

Рекомендовано  
Экспертным советом  
РГП на ПХВ «Республиканский центр  
развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения  
и социального развития  
Республики Казахстан  
от «15» сентября 2015 года  
Протокол № 9

## **КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЬ ПОМПЕ**

### **I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ**

**1. Название протокола:** Болезнь Помпе.

**2. Код протокола:**

**3. Код(ы) МКБ-10:**

Е74.0 болезнь Помпе

**4. Сокращения, используемые в протоколе:**

АЛТ –	аланиновая аминотрансфераза
АСТ –	аспарагиновая аминотрансфераза
БП –	болезнь Помпе
БППН –	болезнь Помпе с поздним началом
ЖКТ –	желудочно-кишечный тракт
КАГ (GAA) –	кислая альфаглюкозидаза
КК –	креатинкиназа
КФК –	креатинфосфокиназа
ЛДГ –	лактатдегидрогеназа
МБП –	младенческая (инфантильная) форма болезни Помпе
МРТ –	магниторезонансная томография
ОАК –	общий анализ крови
ОАМ –	общий анализ мочи
УЗИ –	ультразвуковое исследование
ФЗТ –	ферментозаместительная терапия
ФЖЕЛ –	форсированная жизненная емкость легких
ЭКГ –	электрокардиограмма
ЭхоКГ –	эхокардиография

**5. Дата разработки протокола:** 2015 год.

**6. Категория пациентов:** дети, взрослые с болезнью Помпе.

**7. Пользователи протокола:** врачи общей практики, педиатры, терапевты, невропатологи, генетики, гастроэнтерологи, пульмонологи, физиотерапевты, врачи функциональной диагностики, врачи скорой помощи.

## **II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ\***

Примечание: в данном протоколе используются следующие классы рекомендаций и уровни доказательств:

### **Классы рекомендаций:**

Класс I - польза и эффективность диагностического метода или лечебного воздействия доказана и и/или общепризнаны

Класс II - противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности лечения

Класс II а - имеющиеся данные свидетельствуют о пользе/эффективности лечебного воздействия

Класс II б – польза / эффективность менее убедительны

Класс III - имеющиеся данные или общее мнение свидетельствует о том, что лечение неполезно/ неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая фармацевтическая практика.

**8. Определение:** Болезнь Помпе (гликогеноз II типа) – прогрессирующее, мультисистемное заболевание обусловленное недостаточностью фермента кислой альфа глюказидазы с накоплением гликогена в тканях [1].

Ген, кодирующий кислую глюказидазу, картирован на длинном плече 17 хромосомы (локус 17q25) с аутосомно-рецессивным типом наследования [2].

### **9. Клиническая классификация:**

Выделяют две клинические формы болезни Помпе [3,17]:

- младенческая (инфантальная);
- болезнь Помпе с поздним началом.

Младенческая форма БП (МБП) характеризуется признаками выраженной гипотонии и сердечной недостаточности, быстрым прогрессированием и летальным исходом на 15-18 месяце жизни;

Болезнь Помпе с поздним началом (БППН) – медленное прогрессирующее заболевание с преимущественным поражением мышечной ткани без признаков миокардиодистрофии с дебютом клинических проявлений с раннего детского, подросткового возраста.

## **10. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации\*\***

### **Показания для экстренной госпитализации [3-5]:**

#### **МБП:**

- сердечная недостаточность;
- присоединение инфекции верхних дыхательных путей;
- дыхательная недостаточность.

#### **БППН [6,7]:**

- выраженная мышечная гипотония/атония;
- дыхательная недостаточность.

### **Показания для плановой госпитализации [3,8]:**

#### **МБП:**

- выраженная мышечная гипотония/атония;
- нарушения питания, глотания, сосания;
- лордоз, сколиоз, кифосколиоз;
- плохая прибавка в весе;
- для динамического контроля.

#### **БППН:**

- нарастание мышечной слабости;
- нарушения дыхания, глотания;
- усиление признаков лордоза, сколиоза, кифосколиоза;
- для динамического контроля.

## **11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:**

### **11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне [9]:**

- ЭМГ (паретичных мышц);
- ЭНМГ (не менее 2 периферических нервов с конечности);
- ЭКГ;
- ОАК (развернутый);
- ОАМ;
- УЗИ печени;
- биохимический анализ крови (определение АЛТ, АСТ, КФК, КК, ЛДГ, лактат);
- определение активности фермента а-1,4-глюкозидазы в сухих пятнах крови методом tandemной масс-спектрометрии или флуориметрии;

- молекулярно-генетическое исследование для подтверждения диагноза – методом прямого секвенирования гена GAA.

## **11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:**

- УЗИ органов (почек, поджелудочной железы);
- рентгенография позвоночника (диагностика сколиоза, кифосколиоза, плотности костей).

**11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию:** согласно внутреннему регламенту стационара с учетом действующего приказа уполномоченного органа в области здравоохранения.

**11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне (при экстренной госпитализации проводятся диагностические обследования непроведенные на амбулаторном уровне) [10-12]:**

### **МБП:**

- ЭхоКГ;
- обзорная рентгенография;
- гистология/гистохимия мышечной ткани, печени;
- спирография (в вертикальном и горизонтальном положении);
- ОАМ с определением наличия олигосахаридов;
- молекулярно-генетическое исследование для подтверждения диагноза – методом прямого секвенирования гена GAA;
- ЭНМГ;
- МРТ мышц.

### **БПНН:**

- ОАМ с определением наличия олигосахаридов;
- гистология/гистохимия мышечной ткани;
- спирография (в вертикальном и горизонтальном положении);
- ОАМ с определением наличия олигосахаридов;
- ЭНМГ;
- МРТ мышц;
- молекулярно-генетическое исследование для подтверждения диагноза – методом прямого секвенирования гена GAA;
- определение уровня pro-BNP (пронатрийуретического пептида) в сыворотке крови;
- исследование уровня углекислого газа в крови;
- исследование уровня прокальцитонина в крови;
- исследование времени кровотечения;

- исследование уровня кислорода крови.

**11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне (при экстренной госпитализации проводятся диагностические обследования непроведенные на амбулаторном уровне):**

**МБП:**

- КТ легких;
- холтеровское мониторирование сердечного ритма;
- полисомнография;
- МРТ головного мозга.

**БПН:**

- офтальмоскопия;
- полисомнография.

**11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи:**

**При МБП и БПН:**

- определение патологии сердечной деятельности (пульсоксиметрия, измерение АД, ЧСС, проведение ЭКГ);
- определение патологии дыхательной деятельности (спирометрия).

**12. Диагностические критерии постановки диагноза [13-16]:**

**12.1 Жалобы и анамнез:**

**МБП:**

- мышечная слабость, прогрессирующая мышечная слабость;
- запрокидывание головы;
- трудности при кормлении;
- затрудненное дыхание;
- задержка моторного развития.

**БПН:**

- прогрессирующая мышечная слабость;
- задержка психомоторного развития;
- нарушения дыхания;
- частые респираторные инфекции;
- дневная сонливость;
- нарушение походки;
- затруднение при вставании, физической нагрузке.

**Анамнез:**

- данные семейного анамнеза о смерти детей на первом году жизни или наличие сибсов со сходными клиническими проявлениями;
- повторные и рецидивирующие пневмонии с затяжным течением;
- рецидивирующие бронхиты, инфекции верхних дыхательных путей;

- задержка моторного развития;
- мышечная слабость, быстрая утомляемость, потеря двигательных навыков;
- появление скелетной деформаций (грудная клетка, позвоночник);
- одышка при физической нагрузке.

## 12.2 Физикальное обследование:

МБП [17,18]	БППН [16]
<b>текущее заболевание</b>	
Быстро прогрессирует; смерть обычно наступает в течение первого года жизни при классической МБП; Возможно медленное прогрессирование.	Прогрессирует медленно, но неуклонно; скорость прогрессирования вариабельная, часто приводит к летальному исходу.
<b>Неврологический статус</b>	
<b>клинические проявления</b>	
<p>Мышечная гипотония/атония Поясная форма миопатии с признаками: Гипотония, гипотрофия мышц, гипорефлексия Снижение силы в мышцах тазового и плечевого поясов, проксимальных отделов конечностей, их гипотрофия Вставание «лесенкой» (тест Говерса) Миопатическая походка Крыловидные лопатки Псевдогипертрофии икроножных мышц Потеря двигательных функций моторного развития. Тяжелая, быстро нарастающая мышечная слабость Запрокидывание головы при подъеме лежащего на спине ребенка за руки Задержка двигательного развития</p>	<p>Наращающая слабость мышц туловища и ног Нарушение походки Затруднения при подъеме по лестнице Ограничение движений в проксимальных мышечных группах Падения из-за проблем с мышечной слабостью Крыловидные лопатки Гипотрофия мышц «Псевдогипертрофии» икроножных, ягодичных мышц Боль в мышцах, нарушение чувствительности Гипорефлексия Возможно изолированное поражение мышцы (поднимающей верхнее веко, диафрагмы)</p>
<b>Дыхательная система</b>	
<b>клинические проявления</b>	
<p>Частые инфекции дыхательных путей; Дыхательная недостаточность; Стонущее дыхание; Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания; Бледность кожи/акроцианоз; Нарушения дыхания во сне; Тахипноэ; Ателектазы левого легкого.</p> <p><u>Аускультативно:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• в легких жесткое дыхание,</li> <li>• проводные хрипы,</li> <li>• ослабление дыхания слева.</li> </ul>	<p>Дыхательная недостаточность Ортопноэ Одышка при легкой физической нагрузке Инфекции дыхательных путей Ночная гиповентиляция Утренняя головная боль Дневная сонливость</p>

Сердечно-сосудистая система	
клинические проявления	
<p>Тяжелая кардиомегалия; Кардиомиопатия; Нарушение проводимости, ритма сердца; Деформация грудной клетки по типу «сердечного горба»; Расширение границ относительной сердечной тупости; Ослабление периферической пульсации; Сердечная недостаточность.</p> <p><u>Аускультативно:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• тоны сердца глухие,</li> <li>• систолический шум над всей областью сердца,</li> <li>• нарушение ритма сердца.</li> </ul>	<p>Симптомы встречаются редко Нарушение проводимости и ритма сердца</p>
Пищеварительная система	
клинические проявления	
<p>Проблемы при кормлении; Гепатомегалия; Сplenомегалия; Макроглоссия; Затруднение глотания; Плохая прибавка в весе/потеря веса.</p>	<p>Затруднение при жевании; Быстрая утомляемость жевательных мышц; Затруднение глотания; Плохая прибавка в весе/потеря веса</p>

### 12.3 Лабораторные исследования [8,9]:

- **БАК:** повышение уровня в крови ферментов – АЛТ, АСТ, КФК, КК;
- определение активности фермента а-1,4-глюкозидазы в сухих пятнах крови методом tandemной масс-спектрометрии или флуориметрии: отсутствие или снижение активности фермента;
- **ОАМ:** на фоне ферментозаместительной терапии (ФЗТ) - определение уровня олигосахаридов позволит оценить динамику процесса.
- Определение уровня pro-BNP (пронатрийуретического пептида) в сыворотке крови позволит оценить динамику процесса на фоне ФЗТ.
- молекулярно-генетическое исследование методом прямого секвенирования гена GAA для подтверждения диагноза;
- Исследование уровня прокальцитонина в крови;
- Исследование уровня кислорода крови для оценки внешнего дыхания;
- Исследование уровня углекислого газа в крови для оценки внешнего дыхания.

### 12.4 Инструментальные исследования [5,8-10,13]:

#### МБП:

- **ЭхоКГ:** утолщение стенок желудочков и межжелудочковой перегородки с формированием вторичной метаболической гипертрофической кардиомиопатии; в дальнейшем, гипертрофическая кардиомиопатия медленно трансформируется в дилатационную;

- **Обзорная рентгенография грудной клетки:** увеличение размеров сердца;
- **Гистология/гистохимия тканей:** отложение гликогена в мышцах и в печени; «пенистые клетки» в пунктате костного мозга;
- **Спирография:** уменьшение ФЖЕЛ;
- **МРТ мышц:** гипотрофия мышц проксимальных отделов конечностей, тазового и плечевого поясов; «жировая инфильтрация», замещение мышечной ткани на жировую и соединительную.

#### **БПН:**

- **Гистология/гистохимия тканей:** отложение гликогена в мышцах и в печени; «пенистые клетки» в пунктате костного мозга;
- **Спирография:** уменьшение ФЖЕЛ;
- **МРТ мышц:** гипотрофия мышц проксимальных отделов конечностей, тазового и плечевого поясов; «жировая инфильтрация», замещение мышечной ткани на жировую и соединительную.

#### **12.5 Показания для консультации узких специалистов [4,10,19]:**

- консультация генетика (подтверждение диагноза, генотипирование)
- консультация невропатолога (оценка неврологического статуса, нервно-психического статуса).
- консультация кардиолога (дети, классическая инфантильная форма)
- консультация психотерапевта/психолога (МБП - оценка нервно-психического развития; БПН оценка психологического статуса, коррекция психологических проблем).
- консультация гастроэнтеролога (коррекция нарушений желудочно-кишечного тракта).
- консультация диетолога (коррекция веса, подбор диеты богатой белком)
- консультация эндокринолога (коррекция метаболизма организма).
- консультация травматолог – ортопеда (диагностика сколиоза, лордоза, кифосколиоза).
- консультация физиотерапевта (определение методов физиотерапевтического лечения).
- консультация врача ЛФК (подбор индивидуальной программы лечебной физкультуры);
- консультация анестезиолога (при сердечно-сосудистой недостаточности).

#### **12.6 Дифференциальный диагноз [20,21,22].**

##### **МБП:**

Гликогенозы (III, V, VI, VII типы), болезнь Верднига–Гоффмана, болезнь Данон, мутации митохондриального генома, болезнь Дюшена, врожденные миопатии, врожденные моторные и сенсорные полинейропатии, кардиопатии, кардиты, гипотиреоз.

Дифференциально-диагностические критерии при МБП

<b>Нозологические формы</b>	<b>Общие признаки</b>	<b>Дифференциальные признаки</b>
Гликогенозы (III а, IV, VII типы)	кардиомегалия, миопатия, повышение уровня КК, накопление гликогена	нормальный уровень активности КАГ
болезнь Верднига-Гоффмана	гипотония, арефлексия, прогрессирующая проксимальная миопатия	II тип ЭМГ; фибрилляции, фасцикуляции мышц.
болезнь Данон	кардиомегалия, кардиопатия, накопление гликогена в лизосомах, миопатия	нормальный уровень КАГ
болезнь Дюшена	гипотония, гипо-арефлексия, прогрессирующая проксимальная миодистрофия, повышение уровня КФК, миокардиодистрофия	аутосомно-рецессивный тип наследования, сцепленный с полом; очень высокий уровень повышение активности АЛТ, АСТ, КФК; нарушения психо-речевого развития; дистрофинопатия
врожденные миопатии	гипотония, мышечная слабость	нормальный уровень или незначительное повышение АЛТ, АСТ, КФК; структурная патология мышц.
мутации митохондриального генома	миопатии, кардиопатии, мультисистемность поражения	нарушение соотношения лактат/пируват в крови; нормальный уровень КФК в крови.
кардиопатии	нарушение проводимости и ритма сердца, кардиомегалия	нормальный уровень КФК; структурная патология сердечной мышцы
врожденные моторные, сенсорные полинейропатии	боль, гипотония и дистальная слабость мышц конечностей, гипорефлексия	нормальный уровень КФК, КК; нарушение проводимости по нервам при ЭНМГ; дистальная локализация нарушений.
гипотиреоз	гипотония, макроглоссия	нормальный уровень КФК, КК; снижение уровня ТТГ, трийодтиронина; задержка психо-речевого развития

## БПН [20, 28]

Болезнь Беккера, мутации митохондриального генома, синдром ригидного позвоночника, спинальные амиотрофии, невральные амиотрофии, кардиомиозиты, полимиозиты, болезнь Данон, миастения.

<b>Нозологические формы</b>	<b>Общие признаки</b>	<b>Дифференциальные признаки</b>
болезнь Беккера	гипотония, гипо-арефлексия, прогрессирующая проксимальная миодистрофия,	патология белка дистрофина; псевдогипертрофии, отсутствие органомегалии.
мутации митохондриального генома	миопатии, кардиопатии, мультисистемность поражения	отсутствие органомегалии, первичная структурная патология мышц; патология митохондрий.
синдром ригидного позвоночника	миопатия, гипорефлексия	ранние контрактуры в суставах, ригидный позвоночник.
спинальные амиотрофии	гипотония, арефлексия, прогрессирующая проксимальная миопатия	2 тип ЭМГ, отсутствие миолиза, нормальный уровень КФК, наличие фибрилляций, отсутствие органомегалии.
невральные амиотрофии	гипотония, арефлексия	гипотония дистальных отделов конечностей, нарушение чувствительности; деформация стопы с высоким сводом и экстензией

		основных фаланг.
кардиомиозиты	кардиопатии, нарушение функций сердца	наличие воспалительных изменений в анализах крови
полимиозиты	мышечная слабость, болевой синдром	наличие воспалительных изменений в анализах крови; болевой синдром в мышцах; местные признаки воспаления.
болезнь Данон	Мышечная слабость, органомегалия, гипертрофическая кардиомиопатия	аритмии, признаки выраженной концентрической гипертрофии сердца у взрослых; тест на КАГ отрицательный, патология белка LAMP-2
миастения	слабость мышц проксимальных отделов конечностей, арефлексия	колебание мышечной слабости в течение суток; восстановление силы после отдыха, положительная прозериновая проба.

### 13. Цели лечения [23-26]:

- вызвать обратное развитие миопатического процесса;
- стабилизировать течение болезни;
- замедлить скорость прогрессирования миопатического процесса в зависимости от стадии и тяжести состояния пациентов;
- улучшить качество жизни пациента.

### 14. Тактика лечения:

#### 14.1 Немедикаментозное лечение:

- Режим дня;
- Диета – высокобелковая, низкоуглеводная, обогащенная L-аланином [27];
- Психологическая коррекция – психотерапия, психологическая адаптация;

#### 14.2. Медикаментозное лечение:

##### 14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:

**Перечень основных лекарственных средств с указанием формы выпуска (имеющих 100% вероятность применения).**

**Основная терапия при БП:** ФЗТ, пожизненная - Алглюкозидаза альфа, 50 мг препарата во флаконах, 20 мг/кг массы тела один раз через 2 недели, внутривенно, 365 дней/год (дети, взрослые). (УД – В)

**Перечень дополнительных лекарственных средств с указанием формы выпуска (менее 100% вероятности применения).**

**Нестероидные противовоспалительные препараты:**

- Парацетамол таблетки 0,5; свечи. Взрослые по 500 мг 3-4 раза в сутки, в течение 3-7 дней. Дети из расчета 60 мг/кг/сут в 3-4 приема, 3-7 дней; (УД – В)
- Лорноксикам таблетки по 4 мг, 8 мг. Взрослые по 8 мг 2 раза в день, внутрь, 2 недели. (УД – В)

**Противовоспалительная терапия:**

- Цефотаксим, флакон 1 г для приготовления раствора. Взрослым 1-2 г, 2-3 раза в сутки, в/в, в/м, 7-10 дней. Детям 50-100 мг/кг массы тела/сут, 2-4 раза в сутки, в/м, в/в, 7-10 дней;

- Ванкомицин, флакон 1 г для приготовления раствора. Взрослым 1г, 2 раза в сутки, в/в, в/м, 7-10 дней. Детям 40 мг/кг массы тела/сут, 4 раза в сутки введение, в/м, в/в, медленно, 7-10 дней;
- Дексаметазон, ампулы по 1,0 и 2,0 мл. Детям по 0,03-0,16 мг/кг/сут 2 раза в день, в/в, в/м, в течение 4-7 дней; Взрослые 4-10 мг  $\frac{3}{4}$  раза в сутки, в/в, в/м, в течение 4-7 дней.

**Средства нормализующие микрофлору кишечника/противогрибковые:**

- Бифидумбактерин, капсулы, лиофилизат для приема внутрь. Взрослые и дети – по 5-10 доз 1-2 раза в сутки, в течение 3-4 недель; (УД – D)
- Флуконазол, капсулы 150 мг. Взрослые 150 мг 1 раз/сутки, 1-3 приема; дети 50 мг 1 раз/сутки, 1-3 приема. (УД – А)

**Седативная (анксиолитическая) терапия:**

- Сертрапалин, таблетки 25 мг, 50 мг; Взрослые, дети после 6 лет – по 25-50 мг 1 раз/сут в течение 3-4 недель;
- Дулоксетин кап 30 мг, 60 мг. Взрослым по 30-60 мг 1 раз/сут в течение 3-4 недель; (УД – А)
- Адаптол, таблетки 300 мг, 500 мг. Взрослые, дети после 6 лет по 150-500 мг 1-3 раз/сут в течение 3-4 недель.

**Метаболическая терапия:**

- Левокарнитин, 1г/10 мл питьевой раствор; Взрослым по 1г 1-3 раз /сут, 2-4 недели; Дети из расчета 80-100 мг/кг/сут в 3 приема, 2-4 недели;
- Калия и магния аспарагинат, таблетки 500 мг, по  $\frac{1}{2}$ -1 1-3 раз/сутки, 2-4 недели;
- Юнигамма, таблетки покрытые пленочной оболочкой. По 1 таблетке 1раз/сут, 1 мес. (УД – D)

**Сердечные гликозиды и негликозидные кардиотонические средства:**

- Каптоприл, таблетки 25 мг. Дети разовая доза 0,3-0,5 мг/кг 2-3 раза в день, в течение 2-4 недель;
- Эналаприл, таблетки 5 мг, 10 мг, 20 мг. Дети 0,08-0,6 мг/кг/сут 1 раз в день, в течение 2-4 недель.

**14.2.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне:**

**Перечень основных лекарственных средств с указанием формы выпуска (имеющих 100% вероятность применения);**

**ФЗТ терапия:** Алглюкозидаза альфа (50 мг препарата во флаконах), из расчета 20 мг/кг массы тела один раз через 2 недели, внутривенно, пожизненно.

**Перечень дополнительных лекарственных средств с указанием формы выпуска (менее 100% вероятности применения)**

**Нестероидные противовоспалительные препараты:**

- Парацетамол таблетки 200 мг, 500мг; свечи. Взрослые по 500 мг 3-4 раза в сутки, в течение 3-7 дней. Дети из расчета 60 мг/кг/сут в 3-4 приема, 3-7 дней;
- Ибuproфен таблетки 200 мг, 400 мг; Дети - ибuproфен 30-40 мг/кг/сут., (УД – В)

- Лорноксикам таблетки, покрытые оболочкой 4 мг, 8 мг. Взрослые по 8 мг 2 раза в день, внутрь, 2 недели;
- Лорноксикам, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 8 мг. Взрослые по 8 мг 2 раза в день, в/м, 10 дней;
- Диклофенак, раствор для инъекций 2,5% в ампулах 3 мл. Взрослые по 7мг 2 раза в сутки, в/м, 1-3-5 дней. Дети по 2-3 мг/кг/сут, в/м, в течение 1-3-5 дней. (УД–В)

#### **Противовоспалительная терапия:**

- Цефотаксим, флакон 1 г для приготовления раствора. Взрослым 1-2г, 2-3 раза в сутки, в/в, в/м, 7-10 дней. Детям 50-100 мг/кг массы тела/сут, 2-4 раза в сутки, в/м, в/в, 7-10 дней; (УД – А)
- Цефтазидим, флакон 1 г для приготовления раствора. Взрослые по 2 г. 2 раза в день, 7 дней. Детям в 2 приема, в возрасте до 2 мес: 25-50 мг/кг/сут, старше 2 мес – 50-100 мг/кг/сут., 7 дней; (УД – А)
- Амоксициллин + Клавулановая кислота, таблетки 1000мг, сироп. 1,875 г в 3 приема10 дней; (УД – А)
- Азитромицин, капсулы 250 мг, 500 мг. Взрослые по 1 г/сут курсом 3-5 дней. Дети по 10 мг/кг 1 раз в день, курсом 3 дня; (УД –А)
- Спирамицин, таблетки 3 млн МЕ. Взрослые по 6–9 млн МЕ/сутки в 2–3 приема, внутрь. Дети с массой тела более 20 кг по 150-300 тыс. МЕ/сутки в 2–3 приема, внутрь, 10 дней (УД – В)
- Ванкомицин, флакон 1 г для приготовления раствора. . Взрослым 1г, 2 раза в сутки, в/в, в/м, 7-10 дней. Детям 40 мг/кг массы тела/сут, 4 раза в сутки введение, в/м, в/в, медленно, 7-10 дней; (УД – В)
- Дексаметазон, ампулы по 1,0 и 2,0 мл; в 1 мл 0,004 дексаметазона. Детям по 0,03-0,16 мг/кг/сут 2 раза в день, в/в, в/м, в течение 4-7 дней; Взрослые 4-10 мг  $\frac{3}{4}$  раза в сутки, в/в, в/м, в течение 4-7 дней. (УД – В)

#### **Седативная (анксиолитическая) терапия:**

- Сертрапалин, таблетки 25 мг, 50 мг. Взрослые, дети после 6 лет – по 25-50 мг 1 раз/сут в течение 3-4 недель; (УД – В)
- Адаптол, таблетки 300 мг, 500 мг. Взрослые, дети после 6 лет по 150-500 мг 1-3 раз/сут в течение 3-4 недель. (УД – D)

#### **Метаболическая терапия:**

- Левокарнитин, 1г/10 мл питьевой раствор. Взрослым по 1г 1-3 раз /сут, 2-4 недели; Дети из расчета 80-100 мг/кг/сут в 3 приема, 2-4 недели; (УД – D)
- Левокарнитин, раствор для инъекций 1г/5 мл. Взрослым по 1г 1-3 раз /сут, 2-4 недели; Дети из расчета 80-100 мг/кг/сут в 3 приема, 2-4 недели; (УД – D)
- Натрия хлорид, раствор 0,9%. Взрослым по 100-200 мл/сут, 1-2 недели; Дети из расчета 15-20 мл/кг/сут, 1-2 недели;
- Калия и магния аспарагинат, таблетки 500 мг; (УД – D)
- Пиридоксин гидрохлорид, ампулы, 1 мл 5%. По 1-2 мл, в/м, в течение 10 дней;
- Тиамин хлорид, ампулы 5% 1 мл. По 1-2 мл, в/м, в течение 10 дней; (УД – C)

- Цианокобаламин, ампулы 1 мл 200 мкг и 500 мкг. Взрослые по 500 мкг в/м, в течение 10 дней. Дети по 200 мкг, в/м, в течение 10 дней. (УД – С)

**Сердечные гликозиды и негликозидные кардиотонические средства:**

- Дигоксин, таблетки 250мг, 50 мг, в поддерживающей дозе 0,008-0,01 мг/кг/сут в 2 приема, 2-4 недели; (УД – В)
- Каптоприл, таблетки 25 мг. Дети разовая доза 0,3-0,5 мг/кг 2-3 раза в день, в течение 2-4 недель; (УД – В)
- Эналаприл, таблетки 5 мг, 10 мг, 20 мг. Дети по 0,08-0,6 мг/кг/сут 1 раз в день, в течение 2-4 недель. (УД – А)

**Диуретические средства:**

- Фуросемид, таблетки 40 мг, раствор 1%-2 мл; Дети по 1-3 мг/кг/сут в 3 приема с переходом на или спиронолактон, 1-3 недель. (УД – В)
- Спиронолактон, таблетки 25 мг. Дети по 3,3 мг/кг/сут в 2-3 приема, 1-3 недель. (УД – В)

**Парентеральное питание:**

- Жировые эмульсии для парентерального питания, 10%, 20% во флаконах 250 мл, 500 мл, № 3-5;
- Аминофен Инфант, 6% раствор – 100 мл, № 3-5;
- Аминокислоты для парентерального питания, раствор 500 мл, № 5-7.

**Иммуномодулирующая терапия:**

- Иммуноглобулин нормальный человеческий, раствор для инфузий 50мг/мл, флакон 20 мл; 50мг/мл, флакон 50 мл; 50мг/мл, флакон 100 мл, из расчета –400 мг/кг/суть в течение 5 дней;

### **14.2.3 Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи:**

#### **14.3. Другие виды лечения:**

##### **14.3.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне:**

- физическая реабилитация, включает методы физиотерапии, лечебной гимнастики, дыхательной гимнастики, массаж;
- психическая реабилитация включает психотерапию, психоанализ, психологическую адаптацию, трудотерапию, терапию средой;
- неинвазивная дыхательная вентиляция (ВИРАР);
- лечение положением (ортопедическая обувь, пояса корригирующие);
- обеспечение пациента средствами передвижения (кресло-коляска с электроприводом).

##### **14.3.2 Другие виды, оказываемые на стационарном уровне:**

- физическая реабилитация, включает методы физиотерапии, лечебной гимнастики, дыхательной гимнастики, массаж;
- психическая реабилитация включает психотерапию, психоанализ, психологическую адаптацию, трудотерапию, терапию средой;
- неинвазивная дыхательная вентиляция (ВИРАР);

- бронхоскопия, дренаж дыхательных путей;
- социальная адаптация и улучшение качества жизни.

#### **14.3.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой медицинской помощи:**

- оксигенотерапия;
- сердечно-легочная реанимация;
- профилактика аспирации.

#### **14.4. Хирургическое вмешательство:**

**14.4.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях:**  
не проводится

**14.4.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях:**

- коррекция паретических контрактур в голеностопном суставе.

#### **14.5. Профилактические мероприятия:**

- ранняя диагностика клинических проявлений болезни Помпе;
- пренатальная генодиагностика с целью профилактики рождения последующих детей с БП в семье;

#### **14.6. Дальнейшее ведение:**

- пожизненная ФЗТ;
- динамический контроль 1 раз в 3 месяца:  
при **МПБ** невропатолога, кардиолога, педиатра;  
при **БПН** – невропатолога, терапевта;
- контроль эффективности лечения по шкалам: Опросник качества жизни SF-36; исследование силы по шкале медицинских исследований, шкала Виньоса, шкала Скотта, тест 6 минутной ходьбы; шкала степени усталости;
- социальная адаптация.
- наблюдение генетика семьи больного БП.

#### **15. Индикаторы эффективности лечения.**

- улучшение/стабилизация мышечной силы;
- улучшение/стабилизация функции дыхания;
- стабилизация показателей ФЖЕЛ;
- уменьшение необходимости в респираторной поддержке;
- снижения частоты респираторных инфекций;
- улучшение/стабилизация функций сердца;
- уменьшение скорости прогрессирования заболевания;
- улучшение качества жизни.

### **III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:**

**16. Список разработчиков протокола:**

- 1) Мухамбетова Гульнар Амерзаевна – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», профессор кафедры нервных болезней врач высшей категории по специальности «Невропатология», «Невропатология, детская»
- 2) Текебаева Латина Айжановна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая неврологическим отделением АО «Национальный научный центр материнства и детства»
- 3) Адамова Гаухар Сармантаевна – кандидат медицинских наук, АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» врач отделения сложной соматической патологии
- 4) Абильдинова Гульшара Жусуповна – доктор медицинских наук, АО «Национальный научный центр материнства и детства», заведующая отделением лабораторной диагностики
- 5) Жанатаева Дина Жумагазыевна – АО «Национальный научный центр материнства и детства» генетик.
- 6) Сатбаева Эльмира Маратовна – доцент кафедры общей фармакологии РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова» клинический фармаколог.

**17. Конфликт интересов:** отсутствуют.

**18. Рецензенты:** Булекбаева Шолпан Адильжановна – доктор медицинских наук, профессор, Председатель Правления АО «Республиканский детский реабилитационный центр», главный внештатный детский реабилитолог МЗ СР РК.

**19. Условия пересмотра протокола:** пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

**20. Список использованной литературы:**

- 1) Lysosomal storage diseases: Diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals/*Genetics in Medicine* (2011) 13, 457–484; Raymond Y Wang, Olaf A Bodamer, Michael S Watson and William R Wilcox on behalf of the ACMG Work Group on Diagnostic Confirmation of Lysosomal Storage Diseases.
- 2) Pompe Center Erasmus MC Rotterdam. Available at: <http://www.pompecenter.nl>. Accessed November 2, 2007;
- 3) Hagemans M.L., Winkel L.P., Hop W.C., et al. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration //Neurology.- 2005, Vol. 64.-P. 2139-2141;
- 4) Kishnani P.S., Steiner R.D., Bali D., et al. Pompe disease diagnosis and management guideline //Genet. Med.- 2006, Vol. 8.-P.267-288;
- 5) Byrne B.J., Kishnani P.S., Case L.E. et al. Pompe diseases: design, methodology, and early findings from the Pompe Registry. Mol Gen Metab 2011; 103: 1-11;

- 6) Nadine AME van der Beek, Juna M. de Fries, Marloes L.C. Hagemans et al. Clinical features and predictors for disease natural progression in adult with Pompe disease: a nationwide prospective observational study //Orphanet Journal of Rare Diseases.- 2012,7:88;
- 7) van der Beek N.A., Hagemans M.L., Reuser A.J., et. al. Rate of disease progression during long-term follow-up of patients with late-onset Pompe disease // Neuromuscular disord.-2009, Vol.19.-P.13-17;
- 8) Котлукова Н.П., Михайлова С.В., Букина Т.М., Захарова Е.Ю. Младенческая форма болезни Помпе: клиника, диагностика и лечение.-Нервно-мышечные болезни.-2012, № 4.-С.67-74
- 9) Сухоруков В.С., Харламов Д.А., Перевезенцев О.А. и др. Диагностика болезни Помпе //Российский вестник перинатологии и педиатрии.-2010, № 6-С.23-35
- 10) Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. М., 2005.-364 с.
- 11) Desnick RJ, Allen KY, Desnick SJ, Raman MK, Bernlohr RW, Kravit W. Fabry's disease: enzymatic diagnosis of hemizygotes and heterozygotes: alpha-galactosidase activities in plasma, serum, urine, and leukocytes. *J Lab Clin Med* 1973;81:157-71.
- 12) Kemper AR, Hwu WL, Lloyd-Puryear M, Kishnani PS. Newborn screening
- 13) for Pompe disease: synthesis of the evidence and development of screening recommendations. *Pediatrics* 2007;120:P.1327-1334.
- 14) Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline //Genet Med 2006; 8:267-288.
- 15) Fukuda T., Ewan L., Bauer M. et al. Dysfunction of endocytic and autophagic pathways in lysosomal storage disease. *Ann Neurol* 2006; 59:700-708.
- 16) De Filippi P., Ravaglia S., Bembi B. et al. The angiotensinconverting enzyme insertion/deletion polymorphism modifies the clinical outcome in patients with Pompe diseases. *Genet Med* 2010; 12:4:206-211.
- 17) Nadine AME van der Beek, Juna M. de Fries, Marloes L.C. Hagemans et al. Clinical features and predictors for disease natural progression in adult with Pompe disease: a nationwide prospective observational study //Orphanet Journal of Rare Diseases.- 2012,7:88
- 18) Priya S. Kishnani, MD, R. Rodney Howell, MD Pompe disease in infants and children //J. Pediatr.-2004, 144.-P.35-43
- 19) Winkel LP, Hagemans ML, van Doorn PA, et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases //J Neurol.- 2005, 252.-P.875-884.
- 20) Engel A.G., Hirschhorn R., Huie M. Acid maltase deficiency /In: Engel A.G., Franzini-Armstrong C., editors. Myology, 3<sup>rd</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2004.-P. 1559-1586;
- 21) Сухоруков В.С., Харламов Д.А. Дифференциальная диагностика врожденных миопатий Нервно-мышечные болезни.-2011.-№ 13-21
- 22) Kishnani PS, Hwu W-L, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J. Pediatr* 2006, 148.- P. 671-676.

- 23) Vissing J, Lukacs Z, Straub V. Diagnosis of Pompe Disease: Muscle Biopsy vs. Blood-Based Assays. *JAMA Neurol* 2013;1-5.
- 24) Kishnani PS, Nicolino M, Voit T, et al. Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid-glucosidase in infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 2006;149:89–97.
- 26) Van den Hout J.M., Reuser A.J., de Clerk J.B., et al. Enzyme therapy for Pompe disease with recombinant human acid-glucosidase from rabbit milk. *J Inher Metab Dis* 2001, 24,266-74
- 27) Amalfitano A., Bengur A.R., Morse R.P., et al. Recombinant human acid-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: result of a phase I/II clinical trials/ *Genet Med* 2001;3;132-8
- 28) Kishnani P.S., Voit T., Nicolino M., Tsai C-H., et al. Enzyme replacement therapy with recombinant human acid alpha glucosidase (rhGAA) in infantile Pompe disease (IPD): result from a phase II study. [abstract]. *Pediatr Res* 2003; 53; 259
- 29) Bodamer O.A., Halliday D., Leonard J.V. The effects of L-alanine supplementation in late-onset glycogen storage disease type II. *Neurology* 2000;55; 710-2
- 30) 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.
- 31) Cupler E., Berger K., Leshner R. et al. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe Disease. *Muscle and Nerve*. 2012. 319-333