

Болезнь Помпе у детей

Priya Sunil Kishnani, R. Rodney Howell

*Division of Medical Genetics, Department of Pediatrics, Duke University Medical School, Durham, North Carolina;
Department of Pediatrics, University of Miami, Miami, Florida*

Pompe disease in infants and children

Priya Sunil Kishnani, R. Rodney Howell

*Division of Medical Genetics, Department of Pediatrics, Duke University Medical School, Durham, North Carolina;
Department of Pediatrics, University of Miami, Miami, Florida*

Болезнь Помпе (БП), известная также как *гликогеноз второго типа* и *недостаточность кислой мальтазы*, – наследственное заболевание, обусловленное недостаточностью кислой α -гликозидазы (*кислая мальтаза*) [1]. Дефект этого фермента приводит к накоплению гликогена в лизосомах различных тканей, при этом наиболее серьезно повреждаются сердечные, скелетные мышцы и гладкая мускулатура (рис. 1).

При БП выделяют несколько клинических форм. Инфантильная форма БП дебютирует на первом году жизни и характеризуется острым течением и ранним летальным исходом. Для больных детей в первые месяцы жизни характерна гипотония, генерализованная мышечная слабость и гипертрофическая кардиомиопатия, которые приводят к смерти от сердечно-легочной недостаточности или легочных инфекций, обычно в течение первого года жизни [1, 2]. Поздняя форма БП, манифестирующая в подростковом возрасте и старше, характеризуется отсутствием тяжелых поражений сердца и несколько более благоприятным прогнозом. Основные симптомы связаны с прогрессирующим поражением скелетных мышц и могут появиться в любом возрасте. По мере развития болезни у больных исчезает способность к самостоятельному передвижению, они не могут обходиться без искусственной вентиляции легких. Дыхательная недостаточность является причиной тяжелой инвалидизации и высокой смертности при этой форме болезни. Возраст наступления смерти варьирует от раннего детства до старости и зависит от скорости прогрессирования болезни и степени вовлечения дыхательных мышц.

БП относится к лизосомным болезням накопления (ЛБН). Однако БП можно классифицировать и как нейромышечное заболевание, метаболическую миопатию или гликогеноз (БП является единственной патологией, при которой нару-

шение распада гликогена связано с дефектом функции лизосом), а инфантильная форма болезни также относится к кардиологической патологии в связи с выраженными изменениями сердца.

В настоящее время БП неизлечима, и медицинская помощь ограничивается поддерживающей терапией. Препараты, повышающие распад цитозольного гликогена, такие как эпинефрин и глюкагон, не оказывают терапевтического эффекта [3]. Предпринимавшиеся ранее попытки ферментной заместительной терапии (ФЗТ) нефосфорилированной кислой α -гликозидазой, полученной из грибка *Aspergillus niger* или плаценты человека, не изменили клинического течения болезни у детей грудного возраста [8–11]. Трансплантация костного мозга также не имела успеха [12]. Однако проведенные в последнее время клинические испытания ФЗТ новыми препаратами дали весьма обнадеживающие результаты [13–16]. Важный вклад в развитие новых методов лечения вносит изучение внутриклеточного синтеза и доставки ферментов, анализ спектра мутаций при различных формах болезни, разработка животных моделей для доклинических исследований и непосредственно терапевтических методик, а также исследование вирусных векторов для переноса генов [17].

Учитывая возможность появления в будущем ФЗТ и других видов лечения, большое значение приобретает ранняя диагностика БП, необходимая для своевременного назначения терапии. Для детей грудного возраста это является вопросом жизни и смерти, поскольку времени для лечения после установления диагноза чрезвычайно мало.

Исторические аспекты проблемы

Болезнь была впервые описана голландским патологоанатомом Г.К.Помпе в 1932 г. [18]. В 1963 г. она стала первым заболеванием, классифицированным как ЛБН после открытия де Дьюве [19] клеточных органелл – лизосом и обнаружения Херсом [20] связи между причиной этой болезни и наследственным дефицитом фермента в лизосомах.

Как уже указывалось, в литературе используются несколько синонимов БП – гликогеноз второго типа, недоста-

Для корреспонденции:

Priya Sunil Kishnani, MD, Associate Professor of Pediatrics,
Division of Medical Genetics, Department of Pediatrics,
Duke University Medical Center, Durham, NC 27710

E-mail: kishn001@mc.duke.edu

J Pediatr 2004; 144: S35-S43.

Copyright (c) 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

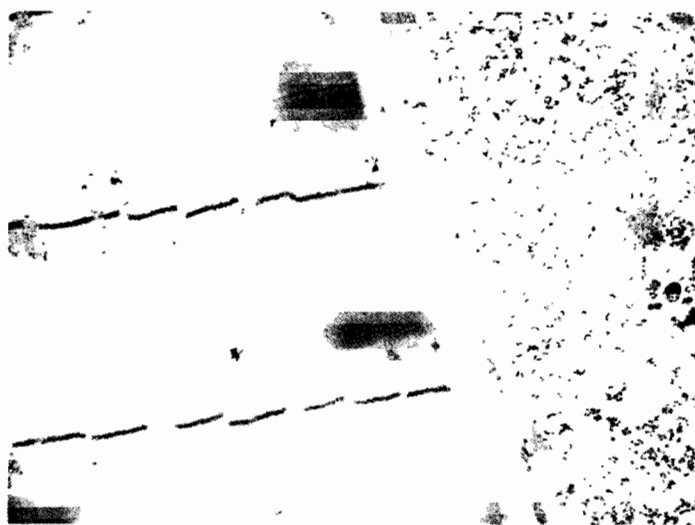


Рис. 1. Отложение гликогена в мышцах при болезни Помпе (электронная микроскопия, $\times 4400$).

Слева – нормальное волокно, справа – отложения гликогена.

точность кислой мальтазы. Кроме того, из-за перекрывания симптомов и признаков, в настоящее время не существует единой классификации разных форм заболевания. Так, поскольку пациент, описанный Помпе, был ребенком первого года жизни, некоторые врачи используют термин *болезнь Помпе* для инфантильной (младенческой) формы заболевания, а формы с более поздним началом (в подростковом и зрелом возрасте) обозначают как *гликогеноз второго типа* или *недостаточность кислой мальтазы*. Кроме того, иногда выделяют *атипичную, неклассическую раннюю форму* или *мышечный вариант БП*, в тех случаях, когда заболевание манифестирует на 1-м году жизни, но не сопровождается тяжелым поражением сердца. В данной статье мы используем термин *болезнь Помпе* для описания всех форм, независимо от возраста дебюта и клинических проявлений заболевания, так как основная причина БП – недостаточность фермента – кислой α -гликозидазы (КАГ). С клинической точки зрения, было бы лучше выделить несколько форм заболевания, различающихся по степени тяжести, но в данном обзоре мы разделяем широкий спектр проявлений БП только на две формы: инфантильную, при которой болезнь развивается в возрасте до 1 года и характеризуется острым течением и ранним летальным исходом, и позднюю, развивающуюся в любом возрасте после первого года жизни.

Частота и наследование

Как и при многих других редких наследственных заболеваниях, данные о частоте БП разрозненны и неполны. В зависимости от страны и этнической принадлежности частота этого заболевания варьирует от 1 : 14 000 до 1 : 300 000 [1]. Инфантильная форма БП довольно часто встречается среди афроамериканцев, а также в Южном Китае и на Тайване, в то время как взрослая форма заболевания – в Голландии [1, 21]. Суммарная частота всех форм БП оценивается как 1 : 40 000 [1, 21, 22].

Ген, кодирующий кислую гликозидазу (обозначаемый как GAA), картирован на хромосоме 17q25 [23]. БП наследуется по аутосомно-рецессивному типу: оба родителя больного ребенка

Таблица 1. Активность кислой α -гликозидазы в фибробластах при болезни Помпе [1, 2]

Ферментная активность (% от нормы)*	
Раннее начало (< 12 мес)	< 1
Позднее начало	
Дети и подростки	~ 1–10
Взрослые	~ 2–40

* Результаты ферментного анализа могут несколько варьировать в зависимости от используемого субстрата (4-метилумбеллиферил- α -D-глюкопиранозид, мальтоза или гликоген).

являются носителями мутантного гена. Риск рождения ребенка с БП в отягощенной семье составляет 25%, а вероятность носительства – 50%. Более 120 мутаций в гене GAA, которые приводят к БП, были идентифицированы и внесены в каталог Медицинского центра Университета Эразмус (Роттердам) (<http://www.eur.nl.FGG/CH1/pompe>). Для некоторых мутаций установлены четкие гено-фенотипические корреляции [17], так, например, мутация сайта сплайсинга IVS1 (–13T→G), встречается более чем у половины больных европейской расы с поздней формой заболевания [24], а при инфантильной форме описаны другие мутации: Asp645Glu (у большинства больных из Тайваня) [25], и частая нонсенс-мутация Arg854stop (у африканцев или афроамериканцев) [26]. Однако генотип не всегда соответствует фенотипу, что, возможно, обусловлено участием модифицирующих генов [27–31].

Клинические проявления

Клинически заболевание проявляется у всех больных поражением мышечной ткани (миопатия), но различается по возрасту начала, вовлечению органов и скорости прогрессирования. Клинический полиморфизм может быть объяснен различиями в остаточной активности КАГ, частично влиянием других генетических факторов (например, типом мутации, генами-модификаторами) и влиянием окружающей среды. Как правило, отмечается обратная корреляция между возрастом дебюта заболевания и уровнем остаточной активности КАГ: чем позднее возникают симптомы, тем выше уровень остаточной активности фермента и тем благоприятнее прогноз (табл. 1).

Миопатия, ярко выраженная у больных с инфантильной формой БП, присутствующая в разной степени у всех пациентов более старшего возраста, приводит к прогрессирующей

Таблица 2. Признаки и симптомы болезни Помпе у детей грудного возраста

Быстро прогрессирующая, тяжелая мышечная слабость (~96% больных):
синдром «вялого ребенка»
твердые на ощупь икроножные мышцы
аксиальная гипотония
невозможность удерживать голову
слабость лицевых мышц
арефлексия (на поздних стадиях болезни)
Кардиоmegалия и кардиомиопатия и/или сердечная недостаточность (~95% больных)
Умеренная гепатомегалия (~ 82% больных)
Макроглоссия (~ 62% больных)
Трудности вскармливания и плохая прибавка в весе
Частые респираторные инфекции
Дыхательная недостаточность или одышка
Задержка моторного развития
Повышение уровня КФК
Быстро прогрессирующее течение болезни

Таблица 3. Признаки и симптомы поздней формы болезни Помпе у детей в возрасте 1 года и старше*

Прогрессирующая мышечная слабость (у всех пациентов): преимущественное поражение проксимальных групп мышц задержка моторного развития гипертрофия икроножных мышц поражение мышц спины (старшие дети) приемы «миопата» гипотония
Трудности при глотании
Дыхательные расстройства: частые респираторные инфекции дыхательная недостаточность одышка при нагрузке обструктивное апноэ во сне ортопноэ
Непереносимость физической нагрузки
Повышение уровня КФК
Умеренная гепатомегалия (~29% больных)
Кардиомегалия и кардиомиопатия (менее тяжелые, чем при раннем начале, ~4% больных)
Макроглоссия (редко)
Головная боль по утрам
Сонливость
«Ковыляющая» походка
Боли в нижней части спины
Снижение глубоких сухожильных рефлексов
Лордоз, кифоз и/или сколиоз
Нормальное умственное развитие

* Поздняя форма болезни Помпе имеет весьма разнообразные проявления; отсутствие одного или многих из указанных клинических симптомов не исключает возможность болезни.

щей слабости мышц туловища, нижних конечностей и диафрагмы [1]. Тяжелая кардиомегалия и кардиомиопатия выражены только у пациентов с инфантильной формой заболевания. В табл. 2 и 3 представлены признаки и симптомы, которые встречаются при БП у детей разного возраста.

Раннее начало

При инфантильной форме БП активность КАГ практически отсутствует. Первые симптомы заболевания проявляются с первых месяцев жизни: трудности вскармливания, плохая прибавка в весе, дыхательные нарушения, которые часто осложняются легочной инфекцией, задержка моторного развития. Большинство больных имеют генерализованную прогрессирующую мышечную слабость, и дети не в состоянии самостоятельно двигаться и удерживать голову (рис. 2). Несмотря на это, мышцы на ощупь твердые, даже гипертро-



Рис. 2. Выраженная гипотония у 7-месячной девочки с инфантильной формой болезни Помпе [51].

фированные. Более чем у половины больных также отмечается макроглоссия, умеренная гепатомегалия или их сочетание. Другие важные признаки, выявляющиеся при лабораторных и инструментальных исследованиях, включают кардиомегалию и значительное повышение активности креатинфосфокиназы плазмы крови (КФК) [32]. Накопление гликогена отмечается в миокарде, скелетных и гладких мышцах, в печени, а также в центральной нервной системе (в клетках передних рогов спинного мозга и двигательных нейронах ствола мозга).

Инфантильная форма БП приводит к очень ранней смерти (до 1 года), особенно если у детей имеются значительные нарушения сердечной деятельности (подавляющее большинство случаев), проявившиеся до 6-месячного возраста. У некоторых детей, которых A.Slonim et al. относят к «атипичной» инфантильной форме БП, заболевание дебютирует на несколько месяцев позже и характеризуется менее тяжелой кардиомиопатией и чуть более благоприятным прогнозом, с продолжительностью жизни до 2 лет [33]. Этим больным иногда ошибочно ставят диагноз болезни Верднига–Гоффмана или врожденной мышечной дистрофии.

Кардиомегалия и кардиомиопатия

У большинства детей грудного возраста с БП к 6 месяцам жизни развивается выраженная и прогрессирующая кардиомегалия (рис. 3). Накопление гликогена в миокарде вызывает утолщение стенок обоих желудочков и межжелудочковой перегородки, в результате возникает гипертрофическая кардиомиопатия, которая прогрессирует в дилатационную. Утолщение стенки левого желудочка может также привести к сужению выносящего тракта левого желудочка. При аутопсии размеры сердца более чем в три раза превышают норму (рис. 4). Довольно часто встречается фиброэластоз эндокарда. При электрокардиографии выявляют укороченный интервал PR нередко в сочетании с высоким вольтажом комплексов QRS. Эти признаки типичны для БП и позволяют отличить это заболевание от других кардиомиопатий, манифестирующих у детей грудного возраста.

У больных с «атипичной» формой БП развивается гипертрофия левого желудочка после 6-месячного возраста, но без обструкции выносящего тракта, что приводит к менее выраженным нарушениям сердечной функции.

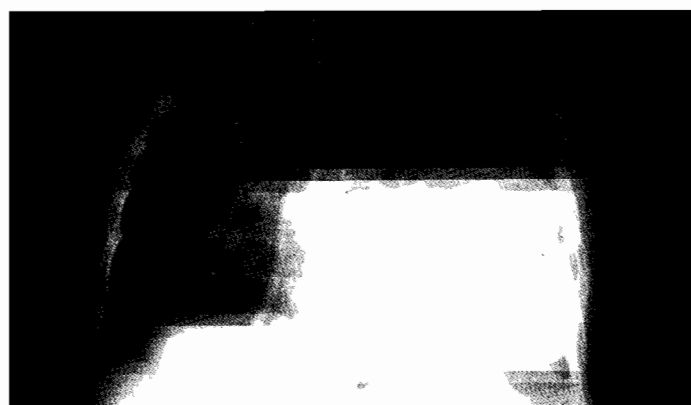


Рис. 3. Гипертрофия сердца у 5-месячного мальчика с инфантильной формой болезни Помпе.

Массивное сердце занимает большую часть снимка, кардиототальный коэффициент – 0,65.



Рис. 4. Сердце при аутопсии 5-месячной девочки с инфантильной формой болезни Помпе [43].

Сердце значительно увеличено, с утолщенными желудочками вследствие отложения гликогена, наблюдается утолщение эндокарда (из The McGraw-Hill Co [4]).

Позднее начало

Поздняя форма БП может дебютировать в любом возрасте – от первых лет жизни до зрелого возраста. Практически у всех пациентов с манифестацией заболевания после 2 лет не наблюдается выраженной патологии со стороны сердца, поражение мышц прогрессирует медленнее и прогноз заболевания менее тяжелый, чем при инфантильной форме.

Диагностика поздней формы БП, особенно у взрослых, представляет большие трудности. Остаточная активность КАГ может быть более 10% от нормы при манифестации заболевания в детстве и юношеском возрасте и достигать 40% от нормы у пациентов, заболевших позже (табл. 1).

Дебютирующие симптомы и вовлечение внутренних органов в патологический процесс отличаются у разных больных, но все пациенты в качестве ведущего признака отмечают медленно прогрессирующую мышечную слабость. Проксимальные мышцы (туловища и нижних конечностей), как правило, поражаются в первую очередь, затем вовлекаются диафрагма и другие мышцы, участвующие в акте дыхания, что приводит к легочной недостаточности и затруднению/нарушению дыхания во сне. У детей, начинающих ходить, отмечается задержка моторного развития. В более старшем возрасте – лордоз, кифоз или сколиоз.

Дифференциальная диагностика поздней формы БП (табл. 3) должна проводиться с мышечной дистрофией, полимиозитом, атрофией спинальных мышц, скапулоперонеальными синдромами, синдромом ригидного позвоночника [34], обструктивным апноэ во сне и болезнью Данона [35].

Болезнь может также проявиться в зрелом возрасте (от 20 до 60 лет). Однако многие больные, которым установлен диагноз в зрелом возрасте, отмечают быструю утомляемость в той или иной степени, одышку при физической нагрузке или их сочетание, которые беспокоили их с детства. У взрослых преобладающим симптомом является медленно прогрессирующая мышечная слабость в нижних конечностях с вовлечением мышц туловища, дыхательной недостаточностью или их сочетанием [36]. Не все мышцы поражаются в равной степени, даже если относятся к одной и той же группе. По мере прогрессирования болезни исчезают глубо-

кие сухожильные рефлексy. Приблизительно для одной трети всех взрослых пациентов характерно наличие дыхательной недостаточности.

Диагностика

Инфантильная форма БП обычно распознается довольно рано, благодаря уникальной и остро проявляющейся симптоматике. Однако драгоценное время между проявлением симптомов и предположением о диагнозе БП может быть упущено. Большинство детей с инфантильной формой БП живет всего несколько месяцев после установленного диагноза [15, 37]. Поскольку болезнь быстро прогрессирует, чрезвычайно важно, чтобы педиатры и другие специалисты имели информацию об основных симптомах и дифференциальной диагностике БП для назначения пациентам адекватной терапии как можно раньше.

У старших детей симптомы более слабо выражены и трудно уловимы, и постановка правильного диагноза может растянуться на годы. M. Aulsems et al. [32] предложили алгоритм диагностики БП у взрослых, включающий определение активности КФК, который может помочь и для выявления инфантильной формы БП. В табл. 4 представлен перечень диагнозов, которые часто рассматриваются при дифференциальной диагностике различных форм БП.

Хотя описанные в настоящей статье лабораторные исследования важны для дифференциальной диагностики заболевания, основным методом верификации диагноза БП является анализ КАГ в фибробластах или мышечном биоптате. В настоящее время разрабатывается несколько диагностических процедур, не требующих проведения биопсии – определение концентрации специфических олигосахаридов, концентрации КАГ-белка (предшественника и зрелых форм) в моче, плазме и пятнах высушенной крови [38–40].

Как только диагноз БП установлен, необходимо проведение лабораторных исследований всех членов семьи и консультация врачей-генетиков. Носители заболевания могут быть выявлены путем проведения ДНК-диагностики.

Биохимические показатели крови

Анализy крови у детей любого возраста должны включать в качестве одного из первых шагов исследование сывороточ-

Таблица 4. Возможные ошибочные диагнозы при болезни Помпе

Раннее начало
Болезнь Верднига-Гоффманна
Гипотиреоз
Доброкачественная врожденная гипотония
Фиброэластоз эндокарда
Миокардит
Болезнь Краббе
Врожденная мышечная дистрофия
Пероксисомные болезни
Нарушение дыхательной цепи митохондрий
Позднее начало
Полимиозит
Мышечная дистрофия конечностей
Мышечная дистрофия Беккера
Скапулоперонеальные синдромы
Синдром ригидного позвоночника
Злокачественная миастения (<i>myasthenia gravis</i>)
Наследственная дисавтономия
Болезнь Данона

ной КФК, поскольку повышение ее уровня является чувствительным, хотя и неспецифическим, маркером БП [32]. Наиболее высокая активность фермента, как правило, наблюдается при инфантильной форме БП (до 2000 МЕ/л) [32]. Примерно у 95% пациентов с поздним началом также отмечается повышение уровня КФК [32]. Активность сывороточных ферментов, таких как аспартат-аминотрансфераза, аланин-аминотрансфераза или лактатдегидрогеназа, может быть повышена, что связано с процессами миолиза [41].

В отличие от других форм гликогенозов при БП гликоген накапливается внутри лизосом, и, как правило, нарушения метаболизма глюкозы – гипогликемия и другие метаболические нарушения – не выявляются, и реакция на введение эпинефрина и глюкагона находится в пределах нормы.

Электромиография

Электромиография в целом выявляет миопатические изменения у всех больных с БП, хотя некоторые мышцы могут казаться нормальными у пациентов с поздней формой. Другие часто встречающиеся изменения могут включать псевдомиотонические разряды (миотонические разряды без клинических признаков миотонии), потенциалы фибрилляции, положительные острые волны и повышенную электрическую возбудимость. Скорости проведения для моторных и сенсорных нервов, как правило, остаются в норме [1, 42, 43].

Обследование органов грудной клетки

Во многих случаях рентгенография грудной клетки, выявляющая выраженную кардиомегалию, позволяет впервые предположить БП. При эхокардиографическом исследовании у пациентов с инфантильной формой БП находят утолщение стенки желудочков и межжелудочковой перегородки, обструкцию выносящего тракта левого желудочка. На ЭКГ выявляют укорочение интервала PR, а также высокий вольтаж комплексов QRS. Пациенты с поздней формой болезни редко имеют гипертрофию сердца и изменения на ЭКГ.

Анализ активности кислой α -гликозидазы

После выявления клинических и лабораторных данных, свидетельствующих о БП, для подтверждения диагноза проводится определение активности КАГ в культуре фибробластов (КФ) или мышечном биоптате. В качестве субстрата используют мальтозу, гликоген или 4-метилумбеллиферил- α -D-глюкопиранозид. Предпочтение отдается КФ, поскольку процедура забора фибробластов менее инвазивна и клеточную культуру можно сохранять для дальнейших исследований. Однако мышечная биопсия позволяет сократить время анализа, и, кроме того, исследование биоптата дает дополнительную информацию о содержании гликогена и месте его накопления в мышечных клетках. Стоит отметить, что при поздней форме БП степень накопления гликогена в отдельных мышцах и в мышечных волокнах различается: гистология мышц и содержание гликогена могут значительно варьировать в зависимости от места взятия материала. При поздней форме БП активность КАГ в КФ может находиться на нижней границе нормы; в этих случаях необходима сочетанная интерпретация клинических и лабораторных данных для установления диагноза.

Измерение активности КАГ в лейкоцитах не дает достоверного результата из-за присутствия нескольких нейтраль-

ных мальтаз, которые могут иметь остаточную активность и при кислом pH. Так, у пациентов с БП активность КАГ в лейкоцитах крови только слегка снижена или близка к норме [44]. Исследование мононуклеарных клеток периферической крови, хотя и предпочтительнее, но также не всегда дает достоверный результат [45].

Пrenатальная диагностика

Основным методом дородовой диагностики БП является определение активности фермента в клетках ворсин хориона. Также возможно использование культуры амниоцитов, но активность фермента в этих клетках ниже. Кроме того, амниоцентез проводится только на поздних сроках беременности. Учитывая возможность контаминации материнскими клетками, желательно проводить определение активности фермента в клетках ворсин хориона. Если генотип пробанда в семье известен, возможно проведение ДНК-диагностики на плодном материале (клетки ворсин хориона или амниоциты).

Лечение

Как и при других ЛБН пациенты с БП должны находиться под наблюдением группы специалистов, координируемой врачом, имеющим опыт лечения пациентов с этой редкой патологией. Эта группа должна включать профессионального генетика (который может быть лечащим врачом), а также специалистов: кардиолога, невролога, пульмонолога, терапевта, физиотерапевта, логопеда, диетолога и др.

Специалист, проводящий лечение пациентов с БП, должен понимать механизмы патогенеза, знать об основных симптомах, осложнениях этого заболевания и также учитывать психологические трудности, с которыми сталкивается больной и его родственники при установлении диагноза наследственной патологии.

В настоящее время возможности лечения БП ограничены поддерживающей, или паллиативной терапией. Однако разрабатываются методы лечения, направленные на основную причину болезни. Наиболее перспективными из них считаются ферментная заместительная терапия, которая сейчас находится на стадии клинических испытаний, а также генная терапия [45], которая проходит этап доклинических исследований. Пересадка костного мозга оказалась неэффективной из-за слабого проникновения фермента в мышечную ткань [1]; возможно, пересадка мезенхимальных стволовых клеток окажется эффективнее [2].

Лечение дыхательных расстройств

У детей и подростков с БП наблюдается резкая слабость диафрагмы и межреберных мышц, и для уменьшения или устранения дыхательной недостаточности им может потребоваться искусственная вентиляция легких (ИВЛ). У больных с инфантильной формой БП часто наблюдается коллапс левой нижней доли легкого из-за сдавливания левого главного бронха гипертрофированным сердцем. В зависимости от ситуации, степени и типа дыхательной недостаточности могут использоваться как неинвазивные методы (двухуровневая вентиляция, дыхание с непрерывным положительным давлением), так и инвазивный метод с проведением интуба-

ции. Пациенты, находящиеся на постоянной ИВЛ, нуждаются в трахеостомии. У пациентов с БП нет бронхообструкции, поэтому бронходилататоры должны использоваться с осторожностью, так как эти препараты могут негативно влиять на сердечную деятельность.

Из-за слабости диафрагмы, абдоминальных и межреберных мышц больным с БП также трудно кашлять, что увеличивает их подверженность инфекции и аспирации. Пациентам с инфантильной формой рекомендуется частая санация носоглотки и верхних дыхательных путей и проведение физиотерапевтических процедур, а также массаж для предотвращения застойных явлений в легких.

Риск анестезии

Пациенты с БП, особенно дети грудного возраста, относятся к группе высокого риска при проведении анестезии из-за слабости дыхательных мышц и патофизиологических особенностей гипертрофической кардиомиопатии [46]. Общая анестезия должна осуществляться только по абсолютным показаниям и только анестезиологами, которые имеют опыт работы с такими больными. Во время любой анестезии важно обеспечить постоянное поддержание коронарной перфузии. При небольших операциях у этих детей для обезболивания используется кетамин в дозе 0,5 мг/кг внутривенно, оттитрованный до седативного эффекта и дополненный введением безопасных доз препаратов для местной анестезии без добавления адреналина [46, 47].

Для поддержания ударного объема сердца и сердечного выброса необходим контроль за объемом циркулирующей крови и уровнем давления в коронарных артериях. Превышение необходимого объема инфузии приведет к отеку легких, а недостаточное наполнение желудочков может спровоцировать усиление обструкции выходного тракта левого желудочка и снижение коронарной перфузии. Необходимо контролировать диастолическое давление и показатели частоты сердечных сокращений, поскольку утолщенная стенка желудочка препятствует увеличению ударного объема сердца и сердечного выброса при развитии брадикардии. Такие пациенты также не переносят повышения давления в дыхательных путях, вследствие падения внутрисосудистого давления, вызванного чрезмерной искусственной вентиляцией легких с постоянным положительным давлением.

Дети грудного возраста с обструктивной кардиомиопатией подвержены риску снижения коронарной перфузии при проведении общей анестезии. В таких случаях возможно использование внутриартериального катетера для постоянного мониторинга давления крови как во время проведения общей анестезии, так и во время седации. Если вследствие выраженной кардиомиопатии возникает ишемия миокарда, таким детям может потребоваться послеоперационное наблюдение в отделении интенсивной терапии.

Лечение кардиомиопатии

Лечением кардиомиопатии у пациентов с БП должен заниматься опытный детский кардиолог. Для каждого пациента необходимо разработать индивидуальную программу

с учетом стадии болезни, поскольку применение стандартных препаратов, используемых для лечения кардиомиопатии, может нанести значительный вред. У детей с инфантильной формой БП на более ранних стадиях болезни обычно выявляется тяжелая степень гипертрофии желудочков с обструкцией выходного тракта левого желудочка или без таковой. Систолическая функция левого желудочка находится в норме или даже является гипердинамической. Считается, что таким пациентам в случае значительной обструкции выходного тракта могут помочь бета-блокаторы. В подобной ситуации применение дигоксина, других инотропных препаратов, диуретиков и препаратов, снижающих постнагрузку, таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, может усилить обструкцию. Но эти препараты широко используются на более поздних стадиях болезни, когда происходит дилатация желудочка со снижением систолической функции сердца.

Диетотерапия

У некоторых пациентов с поздней формой улучшить состояние помогает высокобелковая, низкоуглеводная диета или диета, обогащенная L-аланином [4–6]. Однако достоверных доказательств эффективности этого метода лечения пока не получено. Ослабленным больным – особенно детям грудного возраста – требуется установление назогастрального зонда. Это предотвращает развитие гипотрофии и возникновение аспирации во время вскармливания.

Физиотерапия

Раннее привлечение физиотерапевта и других специалистов с опытом лечения БП очень важно для больных с инфантильной формой заболевания. Пациенты с поздней формой, утратившие подвижность вследствие слабости мышц, могут улучшить свое состояние благодаря специально разработанным упражнениям или программам физиотерапии. Эти мероприятия направлены на улучшение и сохранение моторных функций пациента, его социальную адаптацию и сведение к минимуму осложнений болезни [48]. Для максимального упрощения передвижения пациентов применяются различные адаптивные средства и вспомогательная техника (моторизованное кресло-коляска, трости, ходунки и ортезы).

Ферментная заместительная терапия

Ферментная заместительная терапия (ФЗТ) при БП направлена непосредственно на первичный дефект метаболизма путем внутривенного введения рекомбинантной КАГ человека для восполнения недостаточности фермента. Открытие клеточных поверхностных рецепторов, которые участвуют в транспортировке лизосомных ферментов в ткани-«мишени», сделало ФЗТ возможной при некоторых видах ЛБН. Такая терапия в настоящее время доступна при болезни Гоше, Фабри и мукополисахаридозе (МПС) I типа (болезнь Гурлера–Шейе), МПС II (болезнь Хантера), МПС VI (болезнь Марото–Лами) и болезни Нимана–Пика, ведутся клинические испытания препаратов и для лечения БП.

ФЗТ при БП представляется перспективным методом по нескольким причинам. Во-первых, у больных даже с небольшой остаточной активностью КАГ исход заметно лучше, наблюдается минимальное повреждение сердца и увеличение

продолжительности жизни, по сравнению с пациентами, у которых активность фермента полностью отсутствует. Во-вторых, для БП не характерна выраженная неврологическая симптоматика, и поэтому неспособность введенного фермента проникать через гематоэнцефалический барьер представляет меньшую проблему, чем для некоторых других ЛБН. Однако, поскольку при инфантильной форме БП гликоген накапливается и в нервной ткани, возможно, что у пациентов находящихся на ФЗТ, которая существенно увеличивает срок их жизни, впоследствии могут проявиться неврологические нарушения. Но для поздней формы БП это маловероятно. Наконец как у пациентов с болезнью Гоше, так и у значительного числа пациентов с БП (включая 50% случаев с инфантильной формой) [15] имеется достаточное количество остаточного фермента для того, чтобы вероятность иммунологической реакции на экзогенный фермент уменьшилась. Подобные реакции противодействовали эффективной терапии фактором VIII у больных с тяжелой формой гемофилии. Однако, несмотря на показатели сероконверсии 12 [40] и 88% [50] соответственно для пациентов с болезнями Гоше и Фабри, получавших ферментную заместительную терапию, ее эффективность не вызывает сомнения.

В последнее время было проведено три открытых клинических исследования, в которых участвовали 15 детей грудного возраста [14–16] с классической инфантильной формой БП (гипертрофическая кардиомиопатия, тяжелая недостаточность КАГ). Эти исследования показали, что ферментная терапия может уменьшить кардиомегалию, улучшить функцию сердечной и скелетных мышц и продлить жизнь ребенку. В первом испытании участвовали четыре ребенка, которые еженедельно получали рекомбинантную КАГ человека, выделенную из молока трансгенного кролика [13, 14]. Индекс массы левого желудочка заметно уменьшился, активность КАГ в мышце нормализовалась, и улучшились сердечная и моторная функции. В параллельном исследовании фазы I/II три ребенка получали дважды в неделю рекомбинантную КАГ человека, полученную из клеточной линии яичника китайского хомяка [15]. Размеры сердца уменьшились, сердечная функция оставалась в норме, а отложения гликогена в скелетных мышцах значительно уменьшились у одного пациента. Все дети грудного возраста в обоих исследованиях пережили критический возраст в 1 год [14, 15].

Предварительные результаты после 1 года ФЗТ были опубликованы на основании третьего открытого исследования фазы II, в котором применяли рекомбинантную КАГ человека, полученную из клеток яичников китайского хомячка. В исследовании участвовали восемь детей грудного возраста с ранним началом БП, кардиомегалией и кардиомиопатией, развившимися к возрасту 6 мес [16]. Три ребенка умерли от осложнений заболевания. Четыре из пяти выживших обходятся без ИВЛ. У всех пяти детей отмечалось улучшение моторного развития; трое в настоящее время наблюдаются амбулаторно и имеют нормальное моторное развитие, в то время как у остальных двух пациентов отмечено лишь незначительное улучшение моторных функций. После 12 мес и более лечения все пять детей имеют заметно меньший индекс массы левого желудочка и нормальный индекс умственного развития по шкале Бейли.

В целом эти предварительные результаты у детей грудного возраста показывают, что чем раньше начинается ФЗТ, тем лучше ответ организма. Другие факторы, которые могли бы также повлиять на исход, включают стадию болезни, генотип или присутствие модифицирующих генов или оба эти условия, степень повреждения мышц в начале терапии и иммунологический статус пациента.

Перспективы исследования

БП является прогрессирующим наследственным заболеванием и характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом. Перспективы для больных с этой редкой, но крайне тяжелой патологией стали гораздо более обнадеживающими: у многих пациентов, находящихся на ФЗТ, наблюдается выраженная положительная клиническая динамика, а их выживаемость намного дольше 1-го года. Дополнительные широкомасштабные исследования применения ФЗТ для инфантильной формы болезни необходимы для установления эффективности терапии и долгосрочного прогноза (включая неврологические симптомы), разработки оптимальных схем приема препаратов и изучения воздействия других факторов на результат лечения. Не менее важны исследования по применению ФЗТ у детей и взрослых с поздней формой БП.

В ближайшем будущем следует ожидать появления препаратов для ФЗТ, а также развития других современных подходов к лечению, таких как генная терапия. Поэтому выявление и наблюдение за пациентами с БП приобретает сегодня такое важное значение. Педиатрам и другим специалистам необходимо знать больше об этом наследственном заболевании, чтобы как можно раньше распознать его и начать лечение. Если будущие исследования подтвердят положительный клинический эффект ФЗТ и зависимость его от возраста начала лечения, актуальным станет вопрос о проведении неонатального скрининга на БП.

Литература

1. Hirschhorn R., Reuser A.J.J. Glycogen storage disease type II: acid alphagluco-
sidade (acid maltase) deficiency. In: C.R.Scriver, A.L.Beaudet, W.S.Sly, et al., eds.
The metabolic and molecular bases of inherited disease. NY: McGraw Hill, 2001;
3389–420.
2. Chen Y.T., Amalfitano A. Towards a molecular therapy for glycogen storage dis-
ease type II (Pompe disease). Mol Med Today 2000; 6: 245–51.
3. Hug G., Schubert W.K., Soukup S. Treatment related observations in solid tis-
sues, fibroblast cultured and amniotic fluid cells of type II glycogenosis, Hurler
disease and metachromatic leukodystrophy. Birth Defects Orig Artic Ser 1973;
9: 160–83.
4. Slonim A.E., Coleman R.A., McElligot M.A., et al. Improvement of muscle function
in acid maltase deficiency by high-protein therapy. Neurology 1983; 33: 34–8.
5. Bodamer O.A., Leonard J.V., Halliday D. Dietary treatment in late-onset acid mal-
tase deficiency. Eur J Pediatr 1997; 156(Suppl 1): S39–42.
6. Bodamer O.A., Haas D., Hermans M.M., et al. Lalanine supplementation in late
infantile glycogen storage disease type II. Pediatr Neurol 2002; 27: 145–6.
7. 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.
8. De Barys T. Enzyme replacement in Pompe's disease: an attempt with purified
human alpha glucosidase. In: Desnick R.J., Bernlohr R., Krivit W., eds. Enzyme the-
rapy in genetic disease. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; 1973; 184.

9. Lauer R.M., Mascarinas T., Racela A.S., Diehl A.M., Brown B.I. Administration of a mixture of fungal glucosidases to a patient with type II glycogenosis (Pompe's disease). *Pediatrics* 1968; 42: 672-6.
10. Hug J., Schubert W.K. Lysosomes in type II glycogenosis: changes during administration of *Aspergillus niger*. *J Cell Biol* 1967; 35: 1
11. Baudhuin P., Hers H.G., Loeb H. An electron microscopic and biochemical study of type II glycogenosis. *Lab Invest* 1964; 13: 1139-52.
12. Watson J.G., Gardner-Medwin D., Goldfinch M.E., Pearson A.D. Bone marrow transplantation for glycogen storage disease type II (Pompe's disease). *N Eng J Med* 1986; 314: 385.
13. Van den Hout H., Reuser A.J., Vulto A.G., et al. Recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk in Pompe patients. *Lancet* 2000; 356: 397-8.
14. Van den Hout J.M., Reuser A.J., de Klerk J.B., et al. Enzyme therapy for Pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk. *J Inher Metab Dis* 2001; 24: 266-74.
15. Amalfitano A., Bengur A.R., Morse R.P., et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: results of a phase I/II clinical trial. *Genet Med* 2001; 3: 132-8.
16. Kishnani P., Voit T., Nicolino M., Tsai C-H., et al. Enzyme replacement therapy with recombinant human acid alpha glucosidase (rhGAA) in infantile Pompe disease (IPD): results from a phase 2 study. [abstract]. *Pediatr Res* 2003; 53: 259.
17. Raben N., Plotz P., Byrne B.J. Acid alpha-glucosidase deficiency (glycogenosis type II, Pompe disease). *Curr Mol Med* 2002; 2: 145-66.
18. Pompe J-C. Over idiopatische hypertrophie van het hart. *Ned Tijdschr Geneesk* 1932; 76: 304.
19. de Duve C., Pressman B., Gianetto R., et al. Tissue fractionation studies: intracellular distribution patterns of enzymes in rat liver. *Biochem J* 1955; 60: 604.
20. Hers HG. Alpha-glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease (Pompe's disease). *Biochem J* 1963; 86: 11-6.
21. Ausems M.G., Verbiest J., Hermans M.P., et al. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. *Eur J Hum Genet* 1999; 7: 713-6.
22. Martiniuk F., Chen A., Mack A., et al. Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. *Am J Med Genet* 1998; 79: 69-72.
23. Kuo W.L., Hirschhorn R., Huie M.L., Hirschhorn K. Localization and ordering of acid alpha-glucosidase (GAA) and thymidine kinase (TK1) by fluorescence in situ hybridization. *Hum Genet* 1996; 97: 404-6.
24. Huie M.L., Chen A.S., Tsujino S., et al. Aberrant splicing in adult onset glycogen storage disease type II (GSDII): molecular identification of an IVS1 (-13TfTG) mutation in a majority of patients and a novel IVS10 (+1GTfTG) mutation. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 2231-6.
25. Shieh J.J., Lin C.Y. Frequent mutation in Chinese patients with infantile type of GSD II in Taiwan: evidence for a founder effect. *Hum Mutat* 1998; 11: 306-12.
26. Becker J.A., Vlach J., Raben N., et al. The African origin of the common mutation in African American patients with glycogen-storage disease type II. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 991-4.
27. Busch H.F., Koster J.F., van Weerden T.W. Infantile and adult-onset acid maltase deficiency occurring in the same family. *Neurology* 1979; 29: 415-6.
28. Loonen M.C., Busch H.F., Koster J.F., et al. A family with different clinical forms of acid maltase deficiency (glycogenosis type II): biochemical and genetic studies. *Neurology* 1981; 31: 1209-16.
29. Hoefsloot L.H., van der Ploeg A.T., Kroos M.A., et al. Adult and infantile glycogenosis type II in one family, explained by allelic diversity. *Am J Hum Genet* 1990; 46: 45-52.
30. Kroos M.A., Van der Kraan M., Van Diggelen O.P., et al. Two extremes of the clinical spectrum of glycogen storage disease type II in one family: a matter of genotype. *Hum Mutat* 1997; 9: 17-22.
31. Lam C.W., Yuen Y.P., Chan K.Y., et al. Juvenile-onset glycogen storage disease type II with novel mutations in acid alpha-glucosidase gene. *Neurology* 2003; 60: 715-7.
32. Ausems M.G., Lochman P., van Diggelen O.P., et al. A diagnostic protocol for adult-onset glycogen storage disease type II. *Neurology* 1999; 52: 851-3.
33. Slonim A.E., Bulone L., Ritz S., Goldberg T., et al. Identification of two subtypes of infantile acid maltase deficiency. *J Pediatr* 2000; 137: 283-5.
34. Flanigan K.M., Kerr L., Bromberg M.B., et al. Congenital muscular dystrophy with rigid spine syndrome: a clinical, pathological, radiological, and genetic study. *Ann Neurol* 2000; 47: 152-61.
35. Sugie K., Yamamoto A., Murayama K., et al. Clinicopathological features of genetically confirmed Danon disease. *Neurology* 2002; 58: 1773-8.
36. Mellies U., Ragette R., Schwake C., et al. Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency. *Neurology* 2001; 57: 1290-5.
37. van den Hout H.M., Hop W., van Diggelen O.P., et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 S42 Kishnani and Howell *The Journal of Pediatrics*. May 2004 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics* 2003; 112: 332-40.
38. Rozaklis T., Ramsay S.L., Whitfield P.D., et al. Determination of oligosaccharides in Pompe disease by electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2002; 48: 131-9.
39. An Y., Young S.P., Hillman S.L., et al. Liquid chromatographic assay for a glucose tetrasaccharide, a putative biomarker for the diagnosis of Pompe disease. *Anal Biochem* 2000; 287: 136-43.
40. Umapathysivam K., Hopwood J.J., Meikle P.J. Determination of acid alpha-glucosidase activity in blood spots as a diagnostic test for Pompe disease. *Clin Chem* 2001; 47: 1378-83.
41. Di Fiore M.T., Manfredi R., Marri L., et al. Elevation of transaminases as an early sign of late-onset glycogenosis type II. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 784.
42. Engel A.G., Gomez M.R., Seybold M.E., Lambert E.H. The spectrum and diagnosis of acid maltase deficiency. *Neurology* 1973; 23: 95-106.
43. Lenard H., Schaub J., Keutel J. Electromyography in type II glycogenosis. *Neuropediatrics* 1974; 5: 410.
44. Taniguchi N., Kato E., Yoshida H., et al. Alphasglucosidase activity in human leucocytes: choice of lymphocytes for the diagnosis of Pompe's disease and the carrier state. *Clin Chim Acta* 1978; 89: 293-9.
45. Ding E., Hu H., Hodges B.L., et al. Efficacy of gene therapy for a prototypical lysosomal storage disease (GSD-II) is critically dependent on vector dose, transgene promoter, and the tissues targeted for vector transduction. *Mol Ther* 2002; 5: 436-46.
46. McFarlane H.J., Soni N. Pompe's disease and anaesthesia. *Anaesthesia* 1986; 41: 1219-24.
47. Ing R.J., Cook D.R., Eck J., et al. Anesthetic implications for infants with glycogen storage disease type II undergoing enzyme replacement therapy. *Pediatr Anes* 2004; in press.
48. McDonald C.M. Limb contractures in progressive neuromuscular disease and the role of stretching, orthotics, and surgery. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 1998; 9: 187-211.
49. Weinreb N.J., Charrow J., Andersson H.C., et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am J Med* 2002; 113: 112-9.
50. Eng C.M., Guffon N., Wilcox W.R., et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A-replacement therapy in Fabry's disease. *N Eng J Med* 2001; 345: 9-16.
51. Howell R.R. The glycogen storage diseases. In: Wyngarden J.B., Fredrickson D.S., eds. *The metabolic basis of inherited disease*. (3rd ed). NY: McGraw Hill, 1972; 149-73.