



## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 616 – 053.3– 056.7 – 009.1/5

### БОЛЕЗНЬ ПОМПЕ, ИНФАНТИЛЬНАЯ ФОРМА (СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ В БЕЛГОРОДЕ И ВОРОНЕЖЕ)

#### INFANTILE FORM OF POMPE DISEASE (COMPARISON STUDY OF THE CLINICAL CASES IN BELGOROD AND VORONEZH)

Г.В. Калмыкова<sup>1</sup>, Ж.Ю. Чефранова<sup>1</sup>, Н.А. Агутина<sup>2</sup>, В.Ф. Рыбникова<sup>2</sup>,  
Р.Б. Трунова<sup>2</sup>, Х.А. Хатамова<sup>2</sup>, Н.Я. Сысоева<sup>2</sup>, Л.Е. Рубанова<sup>2</sup>  
G.V. Kalmykova<sup>1</sup>, Zh.Yu. Chefranova<sup>1</sup>, N.A. Agutina<sup>2</sup>, V.F. Rybnikova<sup>2</sup>,  
R.B. Trunova<sup>2</sup>, H.A. Hatamova<sup>2</sup>, N.Y. Sysoeva<sup>2</sup>, L.E. Rubanova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет,  
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

<sup>2</sup> ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница», Россия, 308033, г. Белгород, ул. Губкина, д. 44

<sup>1</sup> Belgorod National Research University, Russia, 308015, Belgorod, Pobedy St. 85

<sup>2</sup> Belgorod Regional Clinical Hospital, Russia, 308033, Belgorod, Gubkina St., 44

E-mail: [Kalmykova@bsu.edu.ru](mailto:Kalmykova@bsu.edu.ru)

**Аннотация.** Болезнь Помпе (БП), или гликогеноз II типа, – редкое аутомно-рецессивное лизосомное заболевание накопления гликогена в миокарде, скелетных мышцах, печени. БП, являясь орфанным заболеванием с очень низкой частотой распространенности, в тоже время отличается выраженным клиническим полиморфизмом, что затрудняют ее раннюю диагностику. Эффективность же патогенетического лечения тесно связана со временем постановки диагноза, что особенно актуально для инфантильной формы БП. Приводим свое клиническое наблюдение больного ребенка с прижизненно диагностированной инфантильной формой БП в ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница» г. Белгород. Клиническими критериями диагностики явились: неонатальная форма быстро прогрессирующей гипертрофической кардиомиопатии, макроглоссия, синдром «вялого ребенка». Ребенку, находившемуся под наблюдением в г. Белгород проводилась ферментозаместительная терапия (ФЗТ). Нами проведено сравнение клинических наблюдений детей с инфантильной формой Болезни Помпе в городе Белгород и городе Воронеж.

**Resume.** Pompe disease (PD), or glycogen storage disease type II, is a rare autosomal recessive lysosomal disease caused by glycogen storage in the myocardium, skeletal muscles, and liver. PD, as an orphan disease with a very low prevalence rate, shows a marked clinical polymorphism, making its early diagnosis difficult. Yet, the efficiency of pathogenetic treatment for the disease is closely related to the time of its diagnosis, what is particularly relevant for infantile-onset PD.

We present our clinical case of a sick baby with this condition diagnosed during life from Belgorod Regional Clinical Hospital. The clinical diagnostic criteria were the neonatal form of rapidly progressive hypertrophic cardiomyopathy, macroglossia, floppy baby syndrome. Child, observed in Belgorod Clinical Hospital, treated with enzyme replacement therapy. We made comparisons of clinical cases children with Infantile form Pompe disease in Belgorod and Voronezh.

**Ключевые слова:** болезнь Помпе, инфантильная форма, гликогеноз II типа, энзимодиагностика, гипертрофическая кардиомиопатия.

**Keywords:** Pompe disease, glycogen storage disease type II, infantile form, enzymatic diagnosis, hypertrophic cardiomyopathy.

Болезнь Помпе (гликогеноз II типа) – это редкое аутомно-рецессивное состояние, характеризующееся накоплением гликогена в лизосомах скелетных мышц, сердце, печени и мозге. Впервые БП была описана еще в 1932 г. датским патологоанатомом Йоханом Помпе у ребенка с признаками тяжелой кардиомегалии. Генетический дефект при болезни Помпе проявляется недостаточностью фермента  $\alpha$ -1,4-глюкозидаза, обеспечивающего последовательный гидролиз мальтозы и других производных гликогена до глюкозы в крови.



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. Сегодня считается, распространенность БП составляет 1:40 000 [Chien et al., 2009].

Болезнь Помпе может протекать в виде одной из трех форм: классическая инфантильная форма, ювенильная и взрослая формы. Инфантильная форма БП характеризуется дебютом на 2-3 месяце жизни, мышечной гипотонией и прогрессирующей гипертрофической кардиомиопатией, приводящей к тяжелой сердечно-сосудистой и легочной недостаточности и летальному исходу на первом году жизни при отсутствии патогенетической терапии. При ювенильной и взрослой форме болезни Помпе заболевание возникает в более позднем возрасте и проявляется медленным прогрессированием основных клинических симптомов, ведущим из которых является миопатический синдром. Висцеромегалия отсутствует и темп прогрессирования неврологической симптоматики более медленный [Никитин и др., 2016]. В отечественной литературе имеются немногочисленные научные обзоры, посвященные БП [Бадалян и др., 1979, Краснопольская, 2005, Михайлова и др., 2011] и единичные клинические наблюдения ее инфантильной формы [Котлукова и др., 2012, Федотов и др., 2013].

При гликогенозах неврологические нарушения обусловлены хронической гипоксией мозговой ткани вследствие гликогеновой дегенерации сердечной мышцы. Характерны астено-невротические и вегетативные расстройства, однако при тяжелой гипоксии может наблюдаться глиозное перерождение мозга, сопровождающееся судорогами, бульбарными и псевдобульбарными расстройствами, снижением интеллекта.

Основными методами подтверждения диагноза являются определение активности альфа-глюкозидазы (в фибробластах, мышечной ткани, лейкоцитах крови), а также методы ДНК-анализа [Петрухин, 2012].

В журнале Нервно-мышечные болезни №3, 2013 год опубликованы данные наблюдения ребенка с инфантильной формой Болезни Помпе в медико-генетической консультации (МГК) г. Воронежа [Федотов и др., 2013]. У ребенка А. Ф-вой, 13.09.2012 года рождения в возрасте 7 суток была диагностирована гипертрофическая кардиомиопатия по данным обследования. В последующем у ребенка стали нарастать мышечная слабость, одышка, утомляемость. Родители ребенка из Воронежской области, славянской национальности, не состоящие в кровнородственном браке. Мать 26 лет, здорова, отец 35 лет, здоров, служил в армии. От 1-го брака у матери имеется здоровая дочь 3 лет. При осмотре ребенка в возрасте 3,5 месяцев: масса тела – 6100 г, длина тела – 61 см, окружность груди – 38 см, правильное телосложения, череп – долихоцефальной формы, 2-сторонний эпикант, макроглоссия. В покое отмечалась одышка, цианоз носогубного треугольника. Кожные покровы бледные, чистые, влажные. Отеков не определяется. Печень, при пальпации выступает из-под края правого подреберья на 2 см. Частота сердечных сокращений – 134 в минуту, частота дыхательных движений – 48 в мин. Тоны сердца звучные, ритмичные, короткий систолический шум по левому краю грудины. В неврологическом статусе отмечалась мышечная гипотония, снижение сухожильно-надкостничных рефлексов. По данным обследования диагностирована гипертрофическая кардиомиопатия, необструктивная форма. В биохимических анализах крови выраженная гиперферментемия. На основании клинических признаков (макроглоссия, гепатомегалия), биохимических (высокий уровень креатинкиназы – до 936 ЕД/л (норма до 190), ЛДГ – 1250 ЕД/л) и инструментальных данных (ЭхоКГ: дилатация желудочков с гипертрофией миокарда) был предположен диагноз: инфантильная форма БП. В лаборатории наследственных болезней обмена Медико-генетического научного центра РАМН (Москва) проведена энзимодиагностика: выявлена низкая активность фермента  $\alpha$ -глюкозидазы – 3,4 % от нормы. Была проведена ДНК-диагностика мутаций в гене GAA у родителей. У отца ребенка обнаружена мутация с.1799 G>A (p.Arg600His), описанная в базе по мутациям HGMD (CM990614), у матери неописанная мутация с.1951\_1952 delGGinsT в гетерозиготном состоянии. Таким образом, больной ребенок являлся компаунд-гетерозиготой, что молекулярно-генетическим методом подтверждает диагноз гликогеноза II типа (БП). Ребенок умер в возрасте 5 месяцев 7 дней от сердечно-легочной недостаточности на фоне полиорганных дистрофических изменений. Проведенное патологоанатомическое исследование продемонстрировало характерные для гликогеноза II типа (инфантильной формы БП) изменения.

Приводим свое клиническое наблюдение больного ребенка с прижизненно диагностированной инфантильной формой Болезни Помпе.

Пациентка В-ва родилась 24.09.2012 года от второй доношенной беременности (первая беременность была в 2002 году, родился здоровый мальчик), с массой тела 3430 гр. Брак родителей - близкородственный (двоюродные брат и сестра). При проведении скрининга плода была выявлена гипертрофия миокарда, которая подтвердилась после рождения ребенка при проведении ЭХО-КГ.

В возрасте 2 недель, при повторной ЭХО-КГ зафиксировано нарастание гипертрофии миокарда. Ребенок стал плохо сосать, часто срыгивал, отмечалась повышенная утомляемость, потливость и низкая прибавка массы тела. Назначенная терапия эффекта не имела.

В возрасте 3,5 месяцев по рекомендации кардиолога пациентка была госпитализирована в педиатрическое отделение №2 ОДКБ и далее направлена в НЦЗД РАМН г. Москва, где находилась на лечении в отделении кардиологии в течение 10,5 месяцев. После обследования был установлен диагноз - болезнь Помпе (гликогеноз II типа), инфантильная форма, вторичная миопатия, подтвержденный молекулярно-генетическим исследованием (мутация с.875 TGAA).



В возрасте 1 год 4 месяца ребенку был установлен имплантационной порт - системы ModelCeisiteBabyport. Lot № M259902T.Max.Pressure 325psi/22.4bars и назначена ферментозамещающая терапия препаратом «Майозайм». На фоне ФЗТ отмечалась положительная динамика.

В динамике в кардиологическом отделении НЦЗД РАМН, проводилась коррекция терапии. Последняя госпитализация в возрасте 2 года 3 месяца, выписана 26 декабря 2014 года с рекомендациями продолжить ферментозамещающую терапию по месту жительства.

29.12.2014 года поступила в педиатрическое ОДКБ. 30.12.2014 года проведено плановое введение препарата «Майозам», которое девочка перенесла без осложнений. 31.12.2014 года у ребенка произошла аспирация с последующим подъемом температуры. Назначена антибактериальная терапия. В динамике состояние улучшилось, но оставалось тяжелым за счет основного заболевания. дыхательной и сердечной недостаточности. Отмечались изменения в анализах крови (табл. 1).

Таблица 1  
Table. 1

**Показатели активности ферментов сыворотки крови у ребенка в динамике**  
**Indicators of serum enzyme activity of the blood of the child in dynamics**

Биохимический анализ крови	31.12.14	04.01.15	12.01.15
АЛТ	211.3	210.5	192.0
АСТ	305.2	270.9	302.9
СК	1523.9	773.9	859.1
LDH28	1036.7	888.9	875.8

ЭКГ: Ритм синусовый. ЧСС 143 в мин. Электрическая ось отклонена влево. Синдром WPW. Рентгенография органов грудной клетки: свободной жидкости в плевральных синусах не визуализируется. Справа в нижних отделах определяется безвоздушная легочная ткань, неоднородная по структуре. ЭХО-КГ: выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ и сосочковых мышц ЛЖ. Гипертрофия миокарда ПЖ. ООО 1-2 мм, сброс вправо. Повышение Ppg на ЛА и Ао. Размер полостей в норме. Сократительная способность миокарда ЛЖ повышена.

14.01.2015 года ребенок по состоянию был переведен в отделение реанимации. 20.03.2015 года наступил летальный исход при явлениях прогрессирующей сердечной недостаточности, обусловленной основным заболеванием и аритмогенной асистолии.

При проведении патологоанатомического вскрытия, гистологического исследования материала у ребенка подтвержден выставленный при жизни диагноз наследственного заболевания из группы гликогенозов, с аутосомно-рецессивным типом наследования, связанного с врожденным нарушением углеводного обмена - инфантильный тип болезни Помпе выраженной кардиомегалией. Масса сердца составляет 120 гр. и превышает возрастные параметры для данного возраста в 2 раза. Толщина миокарда левого желудочка 3 см (при норме-0.79 см) и превышает возрастные показатели в 3.7 раза; правого 0.4-0.5 см. (при норме 0.25 см) и превышает возрастные показатели в 2 раза (рис. 1).

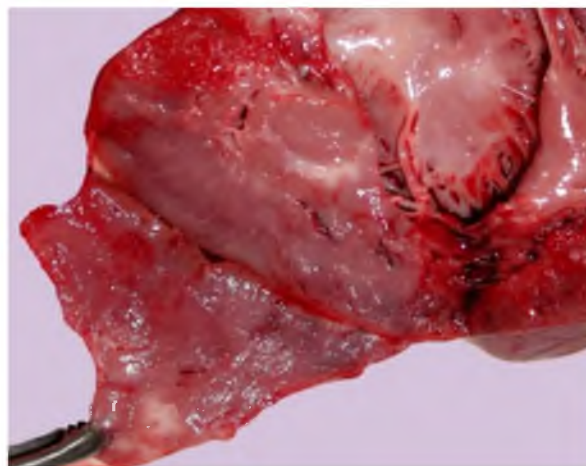


Рис. 1. Анатомический препарат сердца.  
Fig. 1. Anatomical heart medication

Полость левого желудочка резко уменьшена в объеме, щелевидная. Сохранившие структуру отдельные группы мышечных волокон миокарда резко сдавлены патологически измененными мышечными волокнами и находятся в состоянии дистрофии. В толще миокарда левого желудочка встречаются мелкие и крупные очаги кардиосклероза; под эндокардом - очаги ишемии и острые рассеянные мелкие некрозы (рис. 2).

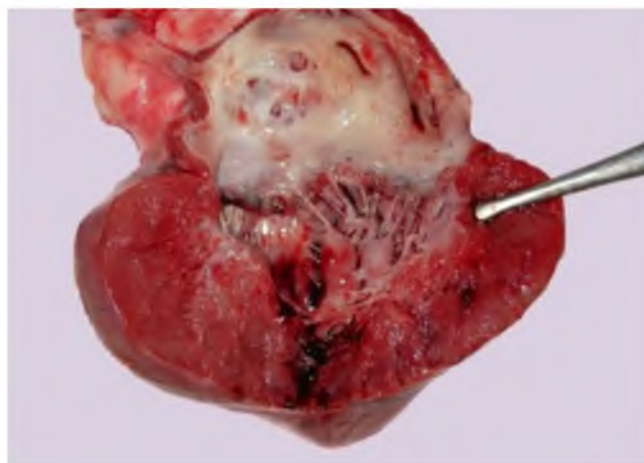


Рис. 2. Анатомический препарат сердца.  
Fig. 2. Anatomical heart medication

Коронарные интрамуральные сосуды сердца сдавлены, с утолщенными стенками, в отдельных сосудах отмечается резкое сужение просвета. Отмечаются морфологические признаки легочной гипертензии (рис. 3. А, Б).

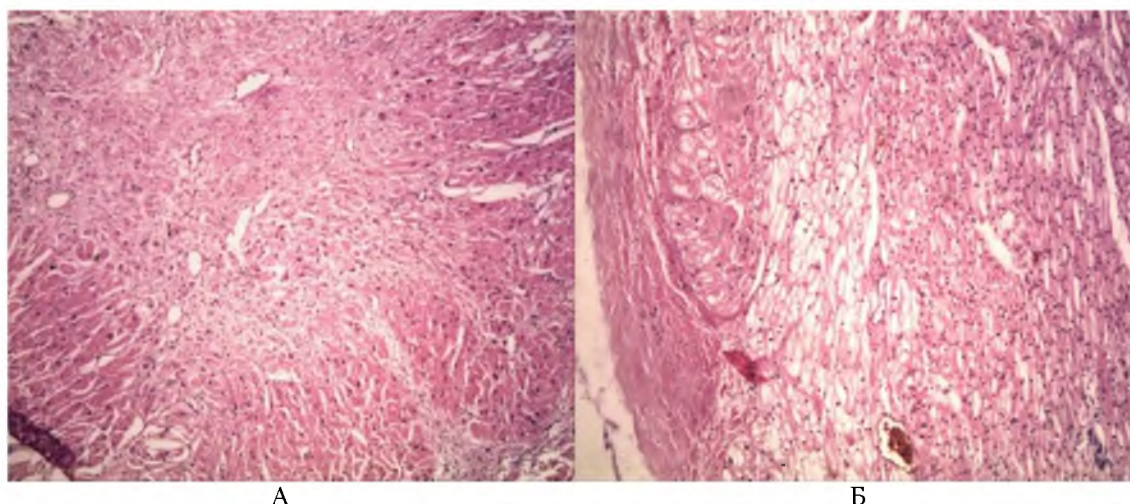


Рис. 3. А - Гистологический препарат мышцы левого желудочка сердца, окраска гематоксилинэозином (×200). Кардиосклероз.

Fig. 3. А - Histological preparation of the muscles of the left ventricle of the heart, hematoxylineosin (×200).Cardiosclerosis.

Рис.3. Б - Гистологический препарат мышцы межжелудочковой перегородки сердца, окраска гематоксилинэозином (×200). Кардиомициты резко контурируются со светлойцитоплазмой, похожие на «растительные» клетки

Fig.3. Б - Histological preparation of the muscles of the interventricular septum of the heart, hematoxylineosin (×200). Cardiomyocytes sharply contoured with clear cytoplasm, similar to "plant" of the cell

Наряду с поражением мышцы сердца у ребенка имеет место тотальное поражение мышц языка, диафрагмы, пищевода, гортани, мышц малого таза с диффузным накоплением гликогена в них и полным отсутствием структуры нормальных мышечных волокон, что клинически проявлялось в нарушении дыхания, глотания, мышечной слабости (рис. 4-5. А, Б).

При исследовании внутренних органов отмечено накопление гликогена в надпочечниках (рис. 6).

В печени морфологических признаков накопления гликогена не обнаружено.

Таким образом, в обоих случаях заболевание дебютировало у младенцев женского пола с гипертрофической кардиомиопатии, выявленной уже в неонатальном периоде.

Наличие диффузной мышечной гипотонии и задержка моторного развития в обоих случаях позволяли предполагать наличие у пациентов одного из наследственных заболеваний. Не отягощенный семейный анамнез у пациентки в г. Воронеж (отсутствие в семье у молодых здоровых родителей детей с аналогичными признаками) затруднял предположение наследственной патологии у ребенка.

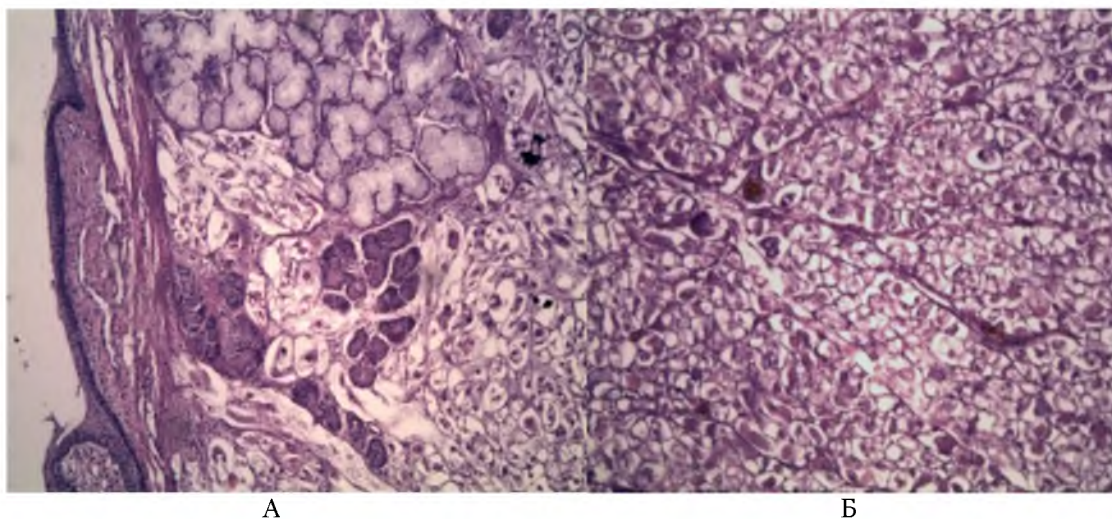


Рис. 4. А - Гистологический препарат мышцы языка, окраска гематоксилинэозином ( $\times 200$ )  
 Fig. 4. A - Histological preparation tongue muscles, hematoxylin eosin ( $\times 200$ )

Рис. 4. Б - Гистологический препарат диафрагмы. Накопление гликогена в диафрагме  
 Fig. 4. Б - Histological preparation of the diaphragm. The accumulation of glycogen in the diaphragm

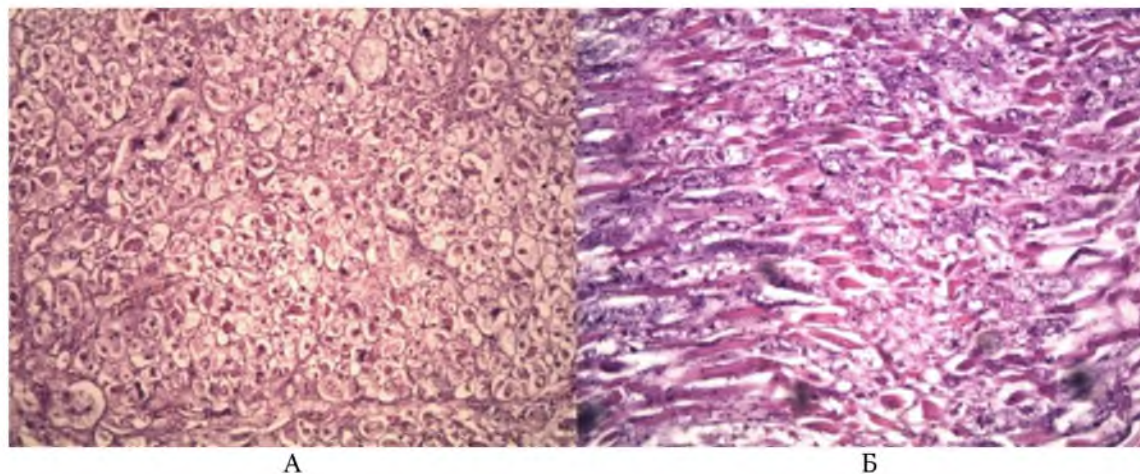


Рис. 5. А - Гистологический препарат пищевода  
 Fig. 5. А - Histological preparation of the esophagus

Рис. 5. Б - Гистологический препарат мышцы таза, окраска гематоксилинэозином ( $\times 200$ )  
 Fig. 5. Б - Histological preparation pelvic muscles, hematoxylin eosin ( $\times 200$ )

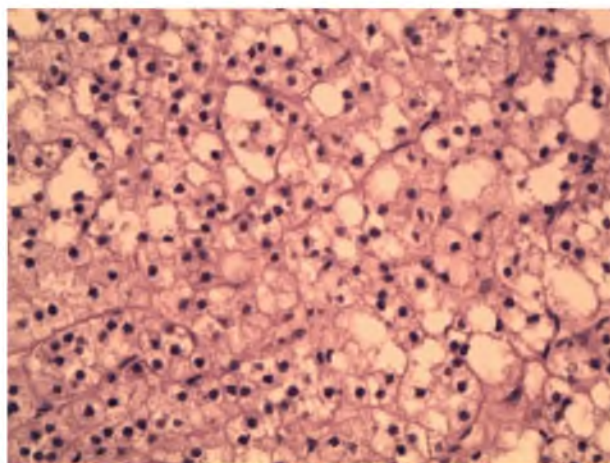


Рис. 6. Гистологический препарат надпочечника. Накопление гликогена  
 Fig. 6. Histological preparation of the adrenal gland. The accumulation of glycogen



В клиническом наблюдении в г. Белгород, ребенок родился от родителей, состоявших в близкородственном браке (двоюродные брат и сестра), что существенно увеличивает вероятность рождения ребенка с аутосомно-рецессивным наследственным заболеванием.

В обоих клинических случаях диагноз верифицирован методом ДНК-диагностики мутаций в гене GAA. Так же в г. Воронеж методом прямого секвенирования гена GAA у родителей ребенка обнаружены мутации: у отца с.1799 G>A (p.Arg600His) и у матери с.1951\_1952 delGGinsT в гетерозиготном состоянии.

Ферментозамещающая терапия в г. Воронеже пациенту не проводилась, так как вскоре после завершения подтверждения диагноза в возрасте 5 месяцев и 7 дней ребенок умер от бронхопневмонии на фоне полиорганных дистрофических изменений.

Пациентке в г. Белгороде была назначена ферментозамещающая терапия препаратом «Майозайм». На фоне лечения отмечалась положительная динамика. Несмотря на проведенное лечение, пациентка погибла в возрасте 2 года 6 месяцев от левожелудочковой сердечной недостаточности на фоне основного заболевания.

Данный пример подтверждает результаты проведенных клинических испытаний, согласно которым у пациентов на ФЗТ отмечалось увеличение продолжительности и качества жизни [Kishnani et al., 2006, Taglia et al., 2011].

БП является прогрессирующим наследственным заболеванием и характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом. Прогноз инфантильной формы болезни Помпе все еще остается неблагоприятным. Но перспективы для пациентов с этой редкой наследственной патологией стали гораздо более обнадеживающими [Kishnani, Howell, 2004]. Данные об обнаружении гена GAA у родителей пациента из г. Воронежа, говорят о возможности ранней, на сроке 9–11 недель беременности, пренатальной диагностики. Благодаря применению ферментозамещающей терапии, отмечается существенный регресс клинических проявлений и статистически достоверное увеличение выживаемости этих пациентов, улучшение долгосрочного прогноза [Мазанкова и др., 2005, Яхно, 2005].

### Список литературы References

- Бадалян Л.О., Таболин В.А., Вельтищев Ю.Е. 1971. Наследственные болезни у детей. М.: Медицина. 109–114.
- Badalian L.O., Tabolin V.A., Veltischev U.E. 1971. Hereditary diseases of children. M.Medicine, 109-114. (in Russian)
- Краснопольская К.Д. 2005. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. М., 364.
- Krasnopolskaya K.D. 2005. Hereditary metabolic diseases. A Reference Guide for Physicians. M., 364. (in Russian)
- Котлукова Н.П., Михайлова С.В., Букина Т.М., Захарова Е.Ю. 2012. Инфантильная форма болезни Помпе: клиника, диагностика, лечение. Нервно-мышечные болезни. 4: 66–73.
- Kotlukova N.P., Mikhailova S.V., Bukina T.M., Zakharova E.Y. 2012. The infantile form of Pompe disease: clinical features, diagnosis, treatment. Neuromuscular disease in 4: 66-73. (in Russian)
- Мазанкова Л.Н., Котлукова Н.П., Сорока С.Г. 2005. Трудности диагностики болезни Помпе у детей грудного возраста. Педиатрия. 6: 89–92.
- Mazankova L.N., Kotlukova N.P., Soroka S.G. 2005. Difficulties diagnosing Pompe disease in infants. Pediatrics. 6: 89-92. (in Russian)
- Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. 2011. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению. Практическое руководство. М.: Литера. 352.
- Mikhailova S.V., Zakharova E.Y., Petruhin A.S. 2011. Neurometabolic disease Udet and adolescents: diagnosis and treatment approaches. A Practical Guide. M.: Litera, 352. (in Russian)
- Никитин С.С., Куцев С.И., Басаргина Е.Н., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Ларионова В.И., Полякова С.И., Колтукова Н.П., Архипова Е.Н., Ковальчук М.О., Бучинская Н.В. 2016. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам с болезнью Помпе. Нервно-мышечные болезни. 1: 12–43.
- Nikitin S.S., Kutzev S.I., Basargin E.N., Mikhailova S.V., Zakharova E.Y., Larionova V.I., Polyakova S.I., Kotlukova N.P., Arhipova E.N., Kovalchuk M.O., Buchynska N.V. 2016. Clinical guidelines for delivery of health care for patients with Pompe disease. Neuromuscular disease. №1. 12-43. (in Russian)
- Петрухин А. С. 2012. Детская неврология: учебник. В 2-х томах. Том 2. ГЭОТАР-Медиа. 144–145.
- Petruhin A. 2012. Pediatric Neurology: a textbook. In 2 vols. Volume 2. GEOTAR Media. 144-145. (in Russian)
- Розенфельд Е.Л., Попова И.А. 1979. Гликогеновая болезнь. М.: Медицина. 97–116.
- Rosenfeld E.L., Popova I.A. 1979. Glycogen disease. M: Medicine. 97-116. (in Russian)
- Федотов В.П., Клейменова И.С., Федотова Т.В., Степанов Д.С., Проскурина Е.А., Захарова Е.Ю. 2013. Болезнь Помпе, инфантильная форма (первый случай диагностики в Воронеже). Нервно-мышечные болезни. 3: 49–53.
- Fedotov V.P., Kleymenova I.S., Fedotova T.V., Stepanov D.S., Proskurina E.A., Zakharova E. Yu. 2013. Infantile-onset Pompe disease (the first case diagnosed in Voronezh.). Neuromuscular disease. 3: 49-53. (in Russian)
- Яхно. Н. Н. 2005. Болезни нервной системы: Рук. для врачей. - М.: Медицина, 1: 601–602.
- Yahno. N. N. 2005. Diseases of the nervous system: Guidance for doctors. - M Medicine, 1: 601- 602. (in Russian)
- Chien Y.H., Lee C., Thurberg B.L. 2009. Pompe disease in infants: improving the prognosis by newborn screening and early treatment. Pediatrics; 124:1116–1125.
- ACMG Work Group on Management of Pompe Disease: Kishnani P.S., Steiner R.D., Bali D, Berger K. 2006. Pompe disease diagnosis and management guideline. Genet Med 8 (5):267–88.
- Kishnani P.S., Howell R.R. 2004. POMPE disease in children, modern pediatry questions. 3 (4):58–65.
- Taglia A., Picillo E., D'Ambrosio P. 2011; Disease With Recombinant Human  $\alpha$ -Glucosidase From Milk. Acta Myol 30 (3):79–81.