравнению с лечением алглюкозидазой альфа [49, 53].

Переключение пациента, состояние которого ранее было стабилизировано на препарате алглюкозидаза альфа, но в настоящее время наблюдается субоптимальный ответ или снижение эффективности данного лечения (отрицательная динамика показателей - снижение ФЖЕЛ на 10-15% , снижение выносливости согласно тесту 6-минутной ходьбы) на препарат авалглюкозидаза альфа может дать дополнительные клинические преимущества и улучшить прогноз заболевания [49, 53].

- **Рекомендовано** при начале ферментной заместительной терапии у пациентов с болезнью Помпе проведение первых 3-х инфузий в стационаре, с целью раннего выявления и своевременного купирования возможных нежелательных реакций на введение препарата [15, 29, 30].

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

**Комментарии:** необходимо проведение мониторинга витальных функций — измерение частоты сердечных сокращений, измерение артериального давления на периферических артериях, определение степени насыщения гемоглобина кислородом ( $SatO_2$ ), или сатурации во время проведения инфузии. 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 0,5–1 мл/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. Симптоматическую терапию назначают в соответствии с клиническими рекомендациями, разработанными для соответствующей патологии [3, 15, 29, 30].

- **Рекомендуется** всем пациентам с болезнью Помпе вакцинация с профилактической целью [15].

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

**Комментарии:** диагноз БП не является противопоказанием для проведения прививок. Помимо вакцин, включенных в национальный календарь прививок, в т.ч., следует проводить ежегодную/сезонную вакцинацию от гриппа пациенту и ближайшему окружению, в период первых 2 лет жизни (для младенческой формы БП) – пассивная иммунизация против респираторно-синцитиальной инфекции (паливизумаб\*\*)[55,56], а также пациента с БП следует вакцинировать против пневмококковой [57,58].

БП не является противопоказанием для вакцинации против коронавирусной инфекции нового типа (COVID-19) [59], проводится по эпидемиологическим показаниям. Противопоказания — согласно Инструкциям к соответствующим препаратам.

**Рекомендуется** всем пациентам с болезнью Помпе лечение любых инфекций дыхательных путей начинать в максимально ранние сроки и максимально агрессивно с

целью минимизации риска респираторных осложнений и дыхательной недостаточности [15,31].

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

- **Рекомендуется** пациентам с болезнью Помпе прием препаратов A11CC05 колекальциферол, A12A препараты кальция, M05BA бифосфонаты с целью профилактики развития остеопороза [15, 17, 27, 31].

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

*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.*

### **3.3 Иное лечение**

- **Рекомендуется** пациентам с болезнью Помпе включение в рацион специализированных высококалорийных и высокобелковых смесей с целью поддержания мышечной массы и улучшения качества жизни [15, 51].

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

*Комментарии: также применяют антирефлюксные смеси для профилактики аспирации.*

- **Рекомендуется** пациентам с болезнью Помпе при появлении сложностей с глотанием — зондовое кормление, или совмещение перорального и зондового питания при сохранении адекватного глотания и отсутствии поперхивания с целью профилактики аспирации [15].

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

- **Рекомендуется** пациентам с болезнью Помпе назодуоденальное зондовое кормление при сохранении рефлюкса с целью профилактики аспирации [15].

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

#### **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 — разработка индивидуальной программы логопедической реабилитации, разработка индивидуальной программы дефектологической реабилитации.*
- 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 медицинский, лечебная физкультура индивидуальное и/или групповое занятие, логопедия, респираторная терапия (дыхательная гимнастика), обучение самообслуживанию и использованию вспомогательных приспособлений (зависит от возраста ребенка) с целью улучшения качества жизни [15, 17, 27, 31].

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

**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/врачом-сурдологом-оториноларингологом.

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

### **5.1 Профилактика**

- **Рекомендуется** консультация врача-генетика после установления диагноза болезнь Помпе пациенту или его официальным представителям с целью интерпретации полученных результатов молекулярно-генетических исследований, разъяснений генетического риска, обсуждения возможностей пренатальной и преимплантационной диагностики [15, 33, 34].

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

*Комментарии:* Семьям с детьми с БП 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 9–12 неделе беременности и/или клеток амниотической жидкости на сроке 16–20 недель, плодной крови на 20–22 неделе беременности.

### **5.2 Диспансерное наблюдение**

- **Рекомендуется** пациентам с болезнью Помпе диспансерный прием врача-педиатра / диспансерный прием врача-терапевта не реже 1 раза в 3 месяца или чаще при наличии показаний с целью оценки общего состояния организма [15, 17, 27].

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)**

- **Рекомендуется** пациентам с болезнью Помпе прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный и повторный/ диспансерный прием врача-невролога 1 раз в 3 месяца для детей до 1 года и не реже 1 раза в год для пациентов старше 1 года или чаще при наличии показаний с целью оценки неврологического статуса, назначения/коррекции терапии, проведения контроля ее эффективности [15, 17, 27].

### **Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Рекомендуется** всем пациентам с болезнью Помпе прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный и повторный с целью установления диагноза [37].

### **Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2)**

*Комментарии:* врач-генетик осуществляет диспансерное наблюдение за пациентами с врожденными и (или) наследственными заболеваниями, определяет план лабораторных и инструментальных исследований, консультаций других специалистов.

- **Рекомендуется** пациентам с клиническими признаками болезни Помпе прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога/ врача-детского кардиолога, прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога, прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта, врача-невролога, врача-офтальмолога первичные и повторные с целью обследования и лечения возможных проявлений заболевания [15,38–43].

### **Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2)**

*Комментарии:* при младенческой форме болезни Помпе наряду с мышечной гипотонией, гепатомегалией, макроглоссией наблюдаются кардиомиопатия и нарушения проводимости. Кардиомиопатия, преимущественно, гипертрофическая с выраженным утолщением межжелудочковой перегородки (асимметричная гипертрофия) или же как перегородки, так и свободных стенок левого и правого желудочков (концентрическая гипертрофия). При выраженной гипертрофии может возникнуть обструкция выносящего тракта левого желудочка (наблюдается в 30% случаев). При проведении ФЗТ отмечается быстрый регресс гипертрофии левого желудочка [38]. Описания аномалий сердца у взрослых с болезнью Помпе немногочисленны. По данным проведенного исследования (87 пациентов, средний возраст 44 года) укорочение интервала PR наблюдалось у 10%, у 7% наблюдалось снижение систолической функции левого желудочка, а у 5% была повышена масса левого желудочка на эхокардиограмме. Изменений в сердечно-сосудистом статусе, связанных с заместительной ферментной терапией (ЗФТ), не наблюдалось [44]. Есть предположения о повышенной плотности стенки аорты у пациентов с болезнью Помпе, что требует повышенного внимания кардиологов [45].

У пациентов с болезнью Помпе могут наблюдаться легочные нарушения. Пациентам с БППН рекомендуется проводить ежегодный мониторинг функции легких.

## **6. Организация оказания медицинской помощи**

Пациентам с БП, в зависимости от необходимости, может быть оказана медицинская помощь любого вида, условия, формы, предусмотренных законодательством Российской Федерации.

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 ФЭТ 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 оценки качества первичной медико-санитарной помощи взрослым и детям при болезни Помпе

№ п/п	Критерии оценки качества первичной медико-санитарной помощи	Оценка выполнения
1	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-педиатра или врача-терапевта первичный	да / нет
2	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный	да / нет
3	Выполнено определение активности кислой альфа-глюкозидазы (при установлении диагноза пациентам с клиническими признаками болезни Помпе)	да / нет
4	Выполнено молекулярно-генетическое исследование (выявление мутаций в гене GAA) у пациентов со сниженной активностью кислой альфа-глюкозидазы (при установлении диагноза)	да / нет
5	Назначена/скорректирована ферментная заместительная терапия алглюкозидазой альфа/авалглюкозидаза альфа (при установленном диагнозе болезнь Помпе с поздним началом и младенческая форма болезни Помпе)	да / нет

### Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи взрослым и детям при болезни Помпе

№ п/п	Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи	Оценка выполнения
1	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-педиатра или врача-терапевта	да / нет
2	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный, если не проводился ранее	да / нет
3	Выполнено исследование уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови (не позднее 3 месяцев после установления диагноза (пациентам до 1 года) или не позднее 6 месяцев после первого года жизни)	да / нет
4	Назначена/скорректирована ферментная заместительная терапия алглюкозидазой альфа/авалглюкозидаза альфа (при установленном диагнозе болезнь Помпе с поздним началом или младенческая форма болезни Помпе)	да / нет
5	Выполнен тест 6-минутной ходьбы (у пациента в возрасте 6 лет и старше с сохраненным навыком самостоятельной ходьбы, 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. Ключников 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. 65 – 68.
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 n-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.
36. Сухоруков В.С., Харламов Д.А., Перевезенцев О.А., Мамедов И.С. Диагностика болезни Помпе. — 2010. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*; 6: 23–25.
37. Peruzzo P, Pavan E, Dardis A. Molecular genetics of Pompe disease: a comprehensive overview. *Ann Transl Med.* 2019;7(13):278. doi:10.21037/atm.2019.04.13
38. Limongelli G, Fratta F. S1.4 Cardiovascular involvement in Pompe disease. *Acta Myol.* 2011;30(3):202-203.
39. van der Ploeg AT. Monitoring of pulmonary function in Pompe disease: a muscle disease with new therapeutic perspectives. *Eur Respir J.* 2005 Dec;26(6):984-5. doi: 10.1183/09031936.05.00112005
40. Fiorentino G, Annunziata A, Cauteruccio R, Caputi M. S1.5 Role of the pulmonologist in the late-onset Pompe disease. *Acta Myol.* 2011;30(3):203-204.
41. Sixel BS, Silva LD, Cavalcanti NC, et al. Respiratory manifestations in late-onset Pompe disease: a case series conducted in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2017;43(1):54-59. doi:10.1590/S1806-37562015000000343
42. Case LE, Kishnani PS. Physical therapy management of Pompe disease. *Genet Med.* 2006 May;8(5):318-27. doi: 10.1097/01.gim.0000217789.14470.c5.
43. Corrado B, Ciardi G, Iammarrone CS. Rehabilitation management of Pompe disease, from childhood through adulthood: A systematic review of the literature. *Neurol Int.* 2019;11(2):7983. Published 2019 Jun 18. doi:10.4081/ni.2019.7983
44. Forsha D, Li JS, Smith PB, van der Ploeg AT, Kishnani P, Pasquali SK; Late-Onset Treatment Study Investigators. Cardiovascular abnormalities in late-onset Pompe disease and response to enzyme replacement therapy. *Genet Med.* 2011 Jul;13(7):625-31. doi: 10.1097/GIM.0b013e3182142966.
45. Kretzschmar HA, Wagner H, Hübner G, Danek A, Witt TN, Mehraein P. Aneurysms and vacuolar degeneration of cerebral arteries in late-onset acid maltase deficiency. *J Neurol Sci.* 1990 Sep;98(2-3):169-83. doi: 10.1016/0022-510x(90)90258-o.
46. Kishnani PS, Kronn D, Brassier A, et al. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa in individuals with infantile-onset Pompe disease enrolled in the phase 2, open-label Mini-COMET study: The 6-month primary analysis report. *Genet Med.* 2023;25(2):100328. doi:10.1016/j.gim.2022.10.010
47. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1396-1406. doi:10.1056/NEJMoa0909859

48. Dajnoki A, Mühl A, Fekete G, et al. Newborn screening for Pompe disease by measuring acid alpha-glucosidase activity using tandem mass spectrometry. *Clin Chem.* 2008;54(10):1624-1629. doi:10.1373/clinchem.2008.107722
49. Diaz-Manera J, Kishnani PS, Kushlaf H, et al. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): a phase 3, randomised, multicentre trial [published correction appears in *Lancet Neurol.* 2022 Apr;21(4):e4]. *Lancet Neurol.* 2021;20(12):1012-1026. doi:10.1016/S1474-4422(21)00241-6
50. Paganoni S, Amato A. Electrodiagnostic evaluation of myopathies. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2013;24(1):193-207. doi:10.1016/j.pmr.2012.08.017
51. Scheffers LE, Somers OC, Dulfer K, et al. Physical training and high-protein diet improved muscle strength, parent-reported fatigue, and physical quality of life in children with Pompe disease. *J Inherit Metab Dis.* 2023;46(4):605-617. doi:10.1002/jimd.12607
52. Case LE, Bjartmar C, Morgan C, et al. Safety and efficacy of alternative alglucosidase alfa regimens in Pompe disease. *Neuromuscul Disord.* 2015;25(4):321-332. doi:10.1016/j.nmd.2014.12.004
53. Priya S, Kishnani et al. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa in individuals with infantile-onset Pompe disease enrolled in the phase 2, open-label Mini-COMET study: The 6-month primary analysis report. *Genetics in Medicine* (2023) 25, 100328. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.10.010>.
54. El Haddad L, Khan M, Soufny R, Mummy D, Driehuys B, Mansour W, Kishnani PS, ElMallah MK. Monitoring and Management of Respiratory Function in Pompe Disease: Current Perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2023 Sep 1;19:713-729
55. Leslie N, Bailey L. Pompe Disease. 2007 Aug 31 [Updated 2023 Nov 2]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.
56. Bay LB, Denzler I, Durand C, Eiroa H, Frabasil J, Fainboim A, Maxit C, Schenone A, Spécola N. Infantile-onset Pompe disease: Diagnosis and management. *Arch Argent Pediatr.* 2019 Aug 1;117(4):271-278
57. Boentert M, Prigent H, Várdi K, Jones HN, Mellies U, Simonds AK, Wenninger S, Barrot Cortés E, Confalonieri M. Practical Recommendations for Diagnosis and Management of Respiratory Muscle Weakness in Late-Onset Pompe Disease. *Int J Mol Sci.* 2016 Oct 17;17(10):1735
58. Fatehi F, Ashrafi MR, Babae M, Ansari B, Beiraghi Toosi M, Boostani R, Eshraghi P, Fakharian A, Hadipour Z, Haghi Ashtiani B, Moravej H, Nilipour Y, Sarraf P, Sayadpour

Zanjani K, Nafissi S. Recommendations for Infantile-Onset and Late-Onset Pompe Disease: An Iranian Consensus. *Front Neurol.* 2021 Sep 21;12:739931

59. Yoldaş Çelik M, Canda E, Yazıcı H, Erdem F, Yazıcı Özkaya P, Bal Sahbudak Z, Kalkan Uçar S, Çoker M. COVID-19 and Vaccination Status in Lysosomal Storage Diseases: A Single-Center Experience. *Turk Arch Pediatr.* 2023 May;58(3):262-267. doi: 10.5152/TurkArchPediatr.2023.22233

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

1. **Анисимова Инга Вадимовна** — к.м.н., заведующая отделом организации медицинской помощи-врач-генетик ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», член Ассоциации медицинских генетиков
2. **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
3. **Архипова Елена Николаевна** — к.м.н., ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева
4. **Баранов Александр Александрович** — акад. РАН, профессор, д.м.н.; почетный президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист педиатр Минздрава России
5. **Басаргина Елена Николаевна** — д.м.н., заведующая отделением кардиологии, главный научный сотрудник ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" МЗ РФ
6. **Вашакмадзе Нато Джумберовна** — д.м.н., руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России
7. **Журкова Наталия Вячеславовна** — к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России, член Ассоциации медицинских генетиков
8. **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)

9. **Клюшников Сергей Анатольевич** — к.м.н., ведущий научный сотрудник 5 неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии» (ФГБНУ ФГБНУ НЦН), врач-невролог высшей категории, член Российских обществ неврологов и медицинских генетиков, Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений, Movement Disorder Society.
10. **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
11. **Куцев Сергей Иванович** — академик РАН, д.м.н., директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова», Президент Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)
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 медицинской генетики РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
14. **Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна** — акад. РАН, профессор, д.м.н., президент Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России
15. **Никитин Сергей Сергеевич** — д.м.н., профессор, председатель «Общества специалистов по нервно-мышечным заболеваниям»
16. **Селимзянова Лилия Робертовна** — к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 (ЦКБ РАН) ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России
17. **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)

18. **Смирнова Ольга Яковлевна** — врач-генетик, старший научный сотрудник отдела стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России
19. **Субботин Дмитрий Михайлович** — врач-генетик ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)
20. **Федосеев Марина Владиславовна** — к.м.н., заведующая отделом разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями, ведущий научный сотрудник, врач-педиатр НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России.

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
-----	-------------

А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	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)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и 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**

1. Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (N 323-ФЗ от 21.11.2011).
2. Постановление Правительства РФ от 30 июля 1994 г. N 890 "О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения" (с изменениями и дополнениями)
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями» от 21.04.2022 № 274н
4. Постановление Правительства №403 от 26.04 2012г "О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих угрожающими и хронически прогрессирующими редкими орфанными заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности и его регионального сегмента".
5. Критерии оценки качества медицинской помощи (Приказ МЗ РФ от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»).
6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 декабря 2014 г. N 834н "Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, используемых в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и порядков по их заполнению".
7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. N 1177н "Об утверждении порядка дачи информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и отказа от медицинского вмешательства в отношении определенных видов медицинских вмешательств, форм информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и форм отказа от медицинского вмешательства".
8. Приказ Минздрава России (Министерство здравоохранения РФ) от 24 ноября 2021 г. №1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления,

распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов»

9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 16 мая 2019 г. N 302н "Об утверждении Порядка прохождения несовершеннолетними диспансерного наблюдения, в том числе в период обучения и воспитания в образовательных организациях"
10. Распоряжение Правительства РФ от 31 декабря 2018 г. № 3053-р "Об утверждении перечней медицинских изделий, имплантируемых в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и отпускаемых по рецептам на медицинские изделия при предоставлении набора социальных услуг"
11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 6 июня 2013 г. N 354н "О порядке проведения патологоанатомических вскрытий" (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 16 декабря 2013 г., регистрационный N 30612).

**Информация о лекарственных средствах:** <https://grls.rosminzdrav.ru/>

**Основные нормативно-правовые акты, регулирующие оказание паллиативной медицинской помощи**

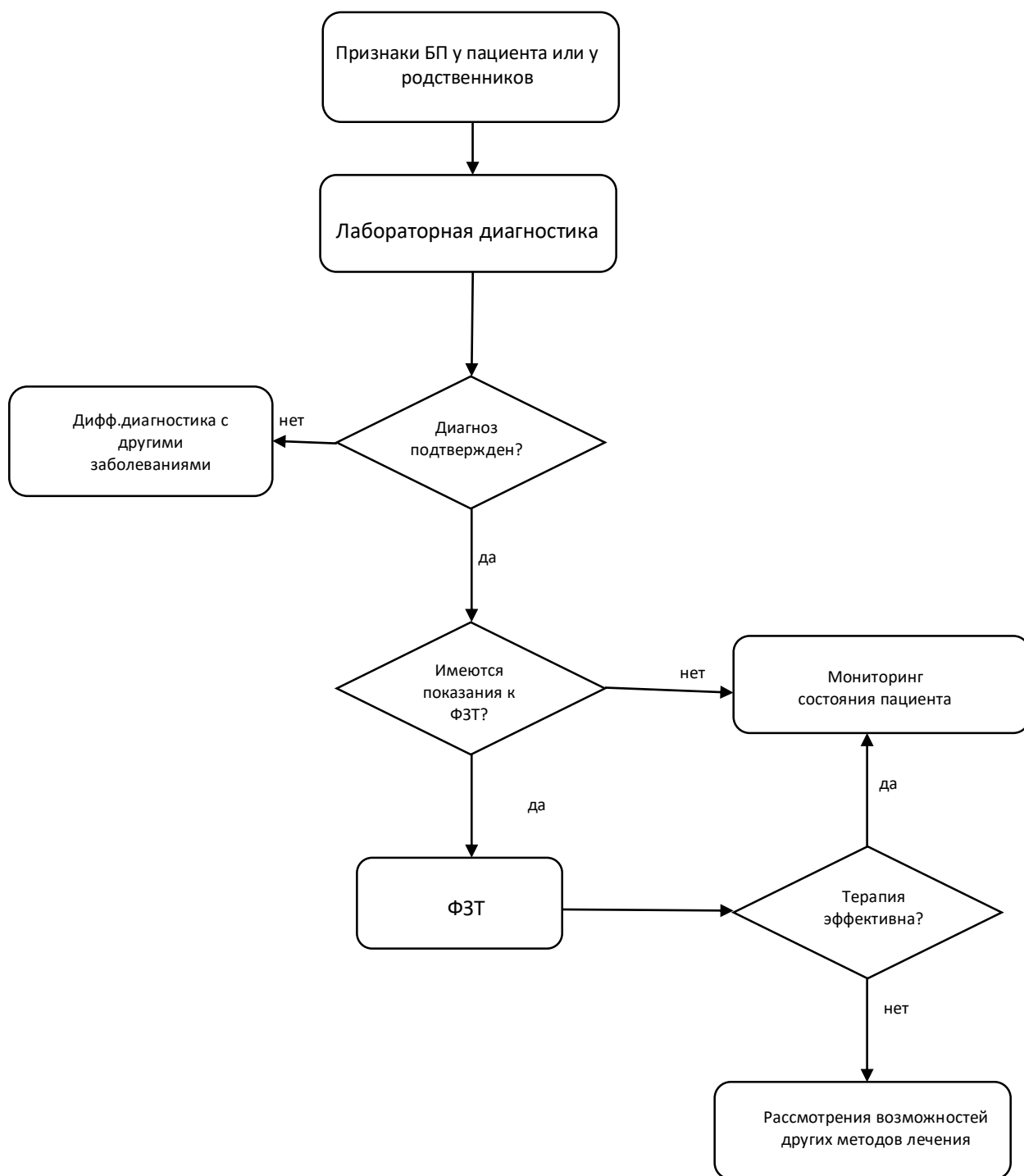
1. Федеральный закон "О внесении изменений в Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи" от 06.03.2019 № 18-ФЗ.
2. Приказ Минздрава России № 345н, Минтруда России от 31.05.2019 № 372н «Об утверждении положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья».
3. Приказ Минздрава России № 348н от 31 мая 2019 года «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания органов и систем организма человека, предоставляемых для использования на дому».
4. Приказ Минздрава России № 505н от 10 июля 2019 года «Об утверждении Порядка передачи от медицинской организации пациенту (его законному представителю) медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, для использования на дому при оказании паллиативной медицинской помощи».

5. Приказ МЗ РФ № 831 от 3 октября 2019 года «Об утверждении ведомственной целевой программы «Развитие системы оказания паллиативной медицинской помощи».

**Прочие нормативно-правовые документы, с учетом которых разработаны клинические рекомендации:**

6. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10);
7. Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012г. № 1183н «Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников».
8. Приказ МЗ РФ от 23 июля 2010 г. № 541н. Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения.
9. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций».
10. Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации».
11. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".
12. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 27 августа 2019 г. n 585н "О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы";
13. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» от 9 августа 2005 г. № 494
14. Информационное письмо Минздрава России по возможности закупки лекарственного препарата по торговому наименованию (<https://www.rosminzdrav.ru/news/2019/12/18/13043-minzdrav-podgotovil-informatsionnoe-pismo-po-vozmozhnosti-zakupki-lekarstvennogo-preparata-po-torgovomu-naimenovaniyu>);

## Приложение Б. Алгоритмы действий врача



## Приложение В. Информация для пациента

### Что такое 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.

### Как проявляется болезнь Помпе?

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 мышц, 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.



### **Как наследуется болезнь Помпе?**

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.

### **Как лечат болезнь Помпе?**

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. При 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 мышцы невозможно.

### **Медико-генетическое консультирование при болезни Помпе**

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 семьи**

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, то сможете изменить жизнь к лучшему, сделать родного вам человека счастливым в ваших силах.

**Приложение Г1-Г10. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях**

**Приложение Г1. Основные симптомы МБП**

Клинические симптомы	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 БПН

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, сохраненный интеллект	96%

### Приложение ГЗ. Выполнение двигательных тестов при БПН

<b>Предъявляемое задание</b>	<b>Выполняет без труда</b>	<b>Выполняет с трудом</b>	<b>Не может выполнить</b>
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**

<b>Тип нарушения</b>	<b>Диагноз</b>	<b>Основные схожие симптомы</b>
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 КК
Воспалительная миопатия	Полимйозит Миозит с включениями	Постепенно развивающаяся слабость мышц, повышение КК
Врожденные миопатии	Немалиновая миопатия Болезнь центрального стержня и мультистержевая 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

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

\* Анализ крови должен включать: АСТ, АЛТ, ЛДГ, КК (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 Г6)

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

6MWT – тест 6-минутной ходьбы (6 minutes walking test, 6MWT) (Приложение Г8) [1]

*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

Фамилия, имя \_\_\_\_\_ Дата исследования: \_\_\_\_\_ число/месяц/год  
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: \_\_\_\_\_







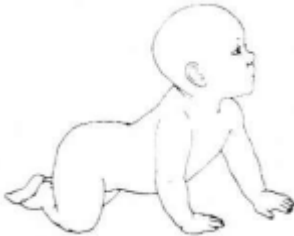


Примечания/рекомендации:



## ШКАЛА ОЦЕНКИ МОТОРНОГО РАЗВИТИЯ У МЛАДЕНЦЕВ

№ исследования		
<b>Положение на животе</b>		<p><b>Положение лежа на животе (1)</b> Физиологическая флексия. Поворачивает голову для отведения, носа от поверхности.</p>
		<p><b>Положение лежа на животе (2)</b> Симметрично поднимает голову под углом 45°. Не способен удерживать голову на одной линии с туловищем.</p>
		<p><b>Положение на животе с опорой</b> Локти находятся позади плеч. Без поддержки поднимает голову под углом 45°.</p>
		<p><b>Опора на предплечья (1)</b> Поднимает и удерживает голову под углом более 45°. Локти на одной линии с плечами. Грудная клетка размещается по центру.</p>
		<p><b>Подвижность в положении на животе</b> Поднимает голову под углом до 90°. Неконтролируемые попытки переноса веса.</p>
		<p><b>Опора на предплечья (2)</b> Локти находятся перед плечами. Активное подтягивание подбородка с вытягиванием шеи.</p>
<b>Положение на спине</b>		<p><b>Положение лежа на спине (1)</b> Физиологическая флексия. Поворот головы; подносит рот к руке. Беспорядочные движения руками и ногами.</p>
		<p><b>Положение лежа на спине (2)</b> Поворот головы к средней линии. Необязательный асимметричный шейный тонический рефлекс (АШТР).</p>
		<p><b>Положение лежа на спине (3)</b> Голова на одной линии с туловищем. Двигает руками, но не способен поднести руки к средней линии.</p>

		<p><b>Положение лежа на спине (4)</b> Активность сгибателей шеи с подтягиванием подбородка. Подносит руки к средней линии.</p>
		<p><b>Поднесение рук к коленям</b> Подтягивание подбородка. Достает руками до коленей. Активность брюшных мышц.</p>
<p><b>Посадка</b></p>		<p><b>Посадка с поддержкой</b> Поднимает и кратковременно удерживает голову на одной линии с туловищем.</p>
		<p><b>Посадка с опорой на руки</b> Удерживает голову на одной линии с туловищем. Кратковременно опирается на руки.</p>
		<p><b>Подтягивание в сидячее положение</b> Подтягивает подбородок; голова на одной линии с туловищем или впереди.</p>
<p><b>Вставание</b></p>		<p><b>Опора на ноги с поддержкой (1)</b> Возможно попеременное сгибание в тазобедренном и коленном суставах.</p>
		<p><b>Опора на ноги с поддержкой (2)</b> Голова на одной линии с туловищем. Бедра находятся позади плеч. Разнообразные движения ногами.</p>

<p><b>Опора на вытянутые руки</b></p>	<p><b>Перекатывание из положения на животе в положение на спине без поворота</b></p>	<p><b>Плавание</b></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><b>Попытка дотянуться до предмета из упора на предплечья</b></p>	<p><b>Переворот</b></p>	<p><b>Перекатывание из положения на животе в положение на спине с поворотом</b></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><b>Положение на четвереньках (1)</b></p>	<p><b>Поднесение рук к ступням</b></p>	<p><b>Перекатывание из положения на спине в положение на животе без поворота</b></p>
 <p>Ноги согнуты, отведены и повернуты кнаружи. Поясничный лордоз. Удерживает положение.</p>	 <p>Способен удерживать ноги в среднем положении. Присутствует подвижность в тазовом отделе.</p>	 <p>Боковое выпрямление головы. Туловище движется как одно целое.</p>

<p><b>Перекачивание из положения на спине в положение на животе с поворотом</b></p>	<p><b>Активное вытягивание</b></p>	<p><b>Посадка без поддержки</b></p>
 <p>Поворот туловища.</p>	 <p>Вытягивается, отталкиваясь ногами.</p>	 <p>Приведение лопаток и разгибание плеч. Не способен удержать положение.</p>
<p><b>Посадка с опорой на руки</b></p>	<p><b>Посадка без поддержки без опоры на руки</b></p>	<p><b>Перенос веса в положении сидя без поддержки</b></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><b>Посадка без опоры на руки (1)</b></p>	<p><b>Попытка дотянуться до предмета с поворотом в положении сидя</b></p>	<p><b>Вставание с поддержкой (3)</b></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.</p>

<p><b>Положение лежа на боку с опорой</b></p>	<p><b>Реципрокное ползание</b></p>	<p>Разнообразные движения ногами. <b>Перемещение из положения на четвереньках в положение сидя или полусидя</b></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><b>Реципрокное ползание на четвереньках (1)</b></p>	<p><b>Попытка дотянуться до предмета из упора на вытянутую руку</b></p>	<p><b>Положение на четвереньках (2)</b></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><b>Модифицированное положение на четвереньках</b></p>	<p><b>Перемещение из положения сидя в положение на животе</b></p>	<p><b>Перемещение из положения сидя на четвереньки</b></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>

**Самостоятельное  
стояние**



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

**Первые шаги**



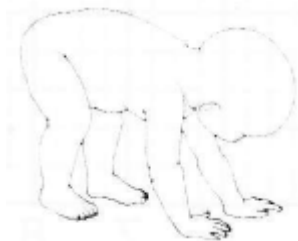
Ходит самостоятельно; передвигается быстро мелкими шагами.

**Вставание из  
модифицированного  
положения на корточках**



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

**Вставание из опоры на  
четыре конечности**



Быстро отталкивается ладонями, чтобы встать.

**Самостоятельное  
хождение**



Ходит самостоятельно.

**Сидение на корточках**



Сохраняет положение, уравновешивая реакции в ступнях и положение туловища.

**Посадка без опоры на  
руки (2)**



Положение ног варьирует. Младенец легко перемещается из одного положения в другое.

**Подтягивается для  
вставания с опорой**



Отталкивается руками и выпрямляет колени.

**Подтягивается для  
вставания / стоит**



Подтягивается, чтобы встать; переносит вес с одной стороны на другую

---

**Вставание с опорой с поворотом**

---



Поворот туловища и таза.

**Ходение с опорой без поворота**

---



Ходит с опорой в боковом направлении без поворота.

**Положение на одном колене**

---



Может вставать или перемещаться в данное положение.

---

**Контролируемое опускание из положения стоя**

---



Контролируемое опускание из положения стоя.

**Реципрокное ползание на четвереньках (2)**

---



Плоский поясничный отдел. Двигается с поворотом туловища.

**Ходение с опорой с поворотом**

---

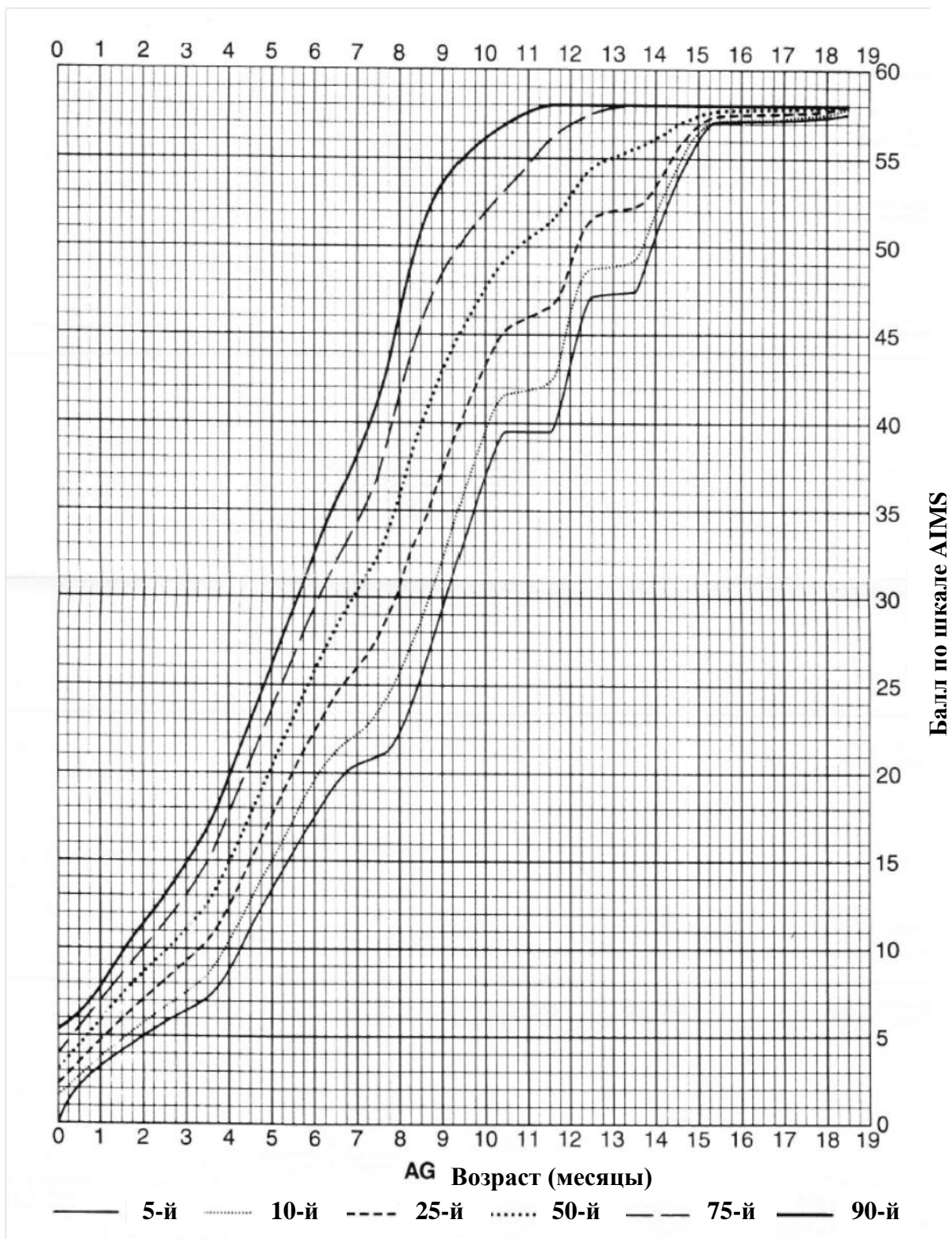


Ходит с опорой с поворотом.

---

# 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

<b>Балл</b>	<b>Определение силы</b>
5	Нормальная сила
4	Способность поднимать конечность против небольшого сопротивления
3	Способность поднимать конечность, но не против сопротивления
2	Движения только по 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
t		

<i>Действия, требующие <b>высоких затрат</b> энергии, такие как бег, подъем тяжелых предметов, занятия спортивными нагрузками</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Действия, требующие <b>умеренных затрат</b> энергии, такие как передвижение стола, толкание пылесоса, игра в боулинг или гольф</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Подъем или перенос пакетов с продуктами</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Подъем вверх на <b>несколько</b> этажей</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Подъем вверх на <b>один</b> этаж</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Нагибания, опускание на колени или наклоны вниз</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Прогулка пешком на расстояние больше 1,5 км</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Прогулка пешком на расстояние 500 - 800 метров</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Прогулка пешком на расстояние сто метров</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Водные гигиенические процедуры или одевание</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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?

- |  |                          |                          |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Вы провели меньше времени за работой или другими делами  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | Да                       | Нет                      |
| Вы сделали меньше, чем хотели бы   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | Да                       | Нет                      |
| Вы не смогли выполнять работу или другие действия <b>определенного рода</b>  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | Да                       | Нет                      |
| Вы столкнулись с <b>трудностями</b> при выполнении работы или других действий (например, Вам пришлось затрачивать дополнительные усилия) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | 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)?

- |  |                          |                          |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Вы провели меньше времени за работой или другими делами                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | Да                       | Нет                      |
| Вы сделали меньше, чем хотели бы   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | Да                       | Нет                      |
| Вы не смогли выполнить работу или другие действия так же <b>тщательно</b> , как обычно | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | 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:

	<i>Всегда</i>	<i>Почти всегда</i>	<i>Часто</i>	<i>Иногда</i>	<i>Редко</i>	<i>Никогда</i>
a. Вы чувствовали себя полным жизни?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Вы нервничали?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Вы находились в таком унынии, что ничто не могло поднять Вам настроение?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Вы чувствовали мир и покой?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. Вы были полны энергии?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. Вы чувствовали себя упавшим духом и подавленным?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. Вы чувствовали себя измотанным?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. Вы чувствовали себя счастливым человеком?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. Вы чувствовали себя уставшим?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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?**

	<i>Абсолютно верно</i>	<i>Скорее верно</i>	<i>Не знаю</i>	<i>Скорее неверно</i>	<i>Абсолютно неверно</i>
<i>Кажется, что я более склонен к заболеваниям, чем другие люди</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Я так же здоров, как другие знакомые мне люди</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Я ожидаю ухудшения своего здоровья</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Мое здоровье в превосходном состоянии</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*Данный опросник разрешен для использования группой IQOLA  
(Международный проект оценки качества жизни).*

## 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

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.