




	<p>НЕВЕСЁЛЫЕ ЗАГАДКИ :-)</p>			<p>1. Сложно подниматься по лестнице. Сложно дышать, лёжа на спине. Сложно моему врачу правильно поставить диагноз. Что это такое?</p>
<p>2. Один врач думал, что это — полимиозит. Другой думал, что это — миастения. Ни один из диагнозов не был правильным. Что это?</p>		<p>3. Постановка диагноза какого прогрессирующего нервно-мышечного заболевания занимает в среднем 7 лет¹, хотя оно диагностируется простым</p>		

Б.О.Л.Е.З.Н.Ь П.О.М.П.Е

ТЯЖЕЛОЕ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЕ И ЧАСТО ФАТАЛЬНОЕ НЕЙРОМЫШЕЧНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ, КОТОРОЕ, НЕСМОТРИ НА ЯРКИЕ СИМПТОМЫ, ЧАСТО ОСТАЕТСЯ НЕДИАГНОСТИРОВАННЫМ¹

 **Myozyme[®]**
(alglucosidase alfa)

Первый и единственный препарат для лечения болезни Помпе, который меняет естественное течение заболевания за счет улучшения и поддержания функции мышц, что позволяет пациентам вести более активную и полноценную жизнь^{2,3,4}



¹ Hirschhorn R, Reusser AJ. Glycogen storage disease type II: acid-alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, et al. The metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York: McGraw Hill 2001: 3389-3420.
² Van der Pijeg AT, Barohn R, Carlson L, et al. Open-label extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa. *Med Genet Metab*, Nov 2012;107(3):455-461.
³ Van Costello CA van der Beek NA, Hagemans ML, et al. Effect of enzyme therapy in juvenile patients with Pompe disease: a three-year open-label study. *Neuromuscul Disord*. Dec 2010;20(12):775-782.
⁴ Van der Pijeg AT, Clemens PR, Carzo D, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med*, Apr 2010, 362(15):1398-1406.

Гликогеноз II типа (болезнь Помпе)

Определение

Гликогеноз II типа, заболевание также широко известное как болезнь Помпе (БП), относится к редким мультисистемным наследственным болезням накопления (ОММ: 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 др.

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 выявления болезни в зависимости от страны и этнической принадлежности варьирует в диапазоне от 1:40 000 до 1:300 000. Например, в южном Китае и на Тайване распространенность классической младенческой (инфантильной) формы БП составляет 1:40 000–50 000, т. е. диагностируется у 0,5–1 % населения и является самым частым гликогенозом. Если рассматривать данные по Тайваню отдельно, показатель заболеваемости составил 1:33134. По результатам скрининга новорожденных по сухому пятну крови в Австрии распространенность БП составила 1:8684. В Голландии частота выявления гликогеноза II типа у младенцев составляет 1:138 000, а формы

БП с поздним началом – 1:57 000. Сегодня считается, что суммарная распространенность БП составляет 1:40 000.

Классификация

БП относится к гликогенозам – группе редких наследственных болезней нарушения метаболизма гликогена, связанных с изменением нескольких ферментов, вовлеченных в синтез и распад гликогена. Клинические проявления болезни связаны с патологическим накоплением гликогена и продуктов его метаболизма в клетках. Сегодня выделяют 8 основных типов гликогенозов. БП относится к гликогенозу II типа – гликогенозу, обусловленному 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 смертельному исходу. БП характеризуется полиорганный патологией, но частота вовлечения тех или иных органов и систем будет разной в зависимости от времени манифеста.

Попытки классификации БП в зависимости от возраста начала с выделением младенческой формы с дебютом на первом году жизни (с подразделением на раннюю, позднюю младенческую форму, форму с кардиомиопатией и без нее 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:

- младенческая (инфантильная) болезнь Помпе (МБП), манифестирующая в период новорожденности или в младенческом возрасте;
- 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.

Генетический дефект при БП проявляется недостаточностью фермента кислой альфа-глюкозидазы (КАГ). Ген КАГ локализован на длин-

ном плече 17-й 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.

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. МБП развивается при значительном снижении (обычно < 1 % в фибробластах кожи) или полном отсутствии активности фермента КАГ. Больше всего гликоген накапливается в скелетных мышцах и печени. Отложение или утилизация гликогена зависит 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 мышцы (ее сокращения и расслабления).

Метаболизм гликогена происходит путем 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 остается 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 ее 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 БП независимо от формы гликоген может накапливаться практически в любых тканях, но при этом имеется преимущественное скопление гликогена в разных органах и тканях, которое уже зависит от формы болезни. Так, при МБП гликоген накапливается в скелетной мускулатуре, сердечной мышце, печени, мышцах языка. Реже аномальные отложения гликогена могут встречаться в мышечном слое сосудистой стенки, определяя развитие аневризм и мальформаций, а также в клетках центральной и периферической нервной системы. 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 признаками 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 разнообразии 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 БП

Во всех случаях при подозрении на МБП обязательным является уточнение семейного анамнеза (выявление случаев ранней смерти 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 возникают уже на 2–3-м месяцах жизни. При осмотре на педиатрическом приеме выявляются 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. В легких аускультативно определяются жесткое дыхание, часто – проводные хрипы, ослабление дыхания слева, тахипноэ; тоны сердца глухие, систолический шум над всей областью сердца, нарушение ритма сердца (тахикардия, брадикар-

дия, 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. 1 представлены основные симптомы МПБ.

Таблица 1

Основные симптомы МБП (по данным литературы)	
<i>Клинический симптом</i>	<i>Частота</i>
Синдром «вялого ребенка», быстрое прогрессирование мышечной слабости, аксиальная гипотония, снижение моторной активности, слабость мимических мышц, арефлексия в поздней стадии заболевания, кроножные 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 (КК)	100 %
Быстрое и неуклонное прогрессирование заболевания	100 %

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

Клинические проявления БП с поздним началом

М БП отличается относительной гомогенностью клинических проявлений, чего нельзя сказать о БППН, что существенно затрудняет диагностику этой формы гликогеноза II типа. При одинаковом патогенезе младенческой и поздней форм БП клинический спектр и тяжесть поражения разных органов и систем зависят от возраста пациента. После относительно благополучного развития ребенка в младенчестве при наличии 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 может 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) обнаруживаются миопатический синдром, органомегалия. Наблюдается задержка формирования двигательных навыков. Вовлечение в патологический процесс сердечной мышцы вариабельно, чаще развивается дыхательная недостаточность в результате слабости диафрагмы и межреберных мышц.

Представленность основных симптомов, выявленных при осмотре пациента с БППН с дебютом в детском возрасте, может уменьшаться с возрастом ребенка, за исключением поражения скелетной и дыхательной мускулатуры (табл. 2).

Таблица 2

Основные клинические симптомы детской формы БППН (по данным литературы)	
<i>Признак</i>	<i>Частота</i>
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 КК	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 в 95 % случаев уровень сывороточной КК при БП повышается 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 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). Мышцы ног и тазового пояса поражаются больше, чем мышцы плечевого пояса. У детей часто развивается регионарная псевдогипертрофия мышц спины, а также симптомы ригидного позвоночника. Прогрессирование болезни приводит к нарушениям дыхания, чаще всего в форме ночных гиповентиляций, частых простудных заболеваний и аспирационной пневмонии. Ребенок может предъявлять жалобы на головную боль, в поведении отмечается быстрая утомляемость и снижение устойчивости к привычным нагрузкам, в основном к бегу и другим активным играм. Слабость мимических мышц, умеренный птоз (часто асимметричный), увеличение языка, снижение сухожильных рефлексов и остеопения также должны насторожить в плане наличия у ребенка БППН. У детей постарше при БППН в отличие от младенцев 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.

Показано, что при БППН 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 БП у взрослого пациента необходимо детально выяснить особенности двигательного развития в детском и юношеском возрасте.

Слабость мышц является основной жалобой у взрослых 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 %, рук – на 4 %. По характеру распределения мышечной слабости разные авторы отмечают следующие закономерности. Описаны большее симметричное вовлечение отводящих мышц бедер и ягодич при относительной сохранности мышц сгибателей бедра, относительная сохранность мышц бедер по сравнению с мышцами тазового пояса и слабостью мышц разгибателей бедра. На ранних стадиях болезни изменения в мышцах могут проявляться только походкой вперевалку по типу «утиной походки» с гиперлордозом поясничного отдела. Слабость мышц плечевого пояса чаще

всего обнаруживается при 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 бывают 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 иногда поражаются на самых ранних стадиях БППН, что приводит к быстрой утомляемости, снижению переносимости стандартных нагрузок как на ранних, так и развернутых стадиях болезни. Важно выявить нарушение дыхательной функции, обусловленное слабостью мышц диафрагмы и межреберных мышц. До 1/3 взрослых пациентов с БППН имеют нарушения со стороны дыхательной системы.

Рекомендуется тестирование мышц разных групп с выполнением простых заданий, по результатам которых можно обосновать необходимость обследования пациента на наличие БППН: поднятие рук над головой, принятие вертикального положения из положения наклонившись вперед, вставание с низкого стула, вставание без помощи рук из положения лежа на спине, подпрыгивание на месте, ходьба вверх/вниз по лестнице, поднятие ног в положении лежа, способность подняться с корточек.

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 невысокие показатели 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. Перечень основных заболеваний, входящих в дифференциальный диагноз при БППН, представлен в табл. 3. Дифференциальная диагностика МБП включает все заболевания, ведущим синдромом которых является синдром «вялого ребенка».

Таблица 3

Основные заболевания, рассматриваемые при дифференциальном диагнозе БППН		
Тип нарушения	Диагноз	Основные схожие симптомы
Мышечные дистрофии	Поясно-конечностная мышечная дистрофия Дистрофинопатии (миодистрофия Дюшенна, Беккера) Миофибрилярная миопатия Миотоническая дистрофия 2-го типа Плечелопаточная миодистрофия Болезнь Данона Х-сцепленная миопатия Лице-лопаточно-конечностная мышечная дистрофия	Прогрессирующая слабость мышц поясов, нижних конечностей, крыловидные лопатки, крампи, повышение уровня КК
Воспалительная миопатия	Полимйозит Миозит с включениями	Постепенно развивающаяся слабость мышц, повышение уровня КК
Врожденные миопатии	Немалиновая миопатия Болезнь центрального стержня и болезнь множественных центральных стержней, Центронуклеарная миопатия Миопатия с гиалиновыми тельцами Прочие врожденные миопатии	Мышечная слабость, гипотония при нормальном или умеренно повышенном уровне КК, наличии скелетных нарушений
Метаболические миопатии	Гликогенозы IIIa, IV, V и VII типов Болезнь МакАрда (поздняя форма) Митохондриальные миопатии Жировые миопатии	Гипотония, гепатомегалия у детей, слабость мышц, утомляемость, слабость мышц, снижение устойчивости к нагрузкам, повышение уровня КК

Болезни мотонейрона	Спинальные мышечные атрофии, тип I и III Булбоспинальная амиотрофия (болезнь Кеннеди) Боковой амиотрофический склероз	Слабость мышц, нарушение дыхания, атрофия мышц, возможно повышение уровня КК
Болезни нервно-мышечной передачи	Миастения гравис Врожденные миастенические синдромы Синдром Ламберта–Итона	Нарушения дыхания, слабость мышц, утомляемость
Асимптомное повышение уровня КК	Неустановленный диагноз	Повышение уровня КК

Диагностика БП

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, ЭхоКГ);
 - 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 КАГ по сухому пятну крови.

4. Анализ мышечного биоптата:

- гистологическое исследование;
- иммуногистохимическое исследование;
- электронная микроскопия.

5. Генетические методы исследования (ДНК-анализ).

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

Лабораторная подтверждающая диагностика БП

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. Наиболее удобным современным методом остается определение активности ферментов в пятнах высушенной

крови с помощью тандемной масс-спектрометрии. 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.

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

Лечение пациентов с БП

Современное лечение БП заключается в назначении пожизненной ферментной заместительной терапии (ФЗТ) рекомбинантной человеческой КАГ.

Единственным препаратом для патогенетической ФЗТ при БП 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 всех возрастов с подтвержденным диагнозом БП.

На данный момент эффективность и безопасность алглюкозидазы альфа оценена в клинических исследованиях как у детей, так и у взрослых пациентов. Законченные и описанные в литературе исследования по лечению БП были проведены с участием более 500 пациентов. Безопасность и хорошая переносимость терапии алглюкозидазой альфа подтверждена клиническим опытом на протяжении более 10 лет с участием свыше 1800 пациентов.

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

ФЗТ позволяет сохранить жизнь пациентам с БП, улучшает ее качество и замедляет прогрессирование болезни. Раннее начало терапии очень важно, так как позволяет добиться наиболее лучших клинических исходов. Доказано, что применение ФЗТ при младенческой форме болезни уменьшает риск смерти на 99 %, а необходимость инвазивной вентиляции легких – на 92 %. Своевременное назначение терапии алглюкозидазой альфа вызывает обратное развитие кардиомиопатии у пациентов с младенческой формой БП, улучшает показатели мышечной силы, двигательной активности и стабилизирует состояние дыхательной системы у детей и взрослых пациентов. Терапия пациентов с поздней формой болезни препаратом Майозайм замедляет прогрессирование болезни, улучшая состояние костно-мышечной системы и стабилизируя состояние дыхательной системы, повышает выживаемость пациентов, удлиняет период их жизни до наступления необходимости вентиляции легких и кресла-коляски.

В связи с этим как можно более раннее начало ФЗТ алглюкозидазой альфа является жизненно важной мерой, которая позволит предотвратить раннюю инвалидизацию, повысит выживаемость пациентов и улучшит их социальную адаптацию. Кроме того, раннее начало

терапии и отсутствие перерывов в лечении пациентов позволяет значительно снизить риск смерти пациентов и риск их перехода на инвазивную вентиляцию легких, повысить качество их жизни и функциональную независимость.

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

Ведение пациентов с БП предполагает мультидисциплинарный подход с обязательным участием неврологов (особенно специалистов по нервно-мышечным заболеваниям), 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 ч 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) с учетом высокого риска декомпенсации сердечной недостаточности на фоне гиперволемии.
- Проведение первых 3 инфузий в ОРИТ с участием реаниматолога. Нахождение в ОРИТ в течение 3–6 ч 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).

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

	Все пациенты	Возраст < 5 лет			Возраст ≥ 5 лет	
		На момент начала ФЭТ	Каждые 3 мес	Каждые 6 мес	Каждые 12 мес	Каждые 6 мес
Клинический статус пациента	x		x		x	
Рост, масса тела, 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	
<i>Оценка качества жизни</i>						
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: Шкала Альберта моторного развития младенцев (AIMS), Сила мышц по шкале комитета медицинских исследований, Шкала Скотта для оценки мышечного статуса, функциональные классы шкалы Виньоса, 6MWT (6 minutes walking test) – тест 6-минутной ходьбы.

Рекомендуемая литература

ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:111–7; **Byrne B. J.** et al. Mol Gene Metab 2011;103:1–11; **Bembi B.** et al. Neurology 2008;71 (Suppl 2):12–36; **Byrne B.** et al. Mol Genet Metab 2011, 103 (1): 1–11; **Barba-Romero M.A.** et al. Rev Neurol

2012; 5 (8):497–507; **Chien Y.** et al. *Pediatrics* 2009;124: e1116 – e1125; **Cupler E.** et al. *Muscle and Nerve* 2012;319–33; **Деснуэлле С.** Нервно-мышечные болезни 2012;3:20–33; **de Vries J.M.** et al. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:73; **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; **Gungor D.** et al. *Orphanet J Rare Dis* 2013a;8 (1):49; **Hagemans M.** et al. *Neurology*. 2005a;64:2139–41; Hirschorn R. et al. *Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 8th ed; **Kishnani P.** et al. *Pediatr Res* 2009;66 (3):329–35; **Kishnani P.** et al. *Genet Med* 2006;8 (5):267–88; **Llerena J.C.** et al. *J Pediatr* 2009;155 (4 Suppl. 2):47–56; **Winchester B.** et al. *Molecul Genet Metabol* 2008:275–281; **Muller-Felber W.** et al. *Neuromuscul Disord* 2007;17:698–706; Nicolino M. et al. *Genet Med* 2009;11:210–19; **Winkel L.** et al. *J Neurol* 2005; 252:875–84; **Басаргина Е.Н.** и др. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2013; 6:58–66; **Басаргина Е.Н.** и др. *Фарматека. Педиатрия* 2014;1:29–32; **Котлукова Н.П.** и др. *Нервно-мышечные болезни* 2012;4:66–74; **Никитин С.С.** и др. *Нервно-мышечные болезни* 2014;1:62–8.