

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
ПАЦИЕНТАМ С БОЛЕЗНЬЮ ПОМПЕ**

2015

Клинические рекомендации рассмотрены на VII съезде Российского общества медицинских генетиков в Санкт Петербурге (19-23 мая 2015 г.) и утверждены председателем РОМГ, академиком РАН Е.К. Гинтером.

Клинические рекомендации рассмотрены на заседании профильной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по медицинской генетике 20 мая 2014 г. и утверждены главным внештатным специалистом по медицинской генетике Минздрава России С.И.Куцевым.

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
Методология	
Болезнь Помпе: общие сведения	
Определение	
Эпидемиология	
Классификация	
Генетический дефект	
Патофизиология	
Диагностика младенческой формы болезни Помпе (МБП)	
Клинические проявления МБП	
Клинические проявления БППН	
Лабораторная подтверждающая диагностика болезни Помпе	
Лечение пациентов с болезнью Помпе	
Особенности ведения пациентов с МБП	
Особенности ведения пациентов с БППН	
Медико-генетическое консультирование, пренатальная и преимплантационная диагностика	
Приложение 1. Шкала Альберта моторного развития младенцев	
Приложение 2. Сила мышц по шкале комитета медицинских исследований	
Приложение 3. Шкала Скотта для оценки мышечного статуса	
Приложение 4. Функциональные классы шкалы Виньоса	
Приложение 5. 6MWT – тест 6-минутной ходьбы (6 minutes walking test, 6MWT)	
Приложение 6. Шкала степени усталости	
Приложение 7. Роттердамская шкала инвалидности	
Приложение 8. Опросник качества жизни SF-36	

Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам с болезнью Помпе составлены коллективом авторов:

- Никитин С.С., д.м.н., «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням».
- Куцев С.И., д.м.н., ФГБНУ Медико-генетический научный центр.
- Басаргина Е.Н., д.м.н., ФГБУ Научный центр здоровья детей МЗ РФ, НИИ педиатрии.
- Михайлова С.В., д.м.н., ФГБУ Российская Детская Клиническая Больница МЗ РФ.
- Захарова Е.Ю., д.м.н., ФГБНУ Медико-генетический научный центр.
- Ларионова В.И., д.м.н., ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова МЗ РФ.
- Полякова С.И., д.м.н., ФГБНУ Медико-генетический научный центр.
- Котлукова Н.П., д.м.н., ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский университет имени Н.И. Пирогова МЗ РФ.
- Архипова Е.Н., к.м.н., ФНКЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева
- Ковальчук М.О., к.м.н., НИИ ОПП РАМН, отдел нервно-мышечной патологии человека.
- Бучинская Н.В., к.м.н., ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ.

Клинические рекомендации рассмотрены на заседании 2-го Российского экспертного совета по болезни Помпе 24 сентября 2014 г., прошедшего в рамках Пятой Российской Школы Миологии, в Санкт-Петербурге (22-25 сентября 2014 г.), заседании профильной комиссии по медицинской генетике Минздрава России (21 октября 2015 г.) и утверждены главным внештатным специалистом по медицинской генетике Минздрава России д.м.н. Куцевым С.И.

Клинические рекомендации рассмотрены на VII съезде Российского общества медицинских генетиков в Санкт Петербурге (19-23 мая 2015 г.) и утверждены председателем РОМГ, академиком РАН Е.К. Гинтером.

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств

Поиск в электронных базах данных

Описание методов использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для публикации являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

Методы использованные для оценки качества и силы доказательств

Консенсус экспертов;

Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл.1).

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендации

Степень рекомендации	Качество доказательства
<ul style="list-style-type: none">• 1А. Сильная рекомендация. Высококачественное доказательство*	<ul style="list-style-type: none">• Согласующиеся данные хорошо выполненных рандомизированных контролируемых исследований или неопровержимые доказательства в какой-либо другой форме• Дальнейшие исследования вряд ли изменят уверенность в оценке пользы и риска.
<ul style="list-style-type: none">• 1В. Сильная рекомендация. Доказательство умеренное	<ul style="list-style-type: none">• Данные рандомизированных контролируемых испытаний с важными ограничениями (противоречивые результаты, методологические недостатки, косвенные или неточные), или очень убедительные доказательства в какой-либо другой форме.• Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на уверенность в оценке пользы и риска и могут изменить оценку.

<ul style="list-style-type: none"> • 1С. Сильная рекомендация. <p>Низкий уровень доказательства</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Данные из наблюдательных исследований, бессистемного клинического опыта или из рандомизированных контролируемых испытаний с серьезными недостатками. Любая оценка эффекта является неопределенной.
<ul style="list-style-type: none"> • 2А. Слабая рекомендация. <p>Доказательство высокого качества</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Согласующиеся данные хорошо выполненных рандомизированных контролируемых исследований или неопровержимые доказательства в какой-либо другой форме • Дальнейшие исследования вряд ли изменят уверенность в оценке пользы и риска.
<ul style="list-style-type: none"> • 2В. Слабая рекомендация. <p>Умеренное качество доказательства</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Данные рандомизированных контролируемых испытаний с важными ограничениями (противоречивые результаты, методологические недостатки, косвенные или неточные), или очень убедительные доказательства в какой-либо другой форме. • Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на уверенность в оценке пользы и риска и могут изменить оценку.
<ul style="list-style-type: none"> • 2С. Слабая рекомендация. <p>Доказательство низкого качества</p> <ul style="list-style-type: none"> • 	<ul style="list-style-type: none"> • Данные из наблюдательных исследований, бессистемного клинического опыта, или из рандомизированных контролируемых испытаний с серьезными недостатками. Любая оценка эффекта является неопределенной

• *В таблице цифровое значение соответствует силе рекомендаций, буквенное - соответствует уровню доказательности

Определение. Гликогеноз II типа, заболевание также широко известное как болезнь Помпе (БП), относится к редким мультисистемным наследственным болезням накопления (ОМIM # 232300), связанным с дефицитом фермента кислой мальтазы в лизосомах. Преимущественное накопление гликогена отмечено в скелетных мышцах, но в разной степени может обнаруживаться и в других органах и тканях, включая сердечную мышцу, печень, нервную систему, гладкую мускулатуру и т.п.

В литературе используются следующие общепринятые синонимы БП: болезнь накопления гликогена II типа (GSD-II); дефицит кислой мальтазы (AMD); гликогеноз II типа.

Эпидемиология. Точная распространенность БП неизвестна. По данным разных авторов частота болезни, в зависимости от страны и этнической принадлежности, варьируют в диапазоне от 1:40.000 до 1:300.000. Например, в южном Китае и на Тайване частота классической младенческой (инфантильной) формы БП составляет 1:40.000-50.000, т.е. выявляется у 0,5-1% населения, являясь самым частым гликогенозом. При рассмотрении данных по Тайваню отдельно, частота заболеваемости составила 1:33.134. По результатам скрининга новорожденных по сухому пятну крови (СПК) в Австрии частота БП составила 1:8.684. В Голландии частота гликогеноза II типа у младенцев составляет 1:138.000, а формы БП с поздним началом - 1:57.000. Сегодня считается, что суммарная частота БП составляет 1:40000.

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

Согласно МКБ 10 заболевание относится к классу IV, болезням эндокринной системы, расстройству питания и нарушению обмена веществ, E74.0 - болезни накопления гликогена (болезнь Помпе).

Всех пациентов с гликогенозом II типа, 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 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.

Сегодня, с учетом единого патогенеза гликогеноза II типа, выделяют только **два варианта БП** в зависимости от времени манифеста симптомов:

1. Младенческая (инфантильная) болезнь Помпе (МБП) манифестирующая в период новорожденности или младенческом возрасте
2. Болезнь Помпе с поздним началом (БППН).

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

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

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

Генетический дефект при БП проявляется недостаточностью фермента кислой альфа-глюкозидазы (КАГ). Ген КАГ локализован на длинном плече 17 хромосомы (17q25.2-q25.3), состоит из 20 экзонов и имеет размер 20 Кб. Сегодня идентифицировано более 300 мутаций гена и их число постоянно растет (табл. 2).

Таблица 2. Наиболее распространенные мутации при БП

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

Мутация гена приводит к снижению синтеза или полному отсутствию фермента КАГ), который относится к группе лизосомальных гидролаз. Заболевание моногенное, наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Патофизиология. Мутация в двух копиях гена GAA, кодирующего лизосомальный фермент GAA, отвечающий за деградацию гликогена в лизосомах, приводит к разной степени дефицита фермента. Младенческая форма БП развивается при значительном снижении (обычно <1% в фибробластах кожи) или полном отсутствии активности фермента кислой α -глюкозидазы. Больше всего гликоген накапливается в скелетных мышцах и печени. Отложение или утилизация гликогена зависят от потребности организма в глюкозе. Биохимические превращения гликогена в печени способствуют поддержанию нормального уровня глюкозы в крови. В скелетных мышцах при метаболизме гликогена образуется глюкозо-6-фосфат участвующий в процессе окисления и продукции энергии, необходимой для нормальной работы мышц (ее сокращения и расслабления).

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

1. Гликогенфосфорилаза расщепляет только α -1,4-гликозидные связи. Поэтапное отщепление остатков глюкозы прекращается, когда до точки ветвления остаётся 4 мономера (реакция 1).
2. Реакция 2 заключается в переносе трех оставшихся до точки ветвления глюкозных остатков на нередуцирующий конец соседней цепи при участии олигосахаридтрансферазы, удлиняя её и таким образом создавая условия для действия фосфорилазы.
3. Реакция 3 происходит при участии фермента КАГ, что приводит к гидролитическому отщеплению глюкозного остатка в виде свободной

глюкозы. В результате отщепления свободной глюкозы неразветвленный участок гликогена может вновь атаковаться фосфорилазой. Отсутствие или значимый дефицит КАГ приводит к массивному накоплению гликогена в лизосоме и ее перерастяжению, вплоть до разрушения.

При болезни Помпе, независимо от формы, гликоген может накапливаться практически в любых тканях, но при этом имеется преимущественное скопление гликогена в разных органах и тканях, которое уже зависит от формы болезни. Так, при МБП гликоген накапливается в скелетной мускулатуре, сердечной мышце, печени, мышцах языка. Реже аномальные отложения гликогена могут встречаться в мышечном слое сосудистой стенки, определяя развитие аневризм и мальформаций, а также – в клетках центральной и периферической нервной системы. 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. На далеко зашедших стадиях БППН снижение слуха, нарушение мочеиспускания и дефекации, а также случайно выявляемые внутримозговые сосудистые мальформации чаще всего являются проявлениями основного генетического дефекта.

Вторичные факторы могут влиять на клиническое течение БП у пациентов с одинаковыми генетическими мутациями, что соответствует слабой корреляции между генотипом и фенотипом. Несмотря на разнообразие клинической картины БП характеризуется неуклонно прогрессирующим течением с разными вариантами прогрессирования. Диагностика БП, независимо от формы, основана на оценке клинических симптомов, данных инструментальных и лабораторных обследований.

Клинические проявления младенческой формы болезни Помпе

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

Первые признаки и симптомы МБП появляются уже на 2-3 месяцах жизни. При осмотре на педиатрическом приеме обращает внимание мышечная гипотония и прогрессирующая мышечная слабость. Лицо ребенка приобретает характерный вид: рот приоткрыт, полость рта заполнена увеличенным языком (у 1/3 младенцев), мимика ослаблена. Мать часто

жалуется на то, что ребенок стал плохо брать грудь и отстаёт в весе, быстро устает при сосании, плохо глотает. Дальнейший осмотр выявляет плотность мышц, обнаруживаются признаки дыхательной и сердечной недостаточности: бледность кожи, центральный и акроцианоз, гипергидроз, стонущее дыхание, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, деформация грудной клетки по типу «сердечного горба», расширение границ относительной сердечной тупости, ослабление периферической пульсации, гепатомегалия, периферические отеки. Аускультативно в легких жесткое дыхание, часто - проводные хрипы, ослабление дыхания слева, тахипноэ; тоны сердца глухие, систолический шум над всей областью сердца, нарушение ритма сердца (тахикардия, брадикардия, желудочковая аритмия). Для классической МБП характерно развитие ателектазов легких у младенцев, в основном, - в нижней доле левого легкого за счет сдавления главного бронха гипертрофированным сердцем. Печень увеличена. Рентгенологическое исследование грудной клетки выявляет гипертрофическую кардиомиопатию. При более позднем дебюте МБП - в анамнезе частые респираторные инфекции.

Неврологический осмотр обнаруживает выраженную задержку развития в виде нарушения формирования моторных навыков: снижена спонтанная и произвольная двигательная активность, ребенок не держит голову, не переворачивается самостоятельно, не сидит. Слабость проксимальных мышц в положении лежа придает ребенку характерную "позу лягушки", при попытке поднять его за руки голова откидывается назад. При удержании ребенка на руке - типичный вид "вялого ребенка". Возможна избирательная гипертрофия и пальпаторная плотность мышц нижних конечностей. Сухожильные рефлексy в дебюте могут быть сохранены, но по мере прогрессирования заболевания угасают. В табл. 3 представлены основные симптомы МПБ.

Таблица 3. Основные симптомы МБП по данным литературы

Клинический симптом	Частота
Синдром «вялого ребенка», быстрое прогрессирование мышечной слабости, аксиальная гипотония, снижение моторной активности, слабость мимических мышц, арефлексия в поздней стадии заболевания, икроножные мышцы плотные при пальпации	до 96%
Кардиомегалия, кардиомиопатия и/или сердечная недостаточность	до 95%
Гепатомегалия	до 82%
Макроглоссия	до 62%

Трудности при вскармливании и низкая прибавка в весе	до 50%
Частые респираторные инфекции, респираторный дистресс и снижение дыхательной функции	30-40%
Повышение уровня креатинкиназы	100%
Быстрое и неуклонное прогрессирующее заболевание	100%

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 болезни Помпе клинический спектр и тяжесть поражения разных органов и систем зависят от возраста пациента. После относительно благополучного развития ребенка в младенчестве, при наличии гликогеноза II типа, 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 после первого года жизни (иногда в литературе эту форму БППН называют ювенильной, для того, чтобы подчеркнуть, что болезнь манифестировала в детстве, но после первого года жизни) обнаруживается миопатический синдром, органомегалия. Наблюдается задержка формирования двигательных навыков. Вовлечение в патологический процесс сердечной мышцы варьируемо, чаще развивается дыхательная недостаточность в результате слабости диафрагмы и межреберных мышц.

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

Таблица 4. Основные клинические симптомы детской формы БППН

по данным литературы

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%

Следует отметить, что повышение в 95% случаев уровня сывороточной креатинкиназы (КК) при БП отмечается в 2-10 раз, но все же степень повышения особенно велика при МБП (до 2000 Ед/л и выше). 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 ($\rho = -0,53$, $p < 0,001$).

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

и остеопения также должны насторожить в плане наличия у ребенка БППН. У детей, в отличие от младенцев, при БППН кардиомиопатия встречается значительно реже и практически никогда заболевание не проявляется патологией со стороны сердца.

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

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

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. По паттерну распределения мышечной слабости отмечается несколько меньшая вариабельность между пациентами. В большинстве случаев максимальная слабость касается параспинальных мышц и мышц передней стенки живота, мышц проксимальных отделов ног и мышц плечевого пояса. Слабость проксимальных отделов преобладает над снижением силы в дистальных мышцах (если таковая наблюдается). Более того, в случае обнаружения слабости мышц конечностей и ее оценки через год после первого осмотра больного, прогрессирующее снижение мышечной силы отмечено больше для ног, чем для рук. В среднем, сила мышц ног падает на 7,1%, а рук - на 4%. По характеру распределения мышечной слабости разные авторы отмечают следующие закономерности. Описано большее симметричное вовлечение отводящих мышц бедер и ягодиц при относительной сохранности мышц сгибателей бедра, относительная сохранность мышц бедер по сравнению с мышцами тазового пояса и слабостью мышц разгибателей бедра. На ранних стадиях болезни изменения в мышцах могут проявляться только походкой вперевалку по типу "утиной походки" с гиперлордозом поясничного отдела. Слабость мышц плечевого пояса чаще всего обнаруживается при

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

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

При осмотре рекомендуется тестирование мышц разных групп с выполнением простых заданий (см. табл. 6), по результатам которых можно со значительной вероятностью обосновать необходимость обследования пациента на наличие БППН.

**Таблица 6. Выполнение двигательных тестов при БППН
(по Hagemans, 2005)**

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

На основании сбора анамнеза и осмотра пациента крайне важно выделитьстораживающие симптомы БППН:

- Слабость мышц передней стенки живота
- Слабость параспинальных мышц (лордоз, кифоз, сколиоз)
- Слабость ягодичных мышц и трудность удержания равновесия при вставании
- Сохранность силы четырехглавых мышц при слабости мышц других отделов
- Слабость сгибателей шеи
- Слабость диафрагмы, одышка
- Слабость мышц языка
- Слабость мимических мышц, особенно асимметричная
- Относительно не высокие цифры КК при наличии миопатического синдрома
- Утренняя головная боль, тахикардия, дневная сонливость, необычная утомляемость
- Случайно выявленные (асимптомные) мальформации сосудов головного мозга

Дифференциальная диагностика

Сложность диагностики БППН определяется отсутствием специфических клинических симптомов, характерных для большинства нервно-мышечных болезней, а также разнообразием их сочетания, временем появления и тяжести в процессе развития болезни. Дифференциальная диагностика МБП проводится со всеми заболеваниями, основным клиническим проявлением которых является синдром вялого ребенка. Перечень основных заболеваний входящий в дифференциальный диагноз при БППН представлен в табл. 5.

**Таблица 5. Основные заболевания для
дифференциального диагноза БППН**

Тип нарушения	Диагноз	Основные схожие симптомы
Мышечные дистрофии	Поясно-конечностная мышечная дистрофия Дистрофинопатии (миодистрофия Дюшена, Беккера) Миофибриллярная миопатия Миотоническая дистрофия 2 типа Плечелопаточная миодистрофия Болезнь Данона Х-сцепленная миопатия Лицелопаточноконечностная мышечная дистрофия	Прогрессирующая слабость мышц поясов, нижних конечностей, крыловидные лопатки, крампи, повышение КК
Воспалительная миопатия	Полимиозит Миозит с включениями	Постепенно развивающаяся слабость мышц, повышение КК
Врожденные миопатии	Немалиновая миопатия Болезнь центрального стержня и мультистержневая миопатии Центронуклеарная миопатия Миопатия с гиалиновыми тельцами Прочие врожденные миопатии	Мышечная слабость, гипотония при нормальном или умеренно повышенном уровне КК, наличии скелетных нарушений
Метаболические миопатии	Гликогенозы III, IV V и VII типов Болезнь МакАрдля (поздняя форма) 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	Неустановленный диагноз	Повышение КК

Диагностика болезни Помпе.

Принципы установления диагноза гликогеноза II типа в целом одинаковы для МБП и БППН и, в конечном итоге, направлены на выявление измененной активности соответствующего фермента.

Часто диагностика МБП начинается с выявления кардиомегалии, дыхательной недостаточности, миопатического синдрома и дисфункции желудочно-кишечного тракта, т.е. с выяснения причины, обуславливающей синдром, обративший на себя внимание.

Рекомендуемые исследования при МБП:

1. Клинически: осмотр педиатра (в младенческом и детском возрасте), невролога, кардиолога.
2. Инструментальное исследование:
 - нервно-мышечной системы (стимуляционная и игольчатая ЭМГ);
 - сердца (рентгенограмма грудной клетки, ЭКГ, Эхо-КГ);
 - легких (рентгенограмма грудной клетки, пульс-оксиметрия и капнография, полисомнография). Оценка функции внешнего дыхания обязательна в положении стоя и лежа – с определением разницы в показателях;
 - ЖКТ (ультразвуковое исследование печени, поджелудочной железы);
3. Лабораторная диагностика: биохимический анализ крови с определением уровня АЛТ, АСТ, сывороточной КК, ЛДГ.
Анализ активности кислой альфа-глюкозидазы по сухому пятну крови.
4. Анализ мышечного биоптата (только по показаниям):
 - гистологическое исследование;
 - иммуногистохимическое исследование;
 - электронная микроскопия.
5. Генетические методы исследования (ДНК-анализ)

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

Лабораторная подтверждающая диагностика болезни Помпе

Диагноз БП обязательно должен быть подтвержден лабораторными методами. «Золотым стандартом» диагностики БП является определение активности фермента кислой мальтазы (лизосомной альфа-глюкозидазы, GAA, КАГ) в тканях. У пациентов с МБП активность фермента, как правило, не превышает 1% от нормы. У больных с БППН активность GAA может составлять до 30%. Выявлена корреляция между степенью тяжести заболевания и активностью фермента. При этом биохимическая подтверждающая диагностика БП представляет определенные трудности. Это связано с наличием в лейкоцитах периферической крови фермента нейтральной мальтазы, близкой по своей субстратной специфичности к кислой мальтазе. Присутствие этого фермента может исказить значения истинной активности GAA и приводить к ложноотрицательным результатам, поэтому иногда рекомендуют в качестве ткани для исследования использовать культуру кожных фибробластов (ККФ) или мышечный биоптат, в которых нейтральная мальтаза не экспрессируется. В последние годы применяют тест с добавлением ингибитора нейтральной мальтазы, что позволяет измерять активность только GAA.

Наиболее удобным современным методом является определение активности ферментов в пятнах высушенной крови с помощью тандемной масс-спектрометрии. В таблице 7 представлены рекомендуемые подходы по определению активности GAA в разных тканях.

Методы молекулярно-генетического анализа могут быть полезны в качестве дополнительного теста при подтверждающей диагностике БП, если недоступен биологический материал пробанда, а также для пренатальной и преимплантационной диагностики. Однако, поскольку в гене GAA описано большое число уникальных мутаций, а также полиморфных вариантов, могут возникнуть трудности в интерпретации впервые выявленных изменений нуклеотидной последовательности.

При составлении заключения лабораторной диагностики, по рекомендациям международной группы экспертов, для подтверждения диагноза БП после выявления снижения активности фермента в образце крови, необходимо провести повторное определение активности фермента в другом образце биоматериала (предпочтительно мышечная ткань, культура кожных фибробластов) или подтвердить биохимический диагноз методами ДНК-диагностики.

Необходимо отметить, что клинический диагноз болезни Помпе - прежде всего фенотипический и основывается на клинической картине заболевания в сочетании с лабораторным подтверждением снижения или отсутствия активности КАГ.

Таблица 7. Определение активности КАГ в разных тканях

Образцы биоматериала	Характеристика теста, требования к транспортировке биоматериала
<p>Пятна высушенной крови</p>	<p>Минимально инвазивный, требуется небольшой объем образца; может применяться для массового и селективного скрининга на БП.</p> <p>Образцы можно транспортировать при обычной температуре в течении нескольких дней.</p> <p>Фермент сохраняет активность в течение нескольких месяцев при 4⁰С</p>
<p>Лейкоциты периферической крови</p>	<p>Минимально инвазивный, необходимы образцы цельной крови в гепаринизированной пробирке;</p> <p>Необходимо применять ингибитор MGA.</p> <p>Жесткие требования к транспортировке - не более 24 часов. Транспортировка при температуре 0-4⁰С</p>
<p>Фракция лимфоцитов</p>	<p>Минимально инвазивный, необходимы образцы цельной крови в гепаринизированной пробирке.</p>

	<p>Дополнительный этап - выделение лимфоцитов требует определенного опыта работы</p> <p>Жесткие требования к транспортировке - не более 24 часов. Жесткий температурный режим - при температуре 0-4°C</p>
<p>Культура кожных фибробластов</p>	<p>Обеспечивает надежный анализ фермента GAA. Не требует применения ингибитора MGA. Инвазивный тест.</p> <p>Требуется 2-4 недель для получения ККФ</p> <p>Ограниченное число лабораторий имеет возможности для культивирования клеток</p>
<p>Мышечный биоптат</p>	<p>Инвазивная процедура, проводится только в условиях стационара.</p> <p>Обеспечивает надежный анализ фермента GAA, кроме того в мышечном биоптате возможно проведение гистологического исследования для дифференциальной диагностики БП и других миопатий.</p> <p>Ограниченное число лабораторий имеет возможности для исследований мышечной ткани</p>

Лечение пациентов с БП

Современное лечение болезни Помпе заключается в назначении пожизненной ферментной заместительной терапии (ФЗТ) рекомбинантной человеческой кислой α -глюкозидазой.

Единственным препаратом для патогенетической ФЗТ болезни Помпе является алглюкозидаза альфа, зарегистрированная в Российской Федерации как Майозайм®.

Препарат Майозайм® (алглюкозидаза альфа) (Код АТХ:А16АВ07), рекомбинантный фермент, синтезируемый клеточной линией, полученной из яичников китайских хомячков. Майозайм® восполняет активность лизосомальной КАГ, что приводит к стабилизации или восстановлению функции сердечной и скелетных мышц (включая дыхательные мышцы). Препарат хорошо переносится, не имеет выраженных побочных эффектов.

Показан для долговременной ФЗТ у пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Помпе всех возрастов.

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

Препарат выпускается во флаконах, количество лиофилизата в которых эквивалентно 50 мг активного вещества. Вводится в/в капельно в дозировке 20 мг/кг веса пациента.

Ферментзаместительная терапия позволяет сохранить жизнь пациентам с болезнью Помпе, улучшает ее качество и замедляет прогрессирование болезни. Раннее начало терапии очень важно, так как позволяет добиться наиболее лучших клинических исходов. Доказано, что применение ферментзаместительной терапии при младенческой форме болезни уменьшает риск смерти на 99%, а риск смерти или необходимости в инвазивной вентиляции легких – на 92%. Своевременное назначение терапии алглюкозидазой альфа вызывает обратное развитие кардиомиопатии у пациентов с младенческой формой болезни Помпе, улучшает показатели мышечной силы, двигательной активности и стабилизирует состояние дыхательной системы у детей и взрослых пациентов. Терапия препаратом Майозайм® 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.

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

При наличии подтвержденного диагноза болезни Помпе, независимо от возраста пациента, патогенетическая терапия алглюкозидазой альфа должна быть инициирована незамедлительно. Жизненная важность раннего начала терапии подчеркнута во всех международных рекомендациях по лечению болезни Помпе.

Ведение пациентов с болезнью Помпе предполагает мультидисциплинарный подход с обязательным участием неврологов (особенно, нервно-мышечных специалистов), генетиков, кардиологов, пульмонологов, гастроэнтерологов, физиотерапевтов и врачей других специальностей, имеющих опыт в лечении этого редкого заболевания.

Особенности ведения пациентов с МБП.

Пациентам с младенческой формой БП жизненно важно немедленное назначение ФЗТ при установлении диагноза.

Особенности проведения ФЗТ при МБП:

- Не кормить ребенка за 3-4 часа до проведения инфузии (предупреждение аспирации, возможное проведение реанимационных мероприятий);
- Разведение препарата в минимальном объеме;
- Введение препарата при первых инфузиях должно проводиться в центральный венозный катетер или - при введении в периферический венозный катетер необходимо иметь два доступа, в дальнейшем рекомендуется установка инфузионной порт-системы;
- Инфузии с ограниченной скоростью (повышение на 0,5-1мл/ч каждые 30-60 мин), учитывая высокий риск декомпенсации сердечной недостаточности на фоне гиперволемии;
- Проведение первых 3-х инфузий в ОРИТ с участием реаниматолога. Нахождение в ОРИТ в течение 3-6 часов после завершения процедуры;
- Инсуффляция увлажненного O₂ через маску;
- Мониторинг витальных функций по прикроватному монитору (ЧСС, АД, сатурация) во время проведения инфузии, или - по показаниям (зависит от тяжести состояния).

Мониторирование пациента с МБП должно включать контроль:

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

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

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

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

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

- Использование препаратов для лечения сердечной недостаточности (сердечные гликозиды, диуретики, бета-

блокаторы, ингибиторы АПФ - см. рекомендации по лечению Хронической сердечной недостаточности у детей). Назначение антиаритмических препаратов разных классов с учетом высокой аритмогенности миокарда.

NB! Некорректное использование препаратов может усугубить состояние больного.

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

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

- Полисомнография - после постановки диагноза и по клиническим показаниям (выявление и профилактика апноэ во сне).

- Санация верхних дыхательных путей - при необходимости (скопление секрета, рефлюкс).

- Микробиологическое исследование трахеального аспирата с целью оценки микробного статуса и необходимости проведения антибактериальной и/или противогрибковой терапии.

- Оценка ФВД во сне и/или при бодрствовании - при появлении и/или нарастании жалоб на усталость, появление периферического цианоза, апноэ во сне, падении ЖЕЛ ниже 40-50%, падения сатурации и неэффективность ее коррекции на фоне инсуффляций кислорода у детей раннего возраста.

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

- Лечение любых инфекций дыхательных путей должно носить агрессивный характер, назначение антибактериальной терапии проводится в максимальных терапевтических дозировках.

- Обучение родителей использованию небулайзера, отсоса.

- **Желудочно-кишечного тракта.**

- Контроль роста-весовых параметров еженедельно, ежемесячно, ежеквартально

- Включение в рацион специализированных высококалорийных и высокобелковых, анитрефлюксных смесей.

- Зондовое кормление, или совмещение перорального и зондового питания при сохранении адекватного глотания и отсутствии поперхивания.

- Назодуоденальное зондовое кормление при сохранении рефлюкса и высоком риске аспирации.

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

- **Скелетно-мышечной системы.**

- Поддержка максимального уровня функций скелетно-мышечного аппарата для предотвращения и минимизации вторичных осложнений (развитие контрактур, мышечных атрофий, компенсаторной деформации скелета, остеопении, остеопороза).

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

- Применение препаратов кальция, магния, витамина Д.

Осмотр невролога с оценкой моторных возможностей и нервно-психического развития ребенка необходимо проводить каждые 3-6 месяцев для детей в возрасте до 5 лет и ежегодно для более старших пациентов оценка по шкале Альберта моторного развития младенцев (AIMS) (Приложение 1). Тестирование слуха должно проводиться ежегодно или по клиническим показаниям.

Общепатрипевтические мероприятия при МБП:

- Лечение сопутствующих заболеваний проводится агрессивно, часто с эмпирическим назначением антибактериальной терапии.
- Вакцинация по индивидуальному графику, включает в себя помимо вакцин, включенных в национальный календарь прививок, вакцину против РС вируса, сезонную вакцину от гриппа, пневмококковую вакцину. Диагноз МБП не является противопоказанием для проведения прививок.

Особенности проведения анестезиологических и хирургических мероприятий:

- Консолидация хирургических процедур, требующих анестезиологического пособия.
- Максимально избегать интубации или минимизировать длительность ее проведения.

Прогноз болезни зависит от возраста дебюта заболевания, количества вовлеченных систем организма, включая степень и тяжесть поражения мышечного аппарата (скелетной, дыхательной, сердечной мускулатур), скорости прогрессирования, времени начала ФЗТ.

Особенности ведения пациентов с БППН

Проблема остеопении и остеопороза при БП.

Снижение минеральной плотности костей является частой находкой у пациентов с болезнью Помпе и по данным последних исследований достигает уровня 67% случаев. 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. Рекомендуются обязательные ежегодные обследования минеральной плотности костей для своевременной коррекции получаемого лечения по поводу остеопении и остеопороза. Пациенты и члены семьи должны быть информированы о всех последствиях неадекватного отношения к проблеме остеопороза. Следует настойчиво рекомендовать пациенту с нарушением походки и равновесия пользоваться вспомогательными

предметами - тростью, ходунками, а при необходимости использовать механические средства передвижения (кресло-каталку и пр.). Обязательным является своевременное назначение препаратов витамина D, кальция, бифосфонатов по тем схемам, рекомендованным для общей популяции. Пациенты с БППН должны регулярно осматриваться эндокринологом с проведением обследования. Большое значение имеет правильный образ жизни с адекватным распределением нагрузок, занятий лечебной физкультурой под контролем информированного инструктора.

В случае обнаружения у пациента мальформаций или иной патологии сосудов головного мозга, подход к ведению подобных случаев не должен отличаться от случаев пациентов с аналогичной патологией, но не имеющих БП.

Необходимый график обследований пациентов с диагностированной болезнью Помпе можно представить в следующем виде:

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

1. Шкала Альберта моторного развития младенцев (AIMS) (Приложение 1)
2. Сила мышц по шкале комитета медицинских исследований (Приложение 2)
3. Шкала Скотта для оценки мышечного статуса (Приложение 3)
4. Функциональные классы шкалы Виньоса (Приложение 4)
5. 6MWT – тест 6-минутной ходьбы (6 minutes walking test, 6MWT) (Приложение 5)

Медико-генетическое консультирование, пренатальная и преимплантационная диагностика

Семьям с больными детьми рекомендуется медико-генетическое консультирование с целью определения генетического риска. Как и при других аутосомно-рецессивных заболеваниях, при БП для каждой беременности риск рождения ребенка составляет 25%. В семьях, где есть больной ребенок, возможно проведение пренатальной и преимплантационной диагностики. Для этого родителям необходимо обратиться в специализированные диагностические лаборатории и медицинские центры. Пренатальная диагностика проводится молекулярно-генетическими или биохимическими методами, путем исследования ДНК, выделенной из биоптата ворсин хориона на 9-11 неделе беременности и/или клеток амниотической жидкости, плодной крови на 20-22 неделе беременности.

Приложение 1.

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 подшкале
Положение на животе			
Положение на спине			
Посадка			
Вставание			



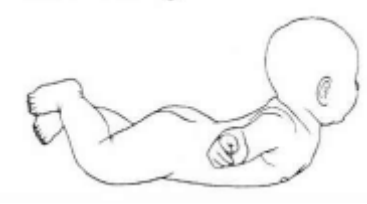
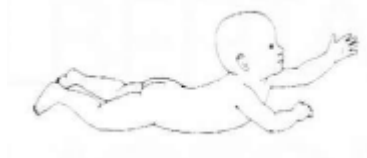


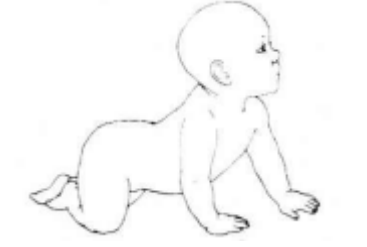


Общий балл: _____ Процентиль: _____










Примечания/рекомендации:



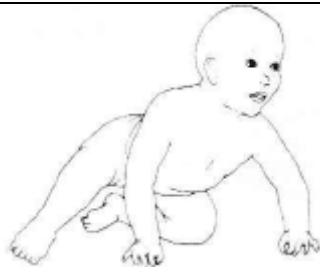



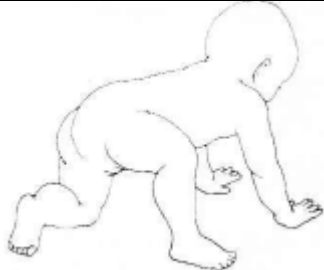

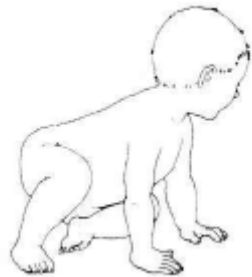
ШКАЛА ОЦЕНКИ МОТОРНОГО РАЗВИТИЯ У МЛАДЕНЦЕВ










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

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

<p>Опора на вытянутые руки</p>	<p>Перекачивание из положения на животе в положение на спине без поворота</p>	<p>Плавание</p>
 <p>Руки вытянуты. Подтягивание подбородка с подъемом грудной клетки. Боковой перенос веса.</p>	 <p>Движение инициируется головой. Туловище движется как одно целое.</p>	 <p>Паттерн активности разгибателей.</p>
<p>Попытка дотянуться до предмета из упора на предплечья</p>	<p>Переворот</p>	<p>Перекачивание из положения на животе в положение на спине с поворотом</p>
 <p>Активный перенос веса с одной стороны. Контролируемая попытка дотянуться до предмета свободной рукой.</p>	 <p>Перевороты. Движения рук и ног. Боковая флексия туловища.</p>	 <p>Поворот туловища</p>
<p>Положение на четвереньках (1)</p>	<p>Поднесение рук к ступням</p>	<p>Перекачивание из положения на спине в положение на животе без поворота</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>Перекатывание из положения на спине в положение на животе с поворотом</p>	<p>Активное вытягивание</p>	<p>Посадка без поддержки</p>
 <p>Поворот туловища.</p>	 <p>Вытягивается, отталкиваясь ногами.</p>	 <p>Приведение лопаток и разгибание плеч. Не способен удержать положение.</p>
<p>Посадка с опорой на руки</p>	<p>Посадка без поддержки без опоры на руки</p>	<p>Перенос веса в положении сидя без поддержки</p>
 <p>Вытягивание грудного отдела позвоночника. Движения головы, независимые от туловища; опирается на вытянутые руки.</p>	 <p>Не может оставаться один в сидячем положении неограниченное время.</p>	 <p>Перенос веса вперед, назад или в стороны. Не может оставаться один в сидячем положении.</p>
<p>Посадка без опоры на руки (1)</p>	<p>Попытка дотянуться до предмета с поворотом в положении сидя</p>	<p>Вставание с поддержкой (3)</p>
 <p>Руки не прижаты к телу. Способен играть с игрушкой. Может оставаться один в сидячем положении.</p>	 <p>Сидит самостоятельно. Тянется к игрушке с поворотом туловища.</p>	 <p>Бедра находятся на линии плеч. Активный контроль туловища. Разнообразные движения ногами.</p>

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

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

Самостоятельное стояние

Первые шаги

**Вставание из
модифицированного
положения на корточках**



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



Ходит самостоятельно;
передвигается быстро
мелкими шагами.

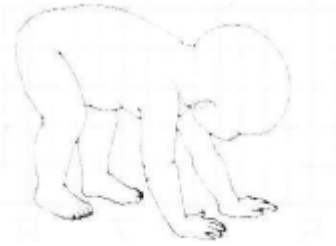


Перемещается из положения
на корточках в положение стоя
с контролируемой флексией и
выпрямлением бедер и
коленей.

**Вставание из опоры на четыре
конечности**

Самостоятельное хождение

Сидение на корточках



Быстро отталкивается
ладонями, чтобы встать.

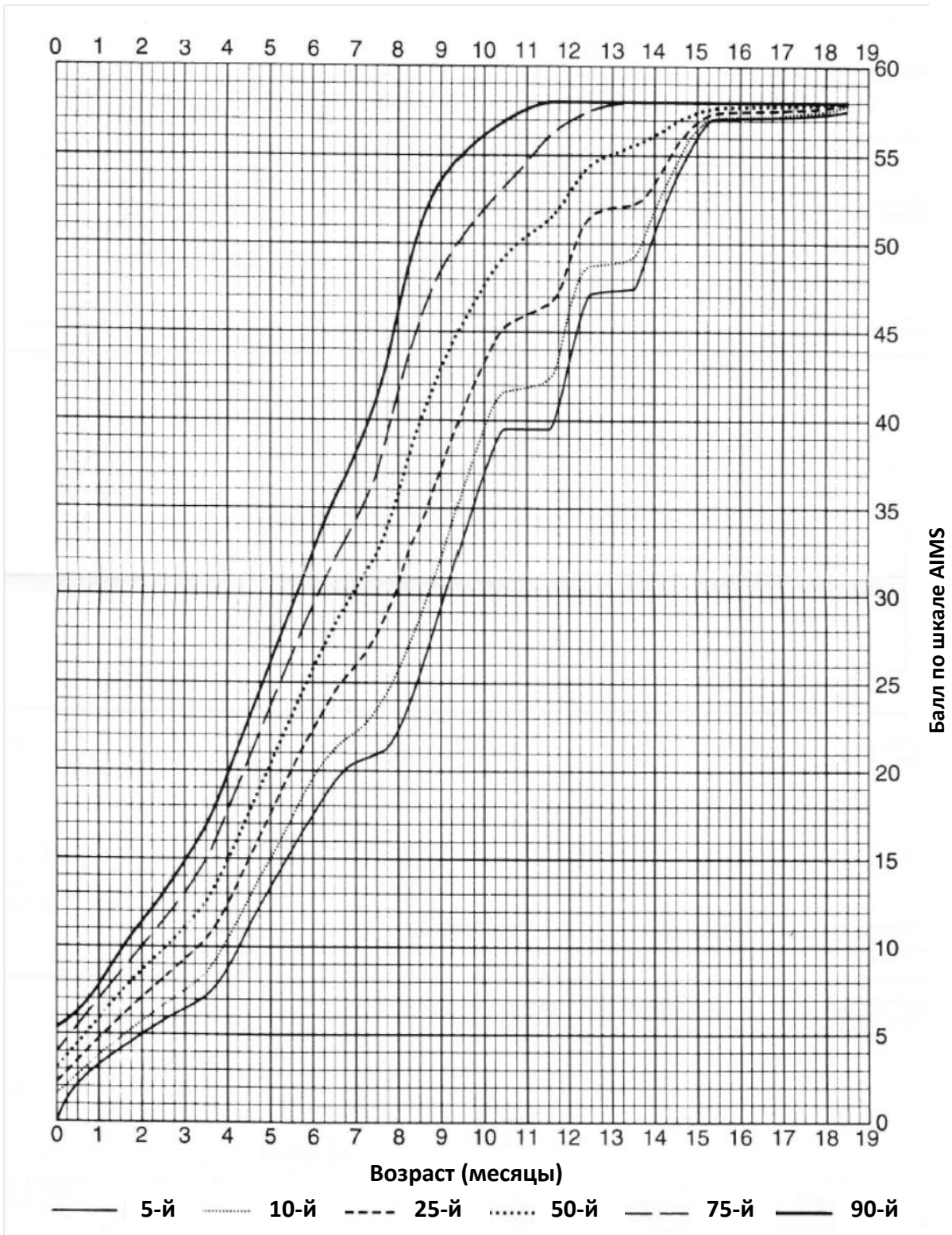


Ходит самостоятельно.



Сохраняет положение,
уравновешивая реакции в
ступнях и положение
туловища.

Величины перцентилей



Приложение 2.

Сила мышц по шкале комитета медицинских исследований

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

Данная шкала позволяет оценить:

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

Приложение 3.

Шкала Скотта для оценки мышечного статуса

№	Виды движения
1	Подъем головы
2	Поворот со спины на живот через правую сторону
3	Поворот со спины на живот через левую сторону
4	Поворот с живота на спину через правую сторону
5	Поворот с живота на спину через левую сторону
6	Садится (принимает сидячее положение)

7	Сидит
8	Встает (принимает стоячее положение)
9	Стоит
10	Стоит на пятках
11	Стоит на носках
12	Стоит на правой ноге
13	Стоит на левой ноге
14	Прыгает на правой ноге
15	Прыгает на левой ноге
16	Встает со стула
17	Восходящий шаг правой ногой
18	Нисходящий шаг правой ногой
19	Восходящий шаг левой ногой
20	Нисходящий шаг левой ногой

Шкала Скотта используется для оценки общего показателя двигательной активности. При осмотре пациента по таблице оценивается каждый вид движения при самостоятельном выполнении, с посторонней помощью или невозможности выполнения задачи. Подсчет суммы баллов производится по следующей схеме: 2 балла – для каждого самостоятельно завершеного движения, 1 балл – если была оказана помощь и/или движение потребовало больших усилий, 0 баллов – если движение выполнить невозможно.

Максимально количество баллов составляет 40, минимальное – 0 баллов.

Приложение 4.

Функциональные классы шкалы Виньоса

№	Возможности движения
1	Пациент имеет очевидное нарушение осанки и походки, но ходит и поднимается по ступенькам без поддержки
2	Пациент ходит, но поднимается по лестнице при помощи перил
3	Пациент ходит, но поднимается по лестнице на 8 стандартных ступеней при помощи перил более чем за 25 с

4	Пациент ходит, но не может поднимается по лестнице
5	Пациент ходит без поддержки, но не может поднимать ногу для шага на ступени или не может вставать из кресла
6	Пациент ходит только в ортопедическом корсете
7	Пациент в кресле каталке. Сидит прямо, может управлять креслом и совершать все жизненно необходимые действия с кресла
8	Пациент в кресле каталке. Сидит прямо, но не может совершать все жизненно необходимые действия с кресла
9	Пациент в кресле каталке. Сидит прямо только при поддержке. Может совершать минимум жизненно необходимых действий с кресла
10	Пациент прикован к кровати. Не может совершать жизненно необходимые действия без посторонней помощи

Оценка возможностей движения пациента проводится по 10 функциональным классам, представленным в таблице. По завершению исследования выставляется класс, который соответствует двигательной активности пациента.

Приложение 5.

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 максимальной возможной скоростью (но не бежать) в течение 6 минут.

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

Приложение 6. Шкала степени усталости.

Нас интересует роль усталости в Вашей повседневной жизни.

Пожалуйста, прочитайте следующие утверждения, затем выберите цифру, наиболее соответствующую Вашему текущему состоянию.

1 = абсолютно не согласен

2 = скорее не согласен

3 = частично не согласен

4 = не могу сказать, что согласен или не согласен

5 = частично согласен

6 = скорее согласен

7 = абсолютно согласен

1. Моя мотивация снижается,

когда я испытываю усталость

1 2 3 4 5 6 7

2. Физические упражнения

усиливают мою усталость

1 2 3 4 5 6 7

3. Я быстро устаю (утомляюсь)

1 2 3 4 5 6 7

4. Усталость ограничивает мои

физические возможности

1 2 3 4 5 6 7

5. Усталость часто становится причиной моих проблем 1 2 3 4 5 6 7
6. Усталость не позволяет мне жить нормальной физической жизнью 1 2 3 4 5 6 7
7. Усталость затрудняет выполнение определенных действий и обязанностей 1 2 3 4 5 6 7
8. Моя усталость является одной из трех главных причин недееспособности 1 2 3 4 5 6 7
9. Усталость создает трудности на работе, в семье или социальной жизни 1 2 3 4 5 6 7

Приложение 7.
Роттердамская шкала инвалидности.

По каждому вопросу выберите ответ, лучше всего описывающий Ваше состояние на момент опроса.

Примечание к вопросам 1 и 2: перемещение из одного помещения в другое или вне помещения не обязательно подразумевает, что Вы можете ходить. Например, Вы можете перемещаться из одного помещения в другое в инвалидном кресле.

1. Перемещение в помещении

Можете ли Вы перемещаться из одного помещения в другое, справляясь при этом с дверьми, коврами и скользкими поверхностями?

- 0 = не применимо
- 1 = не способен перемещаться из одного помещения в другое
- 2 = перемещаюсь из одного помещения в другое в основном с посторонней помощью
- 3 = большую часть времени самостоятельно перемещаюсь из одного помещения в другое; иногда нуждаюсь в посторонней помощи
- 4 = перемещаюсь из одного помещения в другое самостоятельно, без посторонней помощи

2. Перемещение вне помещения

Можете ли Вы перемещаться вне помещения из одного места в другое, справляясь при этом с бордюрами и неровными поверхностями?

- 0 = не применимо
- 1 = не способен перемещаться вне помещения
- 2 = перемещаюсь вне помещения в основном с посторонней помощью
- 3 = большую часть времени самостоятельно перемещаюсь вне помещения; иногда нуждаюсь в посторонней помощи
- 4 = перемещаюсь вне помещения в другое самостоятельно, без посторонней помощи

3. Использование кухни

Можете ли Вы приготовить и подать чай/кофе; можете ли Вы доставать предметы из верхних и нижних кухонных шкафов, холодильника и т.д.? (другие манипуляции на кухне также применимы)

- 0 = не применимо
- 1 = не способен выполнять никакие действия на кухне
- 2 = способен выполнять только самые простые из указанных действий; в основном с посторонней помощью
- 3 = способен самостоятельно выполнять подавляющую часть указанных действий; иногда нуждаюсь в посторонней помощи
- 4 = способен самостоятельно выполнять все действия на кухне

4. Хозяйственные дела (в помещении)

Можете ли Вы выполнять такую работу по дому, как уборка пылесосом, мытье посуды, стирка, уборка пыли и т.д.?

- 0 = не применимо
- 1 = не способен выполнять никакие хозяйственные дела в помещении
- 2 = способен выполнять только самые простые из указанных действий; в основном с посторонней помощью
- 3 = способен самостоятельно выполнять подавляющую часть указанных действий; иногда нуждаюсь в посторонней помощи
- 4 = способен самостоятельно выполнять все хозяйственные дела в помещении

5. Хозяйственные дела (вне помещения)

Можете ли Вы делать покупки, работать в саду, мыть машину и т.д.?

- 0 = не применимо
- 1 = не способен выполнять никакие хозяйственные дела вне помещения
- 2 = способен выполнять только самые простые из указанных действий; в основном с посторонней помощью
- 3 = способен самостоятельно выполнять подавляющую часть указанных действий; иногда нуждаюсь в посторонней помощи
- 4 = способен самостоятельно выполнять все хозяйственные дела вне помещения

6. Досуг (в помещении)

Можете ли Вы читать газеты/журналы или книги, пользоваться телефоном, заниматься каким-нибудь хобби (кроме спорта)?

- 0 = не применимо
- 1 = не способен выполнять указанные действия
- 2 = способен выполнять только самые простые из указанных действий; в основном с посторонней помощью
- 3 = способен самостоятельно выполнять подавляющую часть указанных действий; иногда нуждаюсь в посторонней помощи
- 4 = способен самостоятельно выполнять все указанные действия

7. Досуг (вне помещения)

Можете ли Вы ходить на вечеринки, в театр, кинотеатр, на концерты, в музеи, на встречи, заниматься спортом?

0 = не применимо

1 = не способен выполнять указанные действия

2 = способен выполнять только самые простые из указанных действий; в основном с посторонней помощью

3 = способен самостоятельно выполнять подавляющую часть указанных действий; иногда нуждаюсь в посторонней помощи

4 = способен самостоятельно выполнять все указанные действия

Примечание к пункту 8: если у Вас нет водительских прав, Вы можете считать это условие вопроса «выполненным», за исключением случаев, когда очевидно, что вождение автомобиля было бы абсолютно невозможным в связи с Вашим заболеванием.

8. Способность водить автомобиль / ездить на автобусе / кататься на велосипеде

Можете ли Вы водить автомобиль, ездить на автобусе / метро или кататься на велосипеде?

0 = не применимо

1 = не способен выполнять указанные действия

2 = способен выполнять только одно из указанных действий (при необходимости с посторонней помощью)

3 = способен выполнять два из указанных действий (при необходимости с посторонней помощью)

4 = способен самостоятельно выполнять все указанные действия

9. Работа / учеба

Можете ли Вы продолжать заниматься своей привычной (как до заболевания) работой / учебой?

0 = не применимо

1 = не способен заниматься привычной работой / учебой

2 = способен частично заниматься адаптированной работой / учебой

3 = способен частично заниматься привычной работой / учебой

4 = способен заниматься привычной работой / учебой в полном объеме

3566550314

Приложение 8. 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?

	<i>Да, сильно ограничивает</i>	<i>Да, частично ограничивает</i>	<i>Нет, совсем не ограничивает</i>
<i>a. Действия, требующие высоких затрат энергии, такие как бег, подъем тяжелых предметов, занятия спортивными нагрузками</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>b. Действия, требующие умеренных затрат энергии, такие как передвижение стола, толкание пылесоса, игра в боулинг или гольф</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>c. Подъем или перенос пакетов с продуктами</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>d. Подъем вверх на несколько этажей</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>e. Подъем вверх на один этаж</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>f. Нагибания, опускание на колени или наклоны вниз</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>g. Прогулка пешком на расстояние больше 1,5 км</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>h. Прогулка пешком на расстояние 500 - 800 метров</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>i. Прогулка пешком на расстояние сто метров</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>j. 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?

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

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

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

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

- 1 = совсем нет
- 2 = незначительно
- 3 = умеренно
- 4 = значительно
- 5 = в высшей степени

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

- 1 = вообще не испытывал
- 2 = очень легкую
- 3 = легкую
- 4 = умеренную
- 5 = сильную
- 6 = очень сильную

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

(локализация боли не имеет значения)

- 1 = совсем нет
 2 = незначительно
 3 = умеренно
 4 = значительно
 5 = в высшей степени

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

	Всегда	Почти всегда	Часто	Иногда	Редко	Никогда
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>a. 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>b. 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>c. Я ожидаю ухудшения своего здоровья</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>d. 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).

Литература:

1. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 166. pp 111–117, 2002.
2. Byrne B.J., Kishnani P.S., Case L.E. et al. Pompe disease: Design, methodology, and early findings from the Pompe Registry. *Molecular Genetics and Metabolism* 103 (2011). 1-11.
3. Bembi B., Cerini E., Danesino C. et al. Management and treatment of glycogenosis type II *Neurology* 71(Suppl 2) December 2, 2008. 12 – 36.
4. Byrne B. et al. Pompe disease: Design, methodology, and early findings from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab* 2011, 103(1): 1-11
5. 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.
6. Chien Y, Lee N, Thurberg B, et al. Pompe disease in infants: Improving the prognosis by newborn screening and early treatment. *Pediatrics*. 2009;124:e1116–e1125.
7. Cupler E., Berger K., Leshner R. et al. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe Disease. *Muscle and Nerve*. 2012. 319-333.
8. Desnuelle C. Поздняя форма болезни Помпе: диагностические и терапевтические подходы. *Нервно-мышечные болезни*. №3. – 2012. С. 20-33.
9. de Vries JM, van der Beek NA, Hop WC, et al. Effect of enzyme therapy and prognostic factors in 69 adults with Pompe disease: an open-label single-center study. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 Sep 26;7:73.
10. Deegan P. et al. Guidelines for the Investigation and Management of Late Onset Acid Maltase Deficiency (Type II Glycogen Storage Disease /Pompe Disease). 3 August 2007.
11. Gungor D, Krujushaar ME, Plug I, et al. Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: results from a prospective international observational study. *Orphanet J Rare Dis*. 2013a Mar 27;8(1):49. [Epub ahead of print]
12. Hagemans M, Winkel , Hop W, et al. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology*. 2005a;64:2139-2141.
13. Hirschorn R et al. *Glycogen Storage Disease type II: Acid α -glucosidase (acid maltase) deficiency in Sriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D et al: Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 8th ed.
14. 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; 66(3):329-35.
15. Kishnani P., Steiner R.D., Bali D. et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine*. May 2006 - Vol. 8 No. 5. 267 – 288.
16. 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*. Vol. 155, No. 4, Suppl. 2. 47 – 56.
17. 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
18. Muller-Felber W, Horvath R, Gempel K, et al. Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. *Neuromuscul Disord*. 2007; 17:698-706.
19. Nicolino M, Byrne B, Wraith J, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med*. 2009; 11:210-219.
20. Winkel L, Hagemans M, van Doorn P, et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *J Neurol*. 2005; 252:875-84.
21. Басаргина Е.Н., Жарова О.П. и др. Опыт применения ферментозаместительной терапии рекомбинантной человеческой кислой альфа-глюкозидазой у детей с инфантильной формой болезни Помпе. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. №6 – 2013. С. 58-66.

22. Басаргина Е.Н., Архипова Е.Н., Ермоленко В.С. Болезнь Помпе – новый взгляд на проблему. Фарматека. Педиатрия. №1 – 2014. С. 29 – 32.
23. Котлукова Н.П., Михайлова С.В. и др. Младенческая форма болезни Помпе: клиника, диагностика и лечение. Нервно-мышечные болезни. №4. – 2012. С. 66-74.
24. Никитин С.С., Ковальчук М.О. и др. Болезнь Помпе с поздним началом: первое клиническое описание в России. Нервно-мышечные болезни, №1 – 2014. С. 62 – 68.