

Болезнь накопления гликогена, тип II (болезнь Помпе) у детей

А.Н. Семячкина, В.С. Сухоруков, Т.М. Букина, М.И. Яблонская, Е.С. Меркурьева,
М.Н. Харабадзе, Е.А. Проскурина, Е.Ю. Захарова, А.В. Брыдун, П.А. Шаталов, П.В. Новиков

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии; Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Glycogen storage disease type II (Pompe disease) in children

A.N. Semyachkina, V.S. Sukhorukov, T.M. Bukina, M.I. Yablonskaya, E.S. Merkuryeva,
M.N. Kharabadze, E.A. Proskurina, E.Yu. Zakharova, A.V. Brydun, P.A. Shatalov, P.V. Novikov

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow; Medical Genetics Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Представлены данные литературы, отражающие проявления, вопросы диагностики и современные методы лечения редкого (орфанного) наследственного заболевания — болезни накопления гликогена, тип II, или болезни Помпе у детей. Дана классификация заболевания. Показано, что младенческая форма является наиболее тяжелой, заканчивающейся летально, как правило, в течение 1 года жизни ребенка от сердечно-сосудистой или легочной недостаточности. Подчеркнуты основные трудности при проведении дифференциального и постановке истинного диагноза этого тяжелого заболевания. Большое внимание уделено новому патогенетическому методу лечения болезни Помпе — генно-инженерному ферментозамещающему препарату Майозайм®. Представлено собственное клиническое наблюдение ребенка с юношеской формой болезни накопления гликогена, тип II (болезнь Помпе с поздним дебютом). Особое внимание уделено клинической симптоматике заболевания и методам диагностики, среди которых наиболее значимы морфологический анализ биоптата мышечной ткани методами световой и электронной микроскопии, энзимо- и ДНК-диагностика. У пробанда выявлены значительные скопления внутри лизосомального гликогена в мышечном биоптате, снижение активности кислой α -1,4-глюкозидазы в лимфоцитах до 4,2 нмоль/мг в час (норма 13,0—53,6 нмоль/мг в час), описанная в базе данных по мутациям HGMD миссенс мутация с.1000 G>A p.Gly334Ser гена GAA в гомозиготном состоянии, что подтвердило диагноз болезни Помпе.

Ключевые слова: дети, болезнь Помпе, симптоматика, энзимо- и ДНК-диагностика, ген GAA, лечение, профилактика.

The paper gives the data available in the literature, which reflect the manifestations, diagnosis, and current treatments of the rare (orphan) inherited disease glycogen storage disease type II or Pompe disease in children, as well as its classification. The infant form is shown to be most severe, resulting in death from cardiovascular or pulmonary failure generally within the first year of a child's life. Emphasis is laid on major difficulties in the differential and true diagnosis of this severe disease. Much attention is given to the new pathogenetic treatment — genetically engineered enzyme replacement drug Myozyme®. The authors describe their clinical case of a child with the juvenile form of glycogen storage disease type II (late-onset Pompe disease). Particular emphasis is laid on the clinical symptoms of the disease and its diagnostic methods, among which the morphological analysis of a muscle biopsy specimen by light and electron microscopies, and enzyme and DNA diagnoses are of most importance. The proband was found to have significant lysosomal glycogen accumulation in the muscle biopsy specimen, reduced lymphocyte acid α -1,4-glucosidase activity to 4,2 nM/mg/h (normal value, 13,0—53,6 nM/mg/h), described in the HGMD missense mutation database from 1000 G>A p.Gly334er of the GAA in homozygous state, which verified the diagnosis of Pompe disease.

Key words: children, Pompe disease, symptomatology, enzyme and DNA diagnosis, GAA gene, treatment, prevention.

Среди большой группы наследственных лизосомных болезней накопления болезнь Помпе (болезнь накопления гликогена, тип II) занимает особое место. Эта тяжелая патология имеет прогрессирующее течение, как правило, приводящее к ранним леталь-

ным исходам (младенческая форма) или инвалидизации больных, существенно снижающей качество их жизни.

Болезнь Помпе — редкое (орфанное) наследственное заболевание, впервые описанное как неонатальная форма в 1932 г. голландским патологоанатомом

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 4:48–55

Адрес для корреспонденции: Семячкина Алла Николаевна — д.м.н., г.н.с. отделения психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики НИКИ педиатрии

Яблонская Мария Игоревна — к.м.н., с.н.с. того же отделения

Меркурьева Елена Сергеевна — врач того же отделения

Харабадзе Малвина Нодариевна — к.м.н., зав. отделением

Новиков Петр Васильевич — д.м.н., проф., руководитель отделения

Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., руководитель лаборатории общей патологии того же института

Брыдун Анатолий Васильевич — к.м.н., с.н.с. той же лаборатории

Шаталов Петр Алексеевич — к.б.н., н.с. той же лаборатории
125412 Москва, Талдомская ул., д. 2

Букина Татьяна Михайловна — к.б.н., с.н.с. лаборатории генетики наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра РАМН

Проскурина Елена Анатольевна — лаборант-исследователь той же лаборатории

Захарова Екатерина Юрьевна — д.м.н., руководитель той же лаборатории.
115478 Москва, ул. Москворечье, д. 1

Помпе, по имени которого патология и получила название. Традиционно выделяют три формы болезни Помпе — младенческую, или болезнь Помпе с ранним дебютом, юношескую и взрослую, обычно объединяемые в одну форму — болезнь Помпе с поздним дебютом. Из перечисленных трех форм наиболее злокачественной является младенческая, дебютирующая в первые месяцы жизни ребенка и характеризующаяся быстро прогрессирующим течением и летальным исходом от развития сердечно-легочной недостаточности или инфекций дыхательных путей, как правило, на первом году жизни.

Ювенильный, или «мышечный» вариант отличаются более поздняя манифестация болезни (детский или юношеский возраст), относительно мягкое течение и преимущественное поражение скелетной мускулатуры. Для взрослой формы заболевания типичны позднее развитие симптоматики (в 20—50 лет), медленно прогрессирующая проксимальная миопатия и наличие симптомов дыхательной недостаточности при отсутствии кардиомегалии. Однако большинство исследователей считают, что болезнь Помпе правильнее представлять не как три разные формы, а как одно заболевание со множеством вариантов, различающихся по скорости течения и продолжительности жизни.

Болезнь Помпе наследуется по аутосомно-рецессивному типу. По данным исследователей, с учетом всех форм заболевания, независимо от пола, этнической принадлежности больного и географии, его частота колеблется от 1:14 000 до 1:300 000 [1]. Младенческая и ювенильная формы довольно часто встречаются среди афроамериканцев, а также в южном Китае и на Тайване, в то время как взрослый вариант — в Голландии. В России частота встречаемости болезни Помпе неизвестна.

Заболевание обусловлено мутациями гена *GAA*, который кодирует лизосомальный фермент — кислотную α -1,4-глюкозидазу, или кислотную мальтазу, ответственную за расщепление гликогена. Ген *GAA* был открыт в 1989 г. Он локализован на длинном плече хромосомы 17, в локусе q25.2—q25.3, состоит из 20 экзонов, кодирующих последовательность из 952 аминокислот; имеет размер 20 кбайт [2].

В настоящее время в гене *GAA* описано более 360 патогенных мутаций, а также большое число полиморфных вариантов. Внутри одной семьи с одинаковыми патогенными мутациями наблюдались больные как с младенческой, так и со взрослой формой заболевания.

Фермент кислотная α -1,4-глюкозидаза синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме, его конечная сборка завершается в аппарате Гольджи; затем путем внутриклеточного транспорта посредством катионнезависимых рецепторов маннозо-6-фосфата фермент переносится в лизосому. Функция кислотной

α -1,4-глюкозидазы состоит в расщеплении в кислой среде гликозидных связей α -1,4- и α -1,6-гликогена с образованием глюкозы, которая затем активно транспортируется через мембрану лизосомы посредством специфического переносчика. Дисфункция кислотной α -1,4-глюкозидазы вследствие мутации гена *GAA* приводит к накоплению гликогена в лизосоме, появлению аутофагосом, далее к нарушению сократительной способности мышечного волокна и в конечном итоге, к гибели клетки. Симптоматика заболевания в основном определяется патологическим накоплением гликогена, данному процессу наиболее подвержены сердечные, скелетные мышцы и гладкая мускулатура, однако патогенез болезни этим не исчерпывается [3]. Например, известно, что генетический полиморфизм ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) влияет на свойства мышечной ткани. Показано, что DD-генотип АПФ ассоциируется с ранним началом болезни Помпе, высокими цифрами креатинфосфокиназы, наличием мышечных болей, более тяжелым и быстро прогрессирующим течением заболевания [4].

Клиническая симптоматика болезни Помпе с ранним и поздним дебютом суммирована в таблице. Как видно из таблицы, при обеих формах в патологический процесс вовлекаются опорно-двигательный аппарат, органы дыхания и пищеварительная система, в то время как поражение сердца и сосудов характерно только для болезни Помпе с ранним дебютом.

Следует заметить, что при болезни Помпе с поздним дебютом могут встречаться такие сопутствующие проявления, которые трудно ассоциировать с данным заболеванием, особенно если симптомы остаются изолированными. Среди таких симптомов следует назвать односторонний птоз, снижение слуха, случайно обнаруженное повышение активности креатинфосфокиназы. Часто наблюдаются эктазия церебральных артерий, церебральная аневризма, макроглоссия [5, 6]. Описаны также желудочно-кишечные расстройства в виде хронической диареи, рвоты и абдоминальных болей.

Необходимо обратить внимание, что при диагностике болезни Помпе ни одно из стандартных клинико-биохимических и инструментальных исследований, используемых для идентификации нервно-мышечных заболеваний, не является абсолютным. Так, электромиография игольчатыми электродами в лучшем случае выявляет признаки первично-мышечного поражения; уровень креатинфосфокиназы обычно повышается в 2—5 раз, но может быть и нормальным. Обнаружение на ЭКГ увеличения амплитуды *QRS*, укорочение интервала *P—Q* заставляет предположить наличие кардиомиопатии. Эхокардиография выявляет расширение левого желудочка. Как и при всех других миопатиях, снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ)

Таблица. Клиническая симптоматика болезни Помпе с ранним и поздним дебютом

Болезнь Помпе с ранним дебютом	Болезнь Помпе с поздним дебютом
Опорно-двигательная система	
Тяжелая, быстронарастающая мышечная слабость Генерализованная мышечная гипотония (синдром «вялого ребенка») Задержка двигательного развития	Нарастающая слабость мышц туловища и ног Нарушение походки Затруднения при подъеме по лестнице Падения из-за проблем с координацией «Крыловидные» лопатки Боль в мышцах
Дыхательная система	
Частые инфекции дыхательных систем Дыхательная недостаточность Нарушения дыхания во сне Смерть от сердечно-легочной недостаточности	Дыхательная недостаточность Ортопноэ Одышка при легкой физической нагрузке Инфекции дыхательных путей Дневная сонливость Утренняя головная боль Ночная гиповентиляция
Сердечно-сосудистая система	
Тяжелая кардиомегалия и кардиомиопатия Сердечная недостаточность	Симптомы встречаются редко
Пищеварительная система	
Проблемы при кормлении Гепатомегалия Спленомегалия Макроглоссия	Затруднение при жевании, быстрая утомляемость жевательных мышц Затруднения глотания Плохая прибавка в массе/потеря массы

при спирометрии указывает на рестриктивную дыхательную недостаточность; при этом показатели ФЖЕЛ в положении пациента лежа хуже, чем в положении сидя.

Достаточно информативным методом исследования при болезни Помпе является магнитно-резонансная томография (МРТ) мышц. МРТ в режиме T1 позволяет оценить трофику мышц и выявить специфические области, где мышца подвергнута фиброзно-жировой дегенерации, что характерно для мышечных дистрофий [7].

Исследование мышечного биоптата долгое время считалось основным методом диагностики болезни Помпе. Биопсия обнаруживает вакуольную миопатию лизосомальной природы, а также накопление гликогена, подтверждаемое положительной ШИК-реакцией. Однако достаточно частые случаи ложно-отрицательных результатов, по мнению ряда авторов, понизили диагностический рейтинг гистологического исследования, но при этом оно сохраняет свою актуальность в рамках дифференциального диагноза.

В основе биохимической диагностики болезни Помпе лежит определение активности кислой α -1,4-глюкозидазы с помощью естественных или синтетических субстратов в кислой среде. Считают, что активность кислой α -1,4-глюкозидазы у ребенка с болезнью Помпе ниже 1%. Однако установлено, что степень снижения активности фермента менее выражена у подростков и взрослых лиц. Следу-

ет отметить, что корреляции между ферментативной активностью и тяжестью клинической симптоматики, по данным исследователей, не обнаружено [1].

В последнее время преимущество отдается флуорометрическому методу определения кислой α -1,4-глюкозидазы, который отличают высокая достоверность и неинвазивность. Анализ подлечит проба крови, нанесенная на промокающую бумагу в виде капли диаметром 3 мм (так называемый метод сухого кровавого пятна, от английских слов «dot blood sample», DBS), с последующим флуорометрическим анализом [8, 9].

До недавнего времени терапия болезни Помпе ограничивалась только симптоматическим лечением и профилактикой осложнений. Так, для предотвращения деминерализации костей, характерной для болезни Помпе, пациентам назначались препараты кальция и диета, обогащенная кальцием и фосфором [10].

В настоящее время основной упор делается на возможности патогенетической фармакотерапии. На сегодняшний день заместительная ферментотерапия рекомбинантным ферментом Майозайм® (алглюкозидаза альфа) является единственным доступным способом лечения болезни, одобренным международными медицинскими сообществами США и Европы в 2006 г. В России препарат был зарегистрирован 31.10. 2013 г (регистрационный номер: ЛП-002290). Международное непатентованное наи-

менованье лекарственного препарата — Алглюкозидаза альфа. Принцип заместительной энзимотерапии состоит в замещении *in situ* недостающего фермента кислой α -1,4-глюкозидазы гликопротеином, созданным при помощи генной инженерии. Введенный внутривенно заместительный гликопротеин соединяется с катионнезависимыми рецепторами маннозо-6-фосфата, который обеспечивает его внедрение в лизосому.

Более эффективным для человека оказался фермент, полученный при синтезе яйцечиками китайских хомячков, и именно он был рекомендован для клинического использования. Результаты исследований на животных позволили определить оптимальную для человека дозу препарата — 20 мг на 1 кг массы тела, вводимую внутривенно 1 раз в 2 нед.

Основной задачей заместительной энзимотерапии является сохранение функциональных возможностей пациента и профилактика повреждений основных механизмов метаболизма клетки. Данные об эффективности этого вида лечения известны уже несколько лет, начиная с 2010 г. Выживаемость — главный показатель эффективности лечения пациентов. При естественном течении болезни Помпе с ранним дебютом смерть обычно наступает, как уже отмечалось, в течение первого года жизни ребенка, в то время как при назначении заместительной энзимотерапии все больные за тот же срок остались живы [11]. У большинства пациентов в результате лечения отмечено улучшение моторных функций, отсутствие необходимости вентиляционной поддержки; больные смогли освоить навыки сидения, стояния, а также ходьбы. Все исследователи единодушны в том, что чем раньше начато лечение, тем выше его эффективность [12, 13].

Основными параметрами оценки эффективности заместительной энзимотерапии у пациентов с поздним началом болезни были 6-минутный тест ходьбы и ФЖЕЛ в положении пациента сидя. Дополнительные критерии включали оценку силы скелетных мышц, двигательных функций при ходьбе по лестнице Уолтона; исследование биохимических параметров (уровень креатинфосфокиназы и антител к рекомбинантному ферменту), оценку качества жизни. Результаты показали статистически достоверное улучшение основных параметров [14].

Возможны побочные реакции на введение ферментозамещающего препарата Майозайм®. Большинство побочных реакций носило легкий характер — головная боль, местные катаральные явления со стороны носовой полости и глотки, покраснение лица, крапивница, гипергидроз, ощущение «стеснения в груди», повышение или снижение артериального давления, рвота. Тяжелые реакции — анафилаксия — были зарегистрированы в единичных случаях. Один случай летального исхода от нарушения мозгового кровообращения был обусловлен ар-

териобазиллярной аневризмой, диагностированной еще при жизни пациента.

До лечения ни у одного больного не было выявлено специфических IgG антител к ферменту. Однако на фоне терапии они были зарегистрированы во всех без исключения случаях со средним уровнем титра антител 1:6400 и разбросом показателей от 1:200 до 1:819 200. Не удалось выявить связи между титром антител и двигательной способностью пациента, определяемой по показателям теста 6-минутной ходьбы и результатом исследования ФЖЕЛ [15].

Для своевременного предотвращения возможной анафилактической реакции заместительную энзимотерапию рекомендовано проводить с соблюдением максимальных мер предосторожности. Начальная скорость введения препарата не должна превышать 1 мг/кг в час, с последующим увеличением на 2 мг/кг в час каждые 30 мин, до максимально допустимой скорости введения 7 мг/кг в час.

Во Франции перед лечением обязательным считается внесение пациента в регистр с последующим предоставлением каждые 6 мес сведений о его состоянии. По данным Международного регистра болезни Помпе, в период с 2004—2009 гг. в регистр были внесены сведения о 742 пациентах, причем 520 (70%) из них имели болезнь Помпе с поздним дебютом; заместительная энзимотерапия была назначена 548 (78%) больных. К сожалению, в представленной базе данных отсутствуют сведения об эффективности и переносимости лечения, а также течении болезни [16].

В связи с редкостью патологии, плохим знанием этого заболевания врачами, его фенотипическим сходством с нервно-мышечными болезнями, исключительной важностью своевременной диагностики и крайней необходимостью наиболее раннего начала патогенетической терапии приводим клиническое наблюдение с описанием тактики диагностики и лечения болезни накопления гликогена, тип II (болезни Помпе) у девочки 10 лет.

Пробанд К. 10 лет поступила в клинику впервые с жалобами матери на дефицит массы тела, нарушение походки, боли в ногах, невозможность самостоятельно сесть из положения лежа на спине. Впервые нарушение походки было замечено в возрасте 9 лет, после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции. До этого времени девочка успешно занималась танцами. Неоднократные обращения матери ребенка к врачам по месту жительства были безрезультатными. Педиатры и невропатологи считали ребенка здоровым, и все жалобы матери относили к ее фантазии. Отсутствие медицинской помощи по месту жительства обусловило необходимость приезда семьи в Москву и обращения в МНИИ педиатрии и детской хирургии.

При анализе родословной установлено (рис. 1), что девочка от молодых и здоровых родителей, лакцев

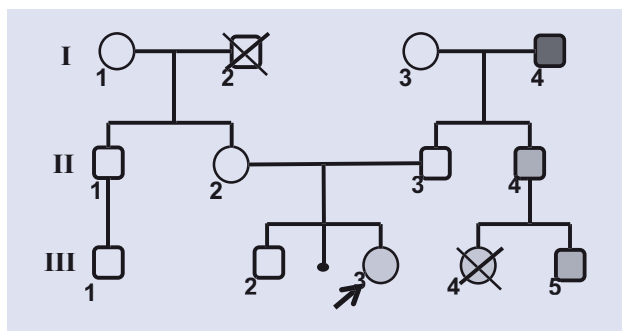


Рис. 1. Фрагмент родословной ребенка К. с болезнью накопления гликогена, тип II (болезнь Помпе).

I, 2 — онкологическое заболевание; I, 4 — туберкулез легких; II, 4 — бронхиальная астма; III, 3 — пробанд с болезнью Помпе; III, 4 — болезнь Помпе; III, 5 — бронхиальная астма.

по национальности, уроженцев одного села; однако кровное родство установить не удалось. Стало известно, что двоюродная сестра пробанда имела признаки прогрессирующей мышечной слабости, перестала самостоятельно ходить и умерла скоропостижно в возрасте 25 лет.

Ребенок от третьей благоприятно протекавшей беременности, вторых физиологических родов. Первая беременность у женщины закончилась рождением здорового мальчика, которому в настоящее время 16 лет; вторая — медицинским абортom. У девочки при рождении масса тела 3260 г, длина 51 см. Ранний неонатальный период протекал без осложнений.

При поступлении в клинику обращали на себя внимание следующие фенотипические особенности пробанда: очень низкая (ниже 3-го перцентиля) масса тела (29 кг), астеническое телосложение, сколиоз груднопоясничного отдела позвоночника 1-й степени, продольно-поперечное плоскостопие, гипертрихоз на коже в области спины, гипермобильность крупных и мелких суставов, незначительная гипертрофия мышц голени (рис. 2).

Психическое развитие девочки соответствовало возрасту. Осмотр невропатолога констатировал умеренное снижение мышечного тонуса в конечностях, ограничение тыльного сгибания в правом голеностопном суставе при отсутствии ограничения пассивных движений в руках и левой нижней конечности; невысокие сухожильные рефлексы на обеих руках, торпидные коленные рефлексы при снижении ахилловых и подошвенных, D=S. При вставании из положения лежа использовала отдельные вспомогательные приемы. Сила мышц в конечностях достаточная, но имелась слабость в аксиальной мускулатуре (мышцах шеи и туловища). При ходьбе отмечался негрубо выраженный шаг, была невозможной ходьба на пятках. В позе Ромберга устойчива; пальценосовую пробу выполняла четко. Нарушений чувствительности не зарегистрировано. Отклонений в функции тазовых органов не отмечено. Окулист патологии не выявил.

На электроэнцефалограмме эпилептических и очаговых нарушений биоэлектрической активности головного мозга не зарегистрировано. При электронейромиографии выявлено поражение на первично-мышечном уровне.

MPT пояснично-крестцового отдела позвоночника патологических изменений не показала. При MPT головного мозга констатировано умеренное расширение боковых желудочков.

Обследование сердца с помощью функциональных методов (электрокардиография) выявило незначительную синусовую тахикардию с частотой сердечных сокращений 80—97 в минуту; отклонение электрической оси влево; замедление внутрижелудочкового проведения; синдром ранней реполяризации желудочков. По данным эхокардиографии установлена небольшая дилатация левого желудочка (40,6 мм, при норме 39 мм), пролапс митрального клапана.

Ультразвуковое сканирование органов брюшной полости и почек обнаружило аномалию формы и увеличение желчного пузыря; реактивные изменения поджелудочной железы; правосторонний нефроптоз. Рентгенологическое исследование констатировало незначительный остеопороз, умеренную осевую деформацию костей голени. Спирометрия свидетельствовала о нормальных объемно-скоростных показателях.

Клинические анализы крови и мочи без изменений. Биохимические показатели, отражающие состояние основных видов обмена веществ, выявили повышение активности ряда ферментов: креатинфосфокиназы (357 Е/л, норма до 190 Е/л), лактатдегидрогеназы (728 Е/л, норма 225–450 Е/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ — 101 МЕ/л, норма до 45 МЕ/л) и аспартатаминотрансферазы (АСТ — 96 МЕ/л, норма до 40 МЕ/л).

Уровень гормонов щитовидной и паращитовидной желез в сыворотке крови соответствовал нормальным значениям. Проведение стандартного



Рис. 2. Девочка К., 10 лет с болезнью Помпе: астеническое телосложение, низкие показатели массы тела.

глюкозотолерантного теста не обнаружило патологических отклонений. Исследование крови на маркеры гепатита дало отрицательные результаты.

Таким образом, на основании жалоб ребенка, сроков манифестации болезни и их связи с перенесенным инфекционным заболеванием в процессе дифференциального диагноза необходимо было исключить аутоиммунную, врожденную и наследственную патологию нервной системы и мышц.

Возраст появления первых симптомов болезни (5–15 лет), наличие болевого синдрома и прогрессирующей мышечной слабости, повышение активности трансаминаз и креатинфосфокиназы в сыворотке крови свойственны полимиозиту. Однако отсутствие воспалительных изменений в анализах периферической крови позволило исключить этот диагноз.

Повышенная утомляемость, слабость в конечностях и изменение походки типичны для рассеянного склероза — хронического демиелинизирующего заболевания с многоочаговым поражением ЦНС. Для рассеянного склероза характерны также поражения черепных нервов, мозжечковые расстройства, пирамидная симптоматика в виде повышения мышечного тонуса и сухожильных рефлексов, патологических пирамидных знаков. Отсутствие перечисленных признаков, а также очаговых изменений по данным МРТ головного мозга окончательно опровергало наличие рассеянного склероза у девочки.

Боли в ногах и нарушение походки могли быть следствием наличия у пробанда синдрома «жесткой концевой нити». Однако отсутствие на МРТ в пояснично-крестцовом отделе спинного мозга утолщения и укорочения терминальной нити, а также нормальное расположение терминального отдела спинного мозга у ребенка исключало и этот диагноз.

Жалобы, которые предъявляла девочка и ее родственники, в виде снижения переносимости физической нагрузки, нарушения походки, признаки мышечной слабости в отдельных группах мышц, гипотония мышц, использование вспомогательных приемов, снижение сухожильных рефлексов, повышение активности трансаминаз и креатинфосфокиназы в сыворотке крови, признаки первично-мышечного поражения, зарегистрированные по результатам электрофизиологического исследования, свидетельствовали о необходимости проведения дифференциального диагноза с прогрессирующими мышечными дистрофиями и группой структурных и обменных миопатий. Для исключения этих заболеваний было необходимо проведение биопсии мышечной ткани с последующим анализом биоптата с помощью световой и электронной микроскопии.

Морфологическое исследование биоптата мышечной ткани пробанда не выявило патологических изменений со стороны соединительнотканых

оболочек, а также наличия атрофированных и некротизированных мышечных волокон. Признаков структурных миопатий не обнаружено. Зарегистрирована значительная вакуолизация мышечных волокон. Электронно-микроскопический анализ биопсийного материала выявил значительные скопления внутрилизосомального гликогена, что свидетельствовало о грубо выраженных морфологических признаках болезни накопления гликогена, тип II.

Таким образом, морфологический анализ биоптата мышечной ткани позволил исключить у ребенка группу прогрессирующих мышечных дистрофий, а также структурных миопатий и диагностировать обменные миопатии, в первую очередь, болезни накопления гликогена II и V типов, протекающих с преимущественным поражением скелетных мышц. Отсутствие у ребенка миоглобинурии, характерной для гликогеноза V типа, опровергало этот диагноз, а данные электронной микроскопии однозначно свидетельствовали в пользу гликогеноза II типа.

Для окончательного подтверждения у пробанда болезни накопления гликогена, тип II (болезнь Помпе) было необходимо определение активности кислой α -1,4-глюкозидазы в лимфоцитах крови и проведение ДНК-диагностики патологии (поиск мутаций в гене *GAA*). Анализы выполнялись в лаборатории генетики наследственных болезней обмена веществ МГНЦ РАМН.

В процессе исследования установлено, что активность кислой α -1,4-глюкозидазы в лимфоцитах составляла 4,2 нмоль/мг в час (при норме 13,0–53,6 нмоль/мг в час), что в 3 раза ниже минимального значения нормы. Заключительным этапом диагностики явилось определение мутаций гена *GAA* методом прямого секвенирования. Проанализированы 19 экзонов (со 2-го по 20-й) гена *GAA*. Выявлена замена глицина на серин в положении 334 в гомозиготном состоянии (с.1000 G>A p.Gly334Ser), описанная в базе данных по мутациям HGMD (рис. 3). Наличие двух миссенс мутаций, по-видимому, обусловило относительно легкую симптоматику заболевания. У девочки практически отсутствовали признаки поражения сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем. Ребенок

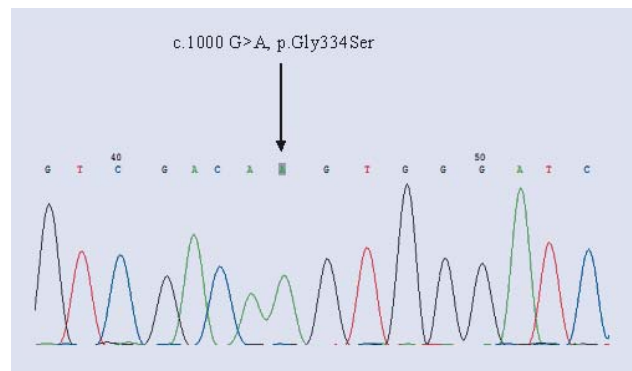


Рис. 3. Фрагмент хроматограммы пробанда с результатами секвенирования 6-го экзона гена *GAA*.

genzyme
A SANOFI COMPANY

Серьезное
заболевание
может играть
в прятки

10
9
8
7

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ I
КИСТЕВОЙ ТУННЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ
СКОВАННОСТЬ В СУСТАВАХ
ДЕФОРМАЦИИ СКЕЛЕТА
ГРЫЖИ

Каждый день имеет значение

RU.AZ.13.11.02

подготовлен к проведению ферментозаместительной терапии генно-инженерным препаратом Майозайм®.

Таким образом, правильная и своевременная постановка диагноза должна способствовать назначению патогенетической терапии, предотвращающей

дальнейшее прогрессирование заболевания, повышающей качество жизни ребенка и возможность его полноценной интеграции в общество. Для семьи про- банда возможно проведение эффективного медико- генетического консультирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van der Ploeg A.T., Reuser A. Pompe's disease. *Lancet* 2008; 372: 1342—1353.
2. Hoefsloot L.H., Hoogeveen-Westerveld M., Reuser A.J. et al. Characterization of the human lysosomal alpha-glucosidase gene. *Biochem J* 1990; 272: 2: 493—497.
3. Fukuda T., Ewan L., Bauer M. et al. Dysfunction of endocytic and autophagic pathways in lysosomal storage disease. *Ann Neurol* 2006; 59: 700—708.
4. De Filippi P., Ravaglia S., Bembi B. et al. The angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism modifies the clinical outcome in patients with Pompe disease. *Genet Med* 2010; 12: 4: 206—211.
5. Hagemans M.L., Winkel L.P., Van Doorn P.A. et al. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain* 2005; 128: Pt 3: 671—677.
6. Sacconi S., Bocquet J.D., Chanalet S. et al. Abnormalities of cerebral arteries are frequent in patients with late-onset Pompe's disease. *J Neurol* 2010; 257: 10: 1730—1733.
7. Carlier R.Y., Laforet P., Wary C. et al. Whole-body muscle MRI in 20 patients suffering from late onset Pompe disease: Involvement patterns. *Neuromuscul Disord* 2011; 21: 11: 791—799.
8. Chamoles N., Ghavami A., Pinto B.M. et al. Direct multiplex assay of lysosomal enzymes in dried blood spots for newborn screening. *Clin Chem* 2004; 50: 10: 1785—1796.
9. Lukacs Z., Nieves Cobos P., Mengel E. et al. Diagnostic efficacy of the fluorometric determination of enzyme activity for Pompe disease from dried blood specimens compared with lymphocytes-possibility for newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33: 1: 43—50.
10. Slonim A.E., Bulone L., Goldberg T. et al. Modification of the natural history of adult-onset acid maltase deficiency by nutrition and exercise therapy. *Muscle Nerve* 2007; 35: 1: 70—77.
11. Kishnani P.S., Corzo D., Nicolino M. et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset. *Neurology* 2007; 68: 99—109.
12. Strothotte S., Strigl-Pill N., Grunert B. et al. Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical trial. *J Neurol* 2010; 257: 91—97.
13. Regnery C., Kornblum C., Hanisch F. et al. 36 month adult Pompe disease patients under alglucosidase alfa enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2012; 31: 141—149.
14. Bembi B., Pisa F.E., Confalonieri M. et al. Long-term observational, non-randomized study of enzyme replacement therapy in late-onset glycogenosis type II. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33: 6: 727—735.
15. Desnuelle C. Перевод: Ковальчук М.О. Поздняя форма болезни Помпе: диагностические и терапевтические подходы. Нервно-мышечные болезни 2012; 3: 3—15. (Desnuelle C. Translation: Koval'chuk M.O. Late-onset Pompe disease: diagnostics and treatment approach. *Nervno-myshechnye bolezni* 2012; 3: 3—15.)
16. Byrne B.J., Kishnani P.S., Case L.E. et al. Pompe disease: design, methodology, and early findings from the Pompe Registry. *Mol Gen Metab* 2011; 103: 1—11.

Поступила 12.05.14