

Болезнь Помпе

По материалам симпозиума «Неврологические проявления редких заболеваний. Портрет пациента» в рамках 14-й международной конференции «Вейновские чтения» (8–10 февраля 2018 г.)

С. С. Никитин, д-р мед. наук, проф., председатель Общества специалистов по нервно-мышечным болезням, главный редактор реферируемого научного журнала «Нервно-мышечные болезни», член проблемной комиссии по изучению боли

«Познание болезни есть уже половина лечения». Ставшее крылатым высказывание Матвея Яковлевича Мудрова, одного из основателей русской внутренней медицины, прямо указывает на то, что эффективность терапевтической стратегии зависит от понимания этиопатогенетических аспектов заболевания. Особенно актуально это знание при обращении за помощью пациента, страдающего от проявлений редкой и, как считали ранее, неизлечимой болезни Помпе.

Болезнь Помпе (БП) — это группа метаболических нарушений с аутосомно-рецессивным типом наследования, относящаяся к лизосомным болезням накопления, чьи проявления обусловлены дефицитом ферментативной активности кислой альфа-глюкозидазы (α -GAA) [2], приводящим к накоплению гликогена в миоцитах [3–5, 7].

БП имеет широкий фенотипический спектр — от младенческой формы с манифестацией и смертностью в раннем возрасте до формы с вариативным возрастом начала заболевания, прогрессирующей мышечной слабостью и дыхательной недостаточностью [1].

Важно помнить, что БП, в отличие от прочих гликогенозов, — генерализованное заболевание. Дебют болезни возможен в любом возрасте, и поражения могут затрагивать любой орган.

ЭВОЛЮЦИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ

В 1930 г. Иоанн Помпе при патологоанатомическом исследовании трупа 7-месячного ребенка зарегистрировал пневмонию в качестве причины смерти и одновременно обнаружил признаки ранее неизвестного заболевания — кардиомегалию в сочетании с крупными вакуолями в микропрепаратах мышечной ткани [10]. Через два года ученый представил описание новой нозологической формы, ныне известной как гликогеноз II типа, названной впоследствии его именем [11].

Выделить основное звено патогенеза БП помогло открытие лизосом К. де Дювом в 1953 г., после чего уже в 1963 г. бельгийский биохимик Генри Хэрс доказал, что ключевую роль в развитии заболевания играет недостаточность одного из лизосомальных ферментов — кислой альфа-глюкозидазы, что вызывает прогрессирующее накопление гликогена в лизосомах, необратимо поражающее мышечную ткань вплоть до летального исхода пациента. Таким образом, БП стала первой метаболической патологией, которую отнесли к группе лизосомных болезней накопления.

Развитие научных представлений о наследственных причинах ряда заболеваний позволило установить, что дефицит альфа-глюкозидазы обусловлен генетическим дефектом локуса 17q25.2-q25.3 (ген GAA). Ген лоцирован на аутосоме (17 хромосома), и если обе аутосомы, полученные от отца и матери, дефектны в исследуемом локусе, то вероятность БП у потомства составляет 25 %. Основная функция рассматриваемого гена — кодирование лизосомального фермента, гидролизующего концевые α -связанные глюкозные остатки в коротких полимерах глюкозы, которые образуются в качестве остатков при разрушении высокомолекулярного гликогена в тканях, особенно в мышцах и печени. Соответственно, мутировавший GAA со своей задачей не справляется, в результате чего гликоген беспрепятственно накапливается в лизосомах.

На сегодняшний день известно более 350 мутаций GAA, и наиболее изучены следующие:

- **IVS 1 (-13 t>g)** — более чем у 50 % в европейской популяции;
- **Asp645Glu** — у большинства пациентов на Тайване;
- **Arg854X** — нонсенс-мутация, преимущественно у афроамериканцев;
- **del525T** и **del exon 18** — чаще всего регистрируется у пациентов в Нидерландах.

Комбинации патогенных вариантов мутаций, приводящих к полному отсутствию активности фермента GAA, чаще встречаются при младенческой форме болезни Помпе (МБП) — агрессивном гликогенозе,

манифестирующем сразу после рождения или в любое время на первом году жизни, ассоциированным с одновременно развивающейся полиорганной патологией, миопатией и ранней гибелью ребенка [41], тогда как варианты, которые приводят к частичной ферментативной активности, обычно выявляют при болезни Помпе с поздним началом (БППН) с дебютом после первого года жизни, возможностью длительной адаптации, «мягким» вовлечением органов и систем [42].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

БП заболевание редкое, но встречается практически в любом этносе. По данным различных авторов, ее распространенность варьирует в зависимости от расы и географического региона и составляет от одного случая на 14 тыс. у афроамериканцев до одного на 100 тыс. у европейцев [8, 9]. Примерно один эпизод заболевания на 140 тыс. человек регистрируют у детей до года жизни (классическая инфантильная форма) и один — на 60 тыс. взрослого населения (болезнь Помпе с поздним началом) [9].

Гендерное распределение БП определено типом ее наследования. Поскольку заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, его одинаково часто диагностируют как у мужчин, так и у женщин. В монументальной статье «Болезнь Помпе», опубликованной североамериканскими коллегами в 2007 г. [8], приведена схема, ориентирующая на вероятность возникновения БП в трех поколениях:

I. Родители пробанда. В большинстве случаев родители ребенка с БП гетерозиготны (т. е. они являются носителями одного патогенного варианта GAA). Носители всегда бессимптомны и не подвержены риску заболевания.

II. Сибсы пробанда. При зачатии сибсы человека с БП имеют следующие шансы:

- 25 % — развитие БП;
- 50 % — бессимптомное носительство;
- 25 % — отсутствие и БП, и носительства.

Что касается возрастного критерия, то у лиц с БППН средний возраст при верификации диагноза составляет 38 лет, медиана выживаемости — 27 лет, а средний возраст летальности — 55 лет (в диапазоне 23–77 лет) [12]. Младенческая форма БП манифестирует до года жизни, может проявляться уже внутриутробно, но более типичен ее старт в 4-месячном возрасте [8].

Распространенность БП, вероятно, выше, нежели представленная в официальных источниках, поскольку пациенты могут длительное время наблюдаться у разнообразных специалистов, а диагноз БП так и остается неустановленным. Так, ревматологом пациенты с БП наблюдаются по поводу некупируе-

мой кортикостероидами гиперкератинкиназемии (гиперКК) при «полимиозите»; урологом — по поводу нарушений мочеиспускания без какой-либо патологии предстательной железы, с/без гиперКК. Терапевт курирует больных с неустановленным диагнозом БП с проявлениями одышки, дыхательной недостаточности с гиперКК, изолированной гиперКК. Гастроэнтеролог наблюдает пациентов с неясными нарушениями желудочно-кишечного тракта, диареей, запорами, синдромом раздраженной кишки, с/без гиперКК. Больные могут попасть в поле зрения нейрохирурга с бессимптомными сосудистыми мальформациями и аномалиями, с/без гиперКК. И наконец, стоматологу такие больные жалуются на застревание пищи между щекой и зубами, некачественные протезы и якобы вследствие этого невнятную речь.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ МЛАДЕНЧЕСКОЙ ФОРМЫ БП (МБП)

Проявления МБП с началом до 12 месяцев включают выраженную кардиомиопатию по гипертрофическому типу, гипотонию, генерализованную мышечную слабость, гипо/дистрофию, отставание в развитии и дыхательной дистресс.

МБП можно заподозрить у новорожденных и детей до года при наличии следующих критериев:

- а) гипотрофия, низкие показатели увеличения массы и длины тела ребенка (44–97 % случаев);
- б) задержка развития моторной деятельности, низкая двигательная активность, мышечная слабость (20–63 %);
- в) инфекции респираторного тракта (27–78 %);
- г) изменения, выявляемые на ЭКГ: укорочение интервала PR с широким спектром QRS, кардиомегалия, препятствия к оттоку из левого желудочка, кардиомиопатия (50–92 %) [15, 16].

Распределение клинических проявлений по частоте выявляемости у младенцев с МБП представлено следующим образом [16, 17]:

- гипотония/мышечная слабость у 52–96 % пациентов;
- кардиомегалия — 92–100 %;
- гепатомегалия — 29–90 %;
- гипертрофия левого желудочка — 83–100 %;
- кардиомиопатия — 88 %;
- респираторный дистресс-синдром — 41–78 %;
- увеличенный язык (макроглоссия) — 29–62 %;
- проблемы с кормлением — 57 %;
- выраженная задержка развития — 53 %;
- отсутствие глубоких сухожильных рефлексов — у 33–35 %.

Макроглоссия — один из диагностически важных критериев МБП, ассоциирована с нарушением глотания, дыхания, гнусавостью, изменением выражения

лица ребенка. Трудности с кормлением могут быть вызваны гипотонией лицевой мускулатуры, макроглоссией, слабостью мышц языка и/или неразвитыми моторными навыками [20]. Потеря слуха, описываемая некоторыми исследователями, распространена у новорожденных с МБП, что, возможно, отражает нарушения в области кохлеарного или проводящего звена или и то, и другое [21, 22].

Поражение сердца регистрируют у 92 % младенцев с медианой возраста 4 месяца в виде значительного увеличения размеров сердца, сопровождаемого развитием сердечной недостаточности.

Поскольку основным звеном патогенеза любой формы БП является ферментопатия, влекущая за собой накопление гликогена, то становится очевидным, что без ферментной заместительной терапии (ФЗТ) кардиомегалия и гипертрофическая кардиомиопатия, выявляемые в первые недели жизни посредством эхокардиографии, прогрессируют до обструкции оттока из левого желудочка. Увеличение размеров сердца может также привести к уменьшению объема легких и ателектазам. Прогрессивное накопление гликогена провоцирует возникновение дефектов проводимости, что проявляется в сокращении интервала PR на ЭКГ. Начатое несвоевременно или вовсе не начатое патогенетическое лечение при помощи ФЗТ как правило приводит к смерти в первые два года жизни от сердечно-легочной недостаточности [15, 16].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БП С ПОЗДНИМ НАЧАЛОМ (БППН)

БППН может быть заподозрена как у детей, так и у взрослых с миастенией и респираторной недостаточностью и без выраженной кардиомиопатии, характерной для МБП [8]. Кровообращение нарушено в определенных границах, чаще выявляют дилатационную артериопатию, особенно долихоэктазию и образование внутрочерепных аневризм [19].

Манифестация БППН характеризуется прогрессирующей проксимальной мышечной слабостью, которая в первую очередь затрагивает нижние конечности, как при мышечной дистрофии поясничного отдела или полимиозите. Взрослые пациенты часто припоминают, что в детстве у них уже имели место проявления заболевания, препятствующие занятиям спортом. Далее в более поздние годы жизни преобладали быстрая утомляемость, затруднения при подъеме по лестнице и принятии вертикального положения [8].

Прогрессирующий остеопороз у взрослых с БППН, по данным нескольких авторов, может быть как следствием недостаточно корректного ухода за пациентами и особенностями их образа жизни,

так и отражать патогенетические нюансы заболевания [13, 14].

Обобщенная палитра клинических проявлений у пациентов с БППН выглядит следующим образом [17]:

- прогрессирующая проксимальная мышечная слабость (в 95 % случаев) [18];
- дыхательная недостаточность;
- непереносимость физических упражнений;
- одышка при физической нагрузке;
- ортопноэ;
- апноэ во сне;
- гиперлордоз и/или сколиоз;
- гепатомегалия (при манифестации в детском и подростковом возрасте);
- макроглоссия (при начале заболевания в детском возрасте);
- трудности при жевании и глотании;
- симптомы раздраженного кишечника;
- хроническая тазовая боль;
- частые респираторные инфекции;
- снижение глубоких сухожильных рефлексов;
- контрактуры.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПОИСКА ПРИ МБП

Зарубежные организаторы здравоохранения справедливо считают, что клиническая значимость описываемого орфанного заболевания настолько весома и успех терапии настолько зависит от раннего выявления и, соответственно, скорейшего начала ФЗТ, что в 2015 г. БП была добавлена в список основных состояний единой скрининговой панели государственного скрининга новорожденных. Использование скрининга позволило выяснить, что распространенность заболевания выше, чем сообщалось ранее [23].

Согласно скрининговому протоколу, диагноз БП устанавливается у пробанда с дефицитом ферментативной активности фермента α -GAA в высушенных пятнах крови (DBS) или посредством обнаружения биаллельных патогенных вариантов мутации GAA, определяемых при молекулярно-генетическом тестировании. Подчеркивается, что только один аномальный результат скринингового исследования недостаточен для диагностики гликогеноза.

МБП может быть быстро установлена после положительного результата скрининга, когда физический осмотр, эхокардиография и повышение концентрации креатинкиназы подтверждают диагноз. Рекомендуются верифицировать диагноз либо путем молекулярно-генетического тестирования, либо измерив активность фермента в другой ткани, такой как выделенные или смешанные лейкоциты. Из-за дли-

тельной экспозиции анализ активности фермента в культивируемых фибробластах кожи не настолько оптимален, как молекулярное генетическое тестирование или DBS. Однако этот метод может быть полезен, когда нельзя исключить БППН или при скрининговом тестировании бессимптомных пациентов.

Несмотря на то что БП действительно редкое заболевание и универсальная скрининговая методика для ее выявления не утверждена повсеместно, у неонатологов должна быть настороженность в отношении диагноза БП при выявлении у ребенка гипертрофической кардиомиопатии. Подозрение на заболевание можно подтвердить или опровергнуть в течение нескольких дней [24].

Быстрый и чувствительный анализ активности α -GAA можно проводить в высушенных пятнах крови при использовании стандартных условий [25–27]. Также могут быть использованы миоциты и периферические лейкоциты, однако у обоих вариантов масса ограничений. Как правило, чем ниже активность α -GAA, тем выше возраст начала заболевания:

- полный дефицит активности фермента GAA (менее 1 % от нормальных значений) связан с МБП;
- частичный дефицит активности фермента GAA (2–40 % от нормальных значений) связан с БППН [17].

Опыт немецких неврологов доказывает, что даже в редких и нетипичных случаях МБП может быть подтверждена методом DBS. Было сообщено о случае новорожденного без каких-либо клинических проявлений МБП, с неонатальным обнаружением гипертрофической кардиомиопатии, но без гипотонии или макроглоссии. Благодаря скрининговому обследованию МБП удалось верифицировать на первой неделе жизни, а генетическое исследование GAA подтвердило гомозиготную мутацию p.Arg854X [28].

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПОИСКА ПРИ БППН

БППН, как правило, ассоциирована с прогрессирующей проксимальной миопатией, более выраженной в нижних конечностях. Дыхательная система также часто оказывается вовлеченной в патологический процесс, однако даже если респираторное участие не очевидно, БП обязательно должна быть исключена у всех взрослых пациентов с медленно прогрессирующей слабостью тазовых и бедренных мышц [29].

Следует отметить, что ультраструктурные изменения мышечных волокон при БП могут предшествовать развитию симптомов. Прежде всего речь идет о замещении миофибрилярного аппарата мышечных волокон скоплениями гранул гликогена, приводящем к миодеструкции [39].

Важно исключить БП и при выявлении асимптомной сосудистой мальформации головного мозга, изменении сосудов головного мозга или другого органа [39, 40].

В 2016 г. в Турции было проведено многоцентровое исследование с участием 72 пациентов детских неврологических отделений. Цель этого многоцентрового исследования состояла в выявлении БППН у детей с миастенией конечностей и гиперкреатинемией. Активность фермента GAA измеряли во время выполнения DBS с помощью тандемной масс-спектрометрии. Результаты метода выявили БП у 6 из 72 пациентов, у 5 из них диагноз был подтвержден генетическим анализом. Общая частота БППН в исследуемой популяции составила 4,2 %. Удалось зарегистрировать новую мутацию c.1784C>T у одного из пациентов. Результаты исследования позволяют сделать выводы о том, что БП следует подозревать у пациентов со снижением тонуса мышц конечностей и неспецифической гиперКК, а тест DBS безопасный и надежный метод диагностики, но он должен быть подтвержден генетическим анализом [30].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

У новорожденных пациентов следует принимать во внимание следующий спектр заболеваний при дифференциальной диагностике МБП [8, 41].

- Спинальная амиотрофия Вердинга-Гофмана характеризуется гипотонией, трудностями при кормлении, прогрессирующей слабостью мышц плечевого и тазового пояса, арефлексией. Отсутствие кардиомегалии и высокий уровень креатинкиназы помогают отличить заболевание от МБП.

- Болезнь Данона (OMIM 300257) обычно проявляется в виде клинической триады, состоящей из кардиомиопатии, скелетной миопатии и умственной отсталости, не характерной для БП. Наследование сцеплено с X хромосомой, что обуславливает более тяжелые поражения у мальчиков.

- Системный первичный дефицит карнитина (OMIM1 №212140) вызван двуаллельными мутациями в гене SLC22A5. У новорожденных с тяжелой степенью расстройства вероятно энцефалопатия или коматозное состояние, что не характерно для МБП. Лабораторные анализы как правило отражают гипогликемию с низким уровнем кетонов в моче, гиперамониэмию, а также может наблюдаться небольшое повышение креатинкиназы.

- Недостаточность амило-1,6-глюкозидазы (дебранчинг-фермента) приводит к накоплению гликогена аномальной структуры. Заболевание характеризуется гипотонией, кардиомегалией, мышечной слабостью и повышенным содержанием креатинкиназы в сыворотке с более резким поражением

печени, чем обычно наблюдают при БП. Основными методами подтверждения диагноза являются биохимические — определение активности фермента в лейкоцитах, эритроцитах или фибробластах.

- Гипертрофическая кардиомиопатия характеризуется бивентрикулярной гипертрофией без гипотонии или выраженной мышечной слабости.

- Миокардит характеризуется воспалением миокарда, приводящим к кардиомегалии без гипотонии или мышечной слабости.

- Митохондриальные расстройства вариативны, их клинические проявления могут включать гипотонию, респираторную недостаточность, кардиомиопатию, гепатомегалию, судороги, глухоту и повышенную концентрацию креатинкиназы в сыворотке. Однако гипотония присутствует не во всех случаях, что, наряду с когнитивным поражением, отличает митохондриальную патологию от МБП.

При дифференциальной диагностике БППН также следует учитывать ряд расстройств с похожей клинической картиной:

- Поясно-конечностные мышечные дистрофии характеризуются изолированным или преимущественным поражением мышц плечевого и тазового поясов. Характерны такие клинические проявления, как нарушения походки (переваливающаяся, «утиная»), приемы Говерса, «осиная» талия, симптом «дряблых надплечий». Мышцы лица, как правило, не поражаются. Наследование может быть как аутосомно-рецессивным, так и аутосомно-доминантным.

- Мышечная дистрофия Дюшенна-Беккера. Наблюдаются прогрессирующая проксимальная мышечная слабость, атрофия и псевдогипертрофия проксимальных мышц. Зачастую отмечают кардиомиопатию и нарушения интеллекта. Постепенная дегенерация мышечных тканей приводит к тому, что подавляющее большинство больных перестают ходить уже в раннем пубертатном возрасте. Поскольку наследование расстройства X-сцепленное рецессивное, страдают им почти исключительно пациенты мужского пола. Биохимический маркер заболевания — повышенный в 100–200 раз уровень креатинкиназы.

- Полимиозит. Заболевание относится к группе идиопатических воспалительных миопатий и характеризуется прогрессирующей симметричной мышечной слабостью проксимальных отделов, а также спонтанными или пальпаторными миалгиями и отеками мышц.

- Гликогеноз типа V (недостаточность мышечной фосфоорилазы, болезнь Мак-Ардла). Характеризуется непереносимостью физической нагрузки и болезненными мышечными спазмами. У половины больных моча после нагрузки приобретает бордовый цвет, что вызвано миоглобинурией вследствие раб-

домиолиза, вследствие чего возможно формирование острой почечной недостаточности. Активность КК в сыворотке крови обычно повышена даже в покое.

- Гликогеноз VI типа (болезнь Герса, гепатофосфоорилазная недостаточность). Основное патогенетическое звено — дефицит печеночной фосфоорилазы с накоплением гликогена в гепатоцитах. Уже в раннем возрасте отмечают выраженную гепатомегалию, отставание ребенка в развитии, дефицит массы тела, мышечную слабость. В крови чаще регистрируют гиперлипидемию и повышенную концентрацию гликогена в эритроцитах.

Раннее вовлечение дыхательных мышц в патологический процесс часто указывает на БП у подростков, которым ранее неоднократно устанавливали иные диагнозы разнообразных нервно-мышечных заболеваний.

При выявлении в крови пациента гиперКК в качестве единственного симптома следует помнить, что существует спектр генетических болезней мышц, проявляющихся изолированным и асимптомным повышением КК [45, 46], основные из которых:

- кавеолинопатия (Caveolin-3);
- калпаинопатия (Calpain-3);
- десминопатия;
- дисферлинопатия (Миоши, LGMD);
- фукитин-связанный протеин (FKRP) LGMD 2I;
- дистрофинопатии (женщины-носители);
- саркогликанопатии;
- миотоническая дистрофия 2 типа.

Привлечение пациента к активному участию на дифференциально-диагностическом этапе помогает клиницисту либо подтвердить предположения в пользу диагноза БППН и начать своевременное патогенетическое лечение, либо отказаться от них и продолжить поиск в другом направлении. В качестве удобного и практичного инструмента может быть рассмотрен блиц-опрос, состоящий из 8 ориентирующих вопросов, которые уместно задать пациенту при проведении дифференциальной диагностики БППН.

Болезнь Помпе глазами пациента. Блиц-опрос (С. С. Никитин)

1. Сколько вам было лет, когда вы отметили первые симптомы болезни?

2. Замечали ли ваши друзья, близкие, что с вами что-то не так? Когда?

3. Можете ли вы без затруднений и помощи рук подняться по лестнице, подняться в общественный транспорт?

4. Можете ли вы поднять и донести сумки с продуктами из магазина?

5. Можете ли вы встать с кровати/стула без помощи рук?

6. Можете ли вы спать на спине?

7. Просыпались ли вы ночью из-за ощущения удушья (вам трудно дышать)?

8. Когда вам поставили диагноз? При каких обстоятельствах?

ФАТАЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ БП

Поскольку БППН характеризуется неуклонной прогрессивностью миопатий, то большинство пациентов утрачивают способность передвигаться самостоятельно. Инвалидизация сопровождается потребностью во вспомогательных технических средствах, таких как инвалидная коляска и аппараты, поддерживающие респираторную функцию [32, 33]. Зависимость от инвалидной коляски и использование респираторной поддержки значительно ухудшают способность пациента участвовать в повседневной жизни и выраженно снижают качество жизни [34]. Именно поэтому большинство экспертов настаивают на скорейшем начале лечения, по возможности сразу же после установления диагноза, для того чтобы предотвратить прогрессирование БП до стадии зависимости пациента от ассоциированных с глубокой инвалидностью атрибутов [35].

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Гайдлайны, разработанные Американским обществом медицинских генетиков, содержат клинические рекомендации по ведению пациентов с БП [8], в том числе такие, как:

1. Симптоматическая терапия. В разделе описан индивидуальный подход к лечению уже имеющихся проявлений БП, в частности тактика при кардиомиопатии, с указанием на то, что назначение стандартных лекарственных средств может быть сопряжено с риском тахикардии и внезапной сердечной смерти. Указаны варианты терапии миастении, включая физиотерапевтические процедуры, оперативное лечение контрактур, алгоритмы искусственного питания или кормления при невозможности самостоятельного приема пищи. Поддержка функций пораженного респираторного сегмента может включать широкий спектр воздействий — от дыхательной гимнастики до трахеостомии.

2. Важный раздел о возможности предотвращения первичных проявлений БП. Рекомендовано начать ФЗТ сразу же после верификации диагноза.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что даже у детей до года с МБП, которым ФЗТ была начата до полугодичного возраста, были зарегистрированы лучшие показатели выживаемости, приобретения моторных навыков и уменьшение гипертрофии миокарда, в сравнении с теми детьми, которым ФЗТ не была назначена [8]. Также приводят данные, что начало ФЗТ до достижения новорожденным двухнедельного возраста может улучшить двигательное развитие в первые два года жизни. Пациенты с БППН на фоне ФЗТ отличаются стабилизацией дыхательной и двигательной функций, которые без лечения, как правило, утрачиваются.

3. Предотвращение вторичных осложнений подразумевает активное лечение инфекционных заболеваний, своевременную иммунизацию, ежегодную вакцинацию против гриппа больных БП и членов их семей, профилактику инфицирования респираторно-синцитиальным вирусом в первые два года жизни, использование анестезии только по строгим показаниям.

4. Динамическое наблюдение включает регулярный мониторинг состояния органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, функционального статуса опорно-двигательного аппарата, слежение за качеством питания и кормления, функциями мочевыделительной системы, регулярный контроль слуха. Факторы, рекомендованные к исключению: дигоксин, ионотропы, диуретики, гипотония, истощение, воздействие инфекционных агентов.

Необходимо отдельно остановиться на ФЗТ вследствие того, что это терапевтическое воздействие — единственный патогенетический вариант лечения БП. Долгое время не существовало абсолютно никаких средств для предотвращения прогрессирования заболевания, но внедрение в 2006 г. ФЗТ с аллглюкозидозой альфа полностью изменило перспективы и прогнозы [17]. С этой новой разработкой успешное лечение пациентов с лизосомальными болезнями накопления стало реальностью [31].

Даже течение МБП, ранее считавшейся неизлечимой и однообразно заканчивающейся смертью грудных детей от остановки сердца, было трансформировано благодаря раннему началу ФЗТ. В качестве доказательств эффективности терапевтической стратегии были названы уменьшение гипертрофии желудочков и улучшение их функционирования на фоне лечения внутривенными инфузиями рекомбинантной α -глюкозидазы [36, 37].

Кроме того, доказано, что раннее начало ФЗТ помогает обеспечить нормальное когнитивное развитие у пациентов с МБП до двух лет. Пациенты, лечение которым было начато очень рано, демонстрировали нормальное когнитивное развитие, по-

ложительно коррелировавшее с развитием моторных функций [38].

Как было указано выше, у взрослых пациентов прогрессирующая слабость поясничных и респираторных мышц часто приводит к инвалидности и респираторной зависимости. Клинические исследования показали, что ФЗТ положительно влияет на функционирование уязвимых органов при БППН, снижая риск инвалидизации и потребности в использовании инвалидной коляски и кислородного респиратора [29].

Ключевой результат ФЗТ — положительное влияние на выживаемость. Результаты шестилетнего наблюдения за группой пациентов, с поправкой на возраст, пол, тяжесть болезни и страну проживания, подтвердили снижение риска смерти на 59 % у тех исследуемых, которые получали ФЗТ, в отличие от не охваченных терапией пациентов [44].

Сегодня для пациентов с БППН доступна внутривенная инфузионная терапия алглюкозидазой альфа — единственным препаратом патогенетической ФЗТ БП, одобренным к применению в Европе и в США в 2006 г. и зарегистрированным в нашей стране в 2013 г. Как и нативный фермент ГАА, препарат расщепляет гликоген до глюкозы. Инфузии начинают с 1 мг/кг/ч, при отсутствии побочных реакций увеличивают скорость введения каждые 30 минут на 2 мг/кг/ч до максимальной дозировки — 7 мг/кг/ч [43].

Наконец, следует упомянуть о том, что пациентки с болезнью Помпе на фоне ФЗТ способны выносить и родить здорового ребенка, о чем свидетельствует следующий клинический случай. Пациентка с БП, манифестировавшая в 19 лет, с 35-летнего возраста получала ФЗТ. В возрасте 38 лет женщина забеременела, и по ее желанию ФЗТ была продолжена на протяжении всего периода вынашивания плода. Гестация протекала без осложнений со стороны плода, но с ухудшением двигательной и дыхательной функций у беременной. Тем не менее спустя 6 месяцев после оперативного родоразрешения в срок состояние здоровья пациентки постепенно восстановилось до исходного уровня. Развитие новорожденного было нормальным и соответствовало возрасту [47].

Таким образом, знание патогенетических механизмов редкого и опасного заболевания — болезни Помпе способствует не только глубокому пониманию природы разнообразных клинических проявлений генерализованного гликогеноза, но и своевременному началу патогенетического лечения с доказанной эффективностью в отношении прогрессирования тяжелых полиорганных нарушений, препятствующего инвалидизации и способствующего увеличению выживаемости пациентов.

Литература

- Lin N, Huang J, Violante S, et al. Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Assay of Leukocyte Acid α -Glucosidase for Post-Newborn Screening Evaluation of Pompe Disease. 2017 Apr; 63 (4): 842–851. doi: 10.1373/clinchem.2016.259036. Epub 2017 Feb 14. PMID: 28196920.
- Jung JW, Huy NX, Kim HB, et al. Production of recombinant human acid α -glucosidase with high-mannose glycans in gnt1 rice for the treatment of Pompe disease // J Biotechnol. 2017 May 10; 249: 42–50. doi: 10.1016/j.jbiotec.2017.03.033. Epub 2017 Mar 29. PMID: 2836387.
- Dasouki M., Jawdat O., Almadhoun O., et al. Pompe disease: literature review and case series // Neurol. Clin. 2014; 32: 751–776. 10.1016/j.ncl.2014.04.010.
- Chan J., Desai A.K., Kazi Z.B., et al. The emerging phenotype of late-onset Pompe disease: A systematic literature review // Mol. Genet. Metab. 2017; 12: 163–172. 10.1016/j.ymgme.2016.12.004.
- Torrealba-Acosta G, Rodriguez-Roblero MC, et al. First clinical and genetic description of a family diagnosed with late-onset Pompe disease from Costa Rica // Neuromuscul Disord. 2017 Oct; 27 (10): 951–955. doi: 10.1016/j.nmd.2017.06.010. Epub 2017 Jun 20. PMID: 28694071.
- Tehrani KHN, Sakhaeyan E, Sakhaeyan E. Evaluation prevalence of Pompe disease in Iranian patients with myopathies of unknown etiology // Electron Physician. 2017 Jul 25; 9 (7): 4886–4889. doi: 10.19082/4886. eCollection 2017 Jul. PMID: 28894550.
- Pichiechio A, Sacco S, De Filippi P, et al. Late-onset Pompe disease: a genetic-radiological correlation on cerebral vascular anomalies // J Neurol. 2017 Oct; 264 (10): 2110–2118. doi: 10.1007/s00415-017-8601-1. Epub 2017 Aug 30. PMID: 28856460.
- Leslie N, Bailey L. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. Pompe Disease. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2018. 2007 Aug 31 [updated 2017 May 11].
- Ausems MG, Verbiest J, Hermans MP, et al. (September). Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling // Eur. J. Hum. Genet. 1999; 7 (6): 713–6. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200367. PMID 10482961.
- O'Donnell, Kevin Pompe disease — the real story.pompestory.blogspot.com. http://pompestory.blogspot.com/2009/04/joannes-cassianus-pompe-1901–1945.html.
- Pompe disease definition — Medical Dictionary definitions of popular medical terms easily defined on MedTerms.medter. https://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=11417ms.com.
- Gungor D, de Vries JM, Hop WC, et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy // Orphanet J Rare Dis. 2011; 6: 34.
- Oktenli C. Renal magnesium wasting, hypomagnesemic hypocalcemia, hypocalciuria and osteopenia in a patient with glycogenosis type II // Am J Nephrol. 2000; 20: 412–7.
- Case LE, Hanna R, Frush DP, et al. Fractures in children with Pompe disease: a potential long-term complication // Pediatr Radiol. 2007; 37: 437–45.
- Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease // J Pediatr. 2006; 148: 671–6.
- Van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature // Pediatrics. 2003; 112: 332–40.
- Hirschhorn R, Reuser AJ. Glycogen storage disease type II: acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Scriver CR, Beaudet A, Sly WS, Valle D, eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York, NY: McGraw-Hill; 2001: 3389–420.
- 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: 875–84.
- Malhotra K, Carrington DC, Liebeskind DS. Restrictive Arteriopathy in Late-Onset Pompe Disease: Case Report and Review of the Literature // J Stroke Cerebrovasc Dis. 2017 Aug; 26 (8): e172–e175. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.05.032. Epub 2017 Jun 21. Review. PMID: 28647415.
- van Gelder CM, van Capelle CI, Ebbink BJ, et al. Facial-muscle weakness, speech disorders and dysphagia are common in patients with classic infantile Pompe disease treated with enzyme therapy // J. Inherit Metab Dis. 2012; 35: 505–11.
- Kamphoven JH, de Ruiter MM, Winkel LP, et al. Hearing loss in infantile Pompe's disease and determination of underlying pathology in the knockout mouse // Neurobiol Dis. 2004; 16: 14–20.
- van Capelle CI, Goedegebuure A, Homans NC, et al. Hearing loss in Pompe disease revisited: results from a study of 24 children // J Inherit Metab Dis. 2010; 33: 597–602.
- McIntosh P, Austin S, Sullivan J, et al. Three cases of multi-generational Pompe disease: Are current practices missing diagnostic and treatment opportunities? // Am J Med Genet A. 2017 Oct; 173 (10): 2628–2634. doi: 10.1002/ajmg.a.38369. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28763149.
- Martínez M, Romero MG, Guereta LG, et al. Infantile-onset Pompe disease with neonatal debut: A case report and literature review // Medicine Baltimore. 2017 Dec; 96 (51): e9186. doi: 10.1097/MD.00000000000009186. Review. PMID: 29390460.
- Zhang H, Kallwass H, Young SP, et al. Comparison of maltose and acarbose as inhibitors of maltase-glucoamylase activity in assaying acid alpha-glucosidase activity in dried blood spots for the diagnosis of infantile Pompe disease // Genet Med. 2006; 8: 302–6.
- Winchester B, Bali D, Bodamer OA, et al. Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: report from an international consensus meeting // Mol Genet Metab. 2008; 93: 275–81.

27. Chamoles NA, Niizawa G, Blanco M, et al. Glycogen storage disease type II: enzymatic screening in dried blood spots on filter paper // *Clin Chim Acta*. 2004; 347: 97–102.
28. Martínez M, Romero MG, Guereña LG, et al. Infantile-onset Pompe disease with neonatal debut: A case report and literature review // *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec; 96 (51): e9186. doi: 10.1097/MD.00000000000009186. Review. PMID: 29390460.
29. Merk T, Wibmer T, Schumann C, Kruger S. Enzyme replacement therapy in Pompe's disease // *Med Klin (Munich)*. 2007 Jul 15; 102 (7): 570–3. German. PMID: 17634875.
30. Unver O, Hacfazlioglu NE, Karatoprak E, et al. The frequency of late-onset Pompe disease in pediatric patients with limb-girdle muscle weakness and nonspecific hyperkemia: A multicenter study // *Neuromuscul Disord*. 2016 Nov; 26 (11): 796–800. doi: 10.1016/j.nmd.2016.09.001. Epub 2016 Sep 6. PMID: 27666774.
31. Jung JW, Huy NX, Kim HB, et al. Production of recombinant human acid α -glucosidase with high-mannose glycans in gnt1 rice for the treatment of Pompe disease // *J Biotechnol*. 2017 May 10; 249: 42–50. doi: 10.1016/j.jbiotec.2017.03.033. Epub 2017 Mar 29. PMID: 2836387.
32. Engel AG, Hirschhorn R, Huie ML. Acid Maltase Deficiency. In: Engel AG, editor. *Myology*. New York: McGraw-Hill; 2004. pp. 1559–1586.
33. Van der Beek NA, Hagemans ML, Reuser AJ, et al. Rate of disease progression during long-term follow-up of patients with late-onset Pompe disease // *Neuromuscul Disord*. 2009; 19: 113–117. doi: 10.1016/j.nmd.2008.11.007.
34. Hagemans ML, Janssens AC, Winkel LP, et al. Late-onset Pompe disease primarily affects quality of life in physical health domains // *Neurology*. 2004; 63: 1688–1692. doi: 10.1212/01.WNL.0000142597.69707.78.
35. Hagemans ML, Laforet P, Hop WJ, et al. Impact of late-onset Pompe disease on participation in daily life activities: evaluation of the Rotterdam handicap scale // *Neuromuscul Disord*. 2007; 17: 537–543. doi: 10.1016/j.nmd.2007.03.006.
36. Avula S, Nguyen TM, Marble M, Lilje C. Cardiac response to enzyme replacement therapy in infantile Pompe disease with severe hypertrophic cardiomyopathy // *Echocardiography*. 2017 Apr; 34 (4): 621–624. doi: 10.1111/echo.13490. Epub 2017 Mar 7. PMID: 28266734.
37. Teener JW. Late-onset Pompe's disease // *Semin Neurol*. 2012 Nov; 32 (5): 506–11. doi: 10.1055/s-0033-1334469. Epub 2013 May 15. Review. PMID: 23677658.
38. Lai CJ, Hsu TR, Yang CF, et al. Cognitive Development in Infantile-Onset Pompe Disease Under Very Early Enzyme Replacement Therapy // *J Child Neurol*. 2016 Dec; 31 (14): 1617–1621. Epub 2016 Sep 21. PMID: 27655474.
39. Raben et al. *Curr Mol Med*. 2002; 2: 145–166.
40. Hobson-Webb et al. *Mol Gen Metab*, 2012.
41. Kishnani PS, Hwu W-L, Mandel H, et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease // *J Pediatr* 2006; 148: 671–676.
42. Hagemans ML, Winkel LP, Hop WC, et al. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration // *Neurology* 2006; 64: 2139–41.
43. Инструкция по медицинскому применению препарата Майозайм[®]. Регистрационный номер: ЛП-002290.
44. Gungor, et al. *Orphanet J of Rare Dis*. 2013; 8: 49.
45. Roe CR, Ding J. Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Disorders. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, New York: McGraw-Hill; 2001.
46. Варначева ЛН, Шабунина Е. И., Лаврова А. Е., Метаболические заболевания печени у детей, диагностика и лечение // *Медицинский альманах*. — 2010. — № 4. — С. 211–214.
47. Zagnoli F, Leblanc A, Blanchard C. Pregnancy during enzyme replacement therapy for late-onset acid maltase deficiency // *Neuromuscular Disorders* 2013; 23 (2): 103–194.