

## Младенческая форма болезни Помпе: клиника, диагностика и лечение

Н.П. Котлукова<sup>1</sup>, С.В. Михайлова<sup>2</sup>, Т.М. Букина<sup>3</sup>, Е.Ю. Захарова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;

<sup>2</sup> ФГБУ РДКБ Минздрава России;

<sup>3</sup> ФГБУ МГНЦ РАМН, Москва

Контакты: Наталья Павловна Котлукова [natali130@yandex.ru](mailto:natali130@yandex.ru)

Болезнь Помпе является редким (орфанным) наследственным заболеванием, которое относится к лизосомным болезням накопления и может рассматриваться как сердечный гликогеноз II типа, а также как тяжелое нервно-мышечное заболевание или метаболическая миопатия. Выявляемость данной патологии среди врачей различного профиля крайне низкая, что обусловлено как редкостью патологии, так и клинико-генетическим полиморфизмом заболевания. Наиболее тяжелая форма болезни Помпе – младенческая (инфантильная). Она характеризуется прогрессивностью течения и летальным исходом в течение первого года жизни. Возможность проведения фермент-заместительной терапии при данном заболевании, позволяющая улучшить прогноз и качество жизни пациентов, определяет актуальность ранней диагностики болезни Помпе.

В статье описываются клиника, современные методы диагностики и лечения инфантильной формы болезни Помпе. Представлен собственный опыт диагностики и лечения младенческой формы болезни Помпе на основании демонстрации 3 клинических случаев заболевания. Обсуждаются особенности каждого ребенка, подтверждающие клинико-генетическое разнообразие данной патологии.

**Ключевые слова:** болезнь Помпе, младенческая форма, активность фермента, мутации, фермент-заместительная терапия

### Infantile Pompe disease: Clinical picture, diagnosis, and treatment

N.P. Kotlukova<sup>1</sup>, S.V. Mikhailova<sup>2</sup>, T.M. Bukina<sup>3</sup>, E.Yu. Zakharova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; <sup>2</sup>Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia; <sup>3</sup>Medical Genetics Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Pompe disease is a rare inherited disease that belongs to lysosomal accumulation diseases and can be considered as cardiac glycogenosis type II, as well as a severe neuromuscular disease or metabolic myopathy. Physicians of different specialties very rarely identify this pathology, which is due to both its rarity and clinical and genetic polymorphism. Infantile Pompe disease is the severest form. It is characterized by a progressive pattern and a fatal outcome during the first year of life. The possibility of performing enzyme replacement therapy for this disease, which can improve the prognosis and quality of life of patients, makes the early diagnosis of Pompe disease urgent.

The paper describes the clinical presentation of infantile Pompe disease and current methods for its diagnosis and treatment. The authors give their experience in diagnosing and treating infantile Pompe disease, by demonstrating 3 cases of the disease. The characteristics of each infant, which confirm the clinical and genetic variety of this pathology, are discussed.

**Key words:** Pompe disease, infantile form, enzyme activity, mutations, enzyme replacement therapy

#### Введение

Болезнь Помпе (БП) – редкое (орфанное) ауто-сомно-рецессивное заболевание. Классифицируется как лизосомная болезнь накопления после открытия Chrisiande Duve клеточных органелл – лизосом и обнаружения Henry-Gery Hers связи между причиной этой болезни и наследственным дефицитом фермента  $\alpha$ -1,4-глюкозидазы или кислой мальтазы в лизосомах. Недостаточность данного фермента приводит к внутрилизосомному накоплению гликогена. БП в равной степени можно рассматривать как нейромышечное заболевание, метаболическую миопатию и сердечный гликогеноз II типа. Редкость патологии, а также выраженный клинический и генетический полиморфизм затрудняют ее своевременную диагностику [1–6].

Эффективность патогенетического лечения, разработанного для БП, тесно связана со временем постановки диагноза. Поэтому очевидно, что ранняя диагностика БП важна не только для медико-генетического консультирования, она также имеет принципиальное значение для своевременного начала патогенетической терапии, положительно влияя на продолжительность и качество жизни пациентов.

#### Эпидемиология, генетика и основные механизмы патогенеза

Суммарная частота всех форм БП оценивается как 1:40 000 [7]. В зависимости от страны и этнической принадлежности частота БП колеблется от 1:14 000 до 1:300 000 [8]. Младенческая (ювенильная) форма

БП довольно часто встречается среди афроамериканцев, а также в южном Китае и на Тайване, в то время как взрослая форма заболевания — в Голландии. Частота встречаемости БП в России неизвестна.

Ген, кодирующий кислую мальтазу (*GAA*), картирован на хромосоме 17q25.2-q25.3 [9, 10]. Он состоит из 20 экзонов и имеет размер 20 Кб. Ген *GAA* кодирует белок — кислую  $\alpha$ -1,4-глюкозидазу, относящуюся к группе лизосомальных гидролаз. Фермент кислая  $\alpha$ -1,4-глюкозидаза синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме и обеспечивает деградацию гликогена. Недостаточность данного фермента приводит к накоплению гликогена в лизосомах различных тканей, при этом наиболее подвержены этому процессу сердечные, скелетные мышцы и гладкая мускулатура [1, 11].

В настоящее время в гене *GAA* описано 360 патогенных мутаций, приводящих к развитию БП, а также большое число полиморфных вариантов. Существует широкое клиническое меж- и внутрисемейное разнообразие заболевания. Активно изучаются его генофенотипические корреляции. Внутри одной семьи с одинаковыми патогенными мутациями описаны больные как с младенческой, так и с взрослой формами заболевания. Показано, что миссенс-мутации и мутации сплайсинга в гене *GAA* могут приводить как к полному, так и к частичному снижению активности фермента, что обуславливает развитие как ранней, так и поздней форм БП [12, 13]. В некоторых случаях удалось установить четкие генофенотипические корреляции. Так, при младенческих формах нонсенс-мутации практически всегда сочетаются с нулевой активностью фермента  $\alpha$ -1,4-глюкозидазы. Например, нонсенс-мутация p.Arg854Ter, часто встречающаяся у африканцев или афроамериканцев, сопряжена с ранним началом и тяжелым клиническим фенотипом болезни. Голландскими исследователями было показано, что делеции в 18-м экзоне гена БП (с.2481+102\_2646+31del; с.2482\_2646del) коррелируют с развитием тяжелой младенческой формы заболевания, а мутация с.33613T>G нередко обнаруживается у пациентов с поздней формой БП и не встречается при младенческой форме [11, 14, 15].

### Клинические проявления

По тяжести и срокам манифестации клинических фенотипов при БП различают младенческую (инфантильную, или раннюю) и позднюю (юношескую и взрослую) формы заболевания [5]. Редко встречается внутриутробная форма БП, которая характеризуется неиммунной водянкой плода с его возможной антенатальной гибелью из-за развития тяжелой сердечной недостаточности.

Младенческая форма БП манифестирует в первые месяцы жизни с развития симптомокомплекса «вялого ребенка», который характеризуется диффузной мышечной гипотонией, сухожильной гипорефлексией, бульбарным синдромом и прогрессирующим течением.

Несмотря на мышечную слабость, наблюдается псевдогипертрофия, преимущественно икроножных мышц, которые при пальпации обычно имеют плотную консистенцию. Часто у таких пациентов наблюдаются нарушения вскармливания в виде дисфагии в результате слабости мышц глотки, гортани и языка. Нередким симптомом болезни являются хронический аспирационный синдром и/или аспирационные пневмонии, что связано с прогрессирующей слабостью межреберных мышц и диафрагмы. Более чем у половины больных также отмечается макроглоссия, умеренная гепатомегалия или их сочетание [5]. Нередко у таких пациентов ко 2-му полугодю жизни развивается выраженная кардиомегалия, которая с возрастом продолжает прогрессировать. Накопление гликогена в миокарде вызывает утолщение стенок обоих желудочков и межжелудочковой перегородки (МЖП). В результате возникает вторичная метаболическая гипертрофическая кардиомиопатия с нарушением функции миокарда по рестриктивному типу, которая постепенно может трансформироваться в дилатационную кардиомиопатию с прогрессирующей сердечно-легочной недостаточностью. При некоторых вариантах младенческой формы БП слабость скелетных мышц выражена более существенно, чем слабость сердечной мышцы. Довольно часто встречается вторичный фиброэластоз эндокарда [1–3].

У больных с младенческой формой БП часто наблюдаются ателектазы легких, в том числе нижней доли левого легкого из-за сдавливания левого главного бронха гипертрофированным сердцем. Частые инфекции дыхательных путей (бронхиты, пневмонии) служат причиной поступления пациентов в инфекционные стационары. Тревожными и опасными симптомами являются респираторные нарушения, возникающие у больных во сне по типу апноэ/гипопноэ со снижением оксигенации крови. Проявления бронхообструкции не типичны для БП. Бронхиальная астма может развиваться у пациентов с наследственной предрасположенностью к данной патологии [5]. Для купирования симптомов дыхательной недостаточности применяются различные методы респираторной поддержки (аппараты SiPAP, ViPAP), включающие интубацию и подключение к аппарату искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Пациентам, постоянно находящимся на ИВЛ, проводится трахеостомия. В менее тяжелых случаях необходима частая санация носоглотки и верхних дыхательных путей, проведение массажа и физиотерапевтических процедур для предотвращения застойных явлений в легких. Ослабленным детям грудного возраста показана постановка назогастрального зонда с целью предотвращения развития гипотрофии и аспирации, обусловленной имеющейся дисфагией во время вскармливания.

В крови повышается уровень креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) вследствие

фрагментации миофибрилл. Электрокардиография регистрирует укороченный интервал P–R, нередко в сочетании с высоким вольтажом комплексов QRS. Эти признаки типичны для заболевания, что позволяет отличить его от других кардиомиопатий. Младенческая форма БП, дебютирующая на первом году жизни, характеризуется быстро прогрессирующим течением и летальным исходом от развития сердечно-легочной недостаточности или инфекций дыхательных путей обычно в течение первого года жизни.

В отличие от инфантильных форм, поздние формы БП развиваются в любом возрасте старше первого года жизни. Ювенильный, или «мышечный», вариант характеризуется более поздней манифестацией (детский или юношеский возраст), более мягким течением и преимущественным поражением скелетной мускулатуры. Патология сердца часто не вызывает жалоб и требует динамического наблюдения. Гепатомегалия встречается гораздо реже, в единичных случаях — макроглоссия.

Взрослый вариант болезни характеризуется манифестацией болезни в возрасте 20–50 лет, медленно прогрессирующей проксимальной миопатией и/или симптомами дыхательной недостаточности при отсутствии кардиомегалии. Развиваются бульбарные нарушения — дисфония и дизартрия. По мере прогрессирования болезни у пациентов исчезает способность к самостоятельному передвижению, они не могут обходиться без ИВЛ. Дыхательная недостаточность является причиной тяжелой инвалидизации и высокой летальности при этой форме болезни. Наличие дыхательной недостаточности характерно для 1/3 взрослых пациентов.

Возраст смерти при БП варьирует от раннего детского до пожилого и зависит от скорости прогрессирования болезни, степени вовлечения дыхательных мышц и присоединения интеркуррентных легочных инфекций.

Клинический полиморфизм заболевания в первую очередь определяется степенью остаточной активности фермента и типом мутации. Имеет место обратная корреляция между возрастом дебюта болезни и уровнем остаточной активности фермента  $\alpha$ -1,4-глюкозидазы. Остаточная активность фермента при инфантильной форме составляет примерно 1% от нормы и достигает 40% от нормы при поздно дебютирующих вариантах.

Диагноз БП может быть верифицирован прижизненно на основании патогномичного клинического симптомокомплекса и своевременного биохимического и медико-генетического обследования, включающего энзимодигностику с определением активности  $\alpha$ -1,4-глюкозидазы в крови и методы ДНК-анализа.

Открытие клеточных поверхностных рецепторов, участвующих в транспортировке лизосомных ферментов в ткани-мишени, сделало возможным при некото-

рых видах лизосомных болезней накопления проведение фермент-заместительной терапии (ФЗТ). Такое лечение в настоящее время доступно при болезнях Гоше, Фабри и мукополисахаридозах I типа (синдром Гурлер, Гурлер–Шейе и Шейе), II типа (синдром Хантера), VI типа (синдром Марото–Лами). Применяется субстратредуцирующее лечение при болезни Ниманна–Пика (тип С). ФЗТ рекомбинантной человеческой альфа-1,4-глюкозидазой, разработанной с помощью методов генной инженерии, проводится в настоящее время и при БП [16]. Накоплен достаточно большой опыт применения ФЗТ при БП за рубежом, в то время как в России всего несколько детей первого года жизни с инфантильной формой БП получали или получают данный вид лечения.

Ниже мы представляем демонстрацию из 3 клинических случаев инфантильной формы БП.

**Клинический пример 1.** Миша С., 5 мес. Из анамнеза известно, что ребенок родился от первой беременности, протекавшей с анемией и нефропатией в I и II триместрах. У отца пробанда — гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ). Роды срочные, быстрые, осложненные тугим однократным обвитием пуповины вокруг шеи. Безводный промежуток — 5 ч. Масса тела при рождении 3480 г, длина 54 см, окружность головы (о.г.) 36 см, окружность груди 36 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Закричал после отсасывания слизи. Состояние при рождении средней тяжести за счет неврологической симптоматики в виде синдрома угнетения центральной нервной системы с элементами возбуждения и общего отека. В возрасте 2 нед поступил в отделение патологии новорожденных Перинатального кардиологического центра ГКБ № 67 в связи с брадикардией с частотой сердечных сокращений (ЧСС) до 80 в 1 мин.



Рис. 1. Миша С., 4 мес. Классический фенотип ребенка с младенческой формой БП

Состояние ребенка при поступлении было тяжелым за счет неврологической симптоматики в виде полного отсутствия двигательной активности, диффузной мышечной гипотонии, спонтанного клонуса стоп, тремора ручек, оперкулярных пароксизмов, гипорефлексии. Умеренно диспластичный фенотип: череп вытянут в передне-заднем направлении, неправильная форма ушных раковин (рис. 1). Дыхание поверхностное, макрогlossия. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечалось расширение границ относительной сердечной тупости в обе стороны, приглушение тонов сердца, брадиаритмия. Печень: +2,0 см. В результате проведенного обследования у ребенка была выявлена гипертрофия миокарда ЛЖ без обструкции выводного отдела ЛЖ (табл. 1). Показатели нейросонографии демонстрировали наличие выраженной дилатации передних рогов боковых желудочков мозга ( $D=12$  мм,  $S=10$  мм) и затылочных рогов ( $D=S=25$  мм) с быстрым нарастанием размеров окружности головы и отрицательной динамикой показателей нейросонографии. Имел место эпизод фебрильных судорог.

С учетом мышечной гипотонии, брадикардии, макрогlossии, субиктеричного оттенка кожных покровов проведена оценка тиреоидного статуса (тиреотропный гормон, Т3, Т4 в сыворотке крови) и исключен врожденный гипотиреоз. В возрасте 2 мес жизни сохранялся гидроцефальный синдром (о. г. 39,5 см), диффузная мышечная гипотония (голову не держит) и макрогlossия. С этого же возраста ребенок начинает часто болеть (острые респираторные вирусные инфекции, бронхиты с бронхообструктивным синдромом, бронхолиты, пневмония, осложненная ателектазом нижней доли левого легкого и симптомами сердечно-легочной недостаточности). Имеют место уплотнение и некоторое увеличение объема икроножных мышц. Сохраняются симптомы кардиомегалии и гепатомегалии. В биохимическом

Таблица 1. Толщина миокарда у больных с БП

Пациент	Толщина миокарда МЖП (норма 4–5), мм	Толщина миокарда задней стенки ЛЖ (норма 4–5), мм
Миша С.	9	13,8
Тина Г.	10	15
Ульяна М.	7,7	7,5

Таблица 2. Показатели активности ферментов сыворотки крови у больных с БП

Пациент	АЛТ (норма < 40 Ед/л)	ЛДГ (норма 200–400 Ед/л)	КФК (норма 40–235 Ед/л)
Миша С.	102	1297	554
Тина Г.	200	2050	342
Ульяна М.	138–187	715–779	993–1354

анализе крови обнаруживается повышение уровня трансаминаз (табл. 2). Уровень глюкозы 5,3 ммоль/л. В дальнейшем у ребенка постоянно отмечалась гиперферментемия на фоне нормогликемии. Показатель PQ по электрокардиографическим (ЭКГ) данным – в пределах нормы (0,12 с). В результате дополнительного обследования, включающего проведение электромиографии (ЭМГ), у мальчика были исключены внутриутробные инфекции, патология мотонейронов (спинальная мышечная атрофия), митохондриальная патология и врожденные митохондриальные миопатии. В возрасте 5 мес при прогрессирующем ухудшении состояния проведено определение активности фермента  $\alpha$ -1,4-глюкозидазы в лаборатории наследственных болезней обмена веществ (НБО) МГНЦ РАМН, выявившее незначительное снижение активности данного фермента, что потребовало дальнейшего проведения ДНК-диагностики с целью уточнения диагноза, впоследствии подтвердившего БП у ребенка (табл. 3 и 4). В возрасте 5 мес 10 дней ребенок умер на фоне тяжелой пневмонии, нарастающей сердечно-легочной недостаточности, инфекционного токсикоза, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, микроциркуляторных, метаболических и электролитных нарушений.

По данным патологоанатомического и гистологического исследования у ребенка был подтвержден диагноз гликогеноза II типа (БП) с явлениями кардиомегалии (масса сердца 180 г при норме 36 г), макрогlossии, гепатомегалии за счет отложения гликогена в цитоплазме кардиомиоцитов, гепатоцитов, мышцах языка, пищевода, желудка, диафрагмы.

**Клинический пример 2.** Тина Г., 8 мес. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от молодых здоровых родителей, от 2-й беременности (I – м/а), протекавшей с угрозой прерывания на 6–7-й неделе гестации, нефро-

Таблица 3. Показатели остаточной активности фермента  $\alpha$ -1,4-глюкозидазы у больных с БП

Показатель	Миша С.	Тина Г.	Ульяна М.
Остаточная активность фермента $\alpha$ -1,4-глюкозидазы в лейкоцитах, %	30	12	13,8

Таблица 4. Выявленные мутации у больных с БП

Пациент	Аллель 1	Аллель 2
Миша С.	c.637Ins G	p.Gly309Arg
Тина Г.	c.1151delC	p.Glu888Ter
Ульяна М.	p.Pro361Leu	p.Arg594Cys

патией в III триместре. Роды на 41-й неделе гестации. Закричала не сразу. Оценка по шкале Апгар 6/8 баллов. Из родильного дома в связи с тяжестью состояния девочка была переведена в отделение патологии новорожденных, откуда после лечения была выписана домой с диагнозом: перинатальная церебральная ишемия, задержка психомоторного развития. С учетом неврологической симптоматики в виде выраженной мышечной гипотонии девочка наблюдалась в неврологической клинике «Невромед». В возрасте 6 мес состояние ребенка ухудшилось за счет двусторонней пневмонии, осложненной ателектазом. Выявлена кардиомегалия. В дальнейшем девочка неоднократно находилась в стационарах с диагнозами: миокардит, гипертрофическая кардиомиопатия, врожденный токсоплазмоз.

В возрасте 8 мес ребенок поступил в перинатальный кардиологический центр ГКБ № 67. При поступлении состояние девочки было очень тяжелым. Масса тела снижена (5450 г). Кожные покровы бледные, цианоз носогубного треугольника. Череп гидроцефальной формы, макроглоссия. Тахипноэ с втяжением уступчивых мест грудной клетки, жесткое дыхание, выслушивалось множество проводных хрипов. Частота дыхательных движений — 68/мин, ЧСС — 140 уд/мин. Границы относительной сердечной тупости расширены влево до переднеаксиллярной линии. Тоны сердца приглушены, выслушивается систолический шум в области верхушки сердца. Печень: +3,0 см. Диффузная мышечная гипотония, голову практически не держит. Поперхивается, кашляет. Самостоятельно не ест, кормится через зонд. Проведенное рентгенологическое исследование выявило наличие ателектаза нижней доли правого легкого. По данным ЭКГ отмечены ускорение атриовентрикулярной проводимости с признаками неполной блокады правой ножки пучка Гиса, нагрузка на левое предсердие и перегрузка обоих желудочков, выраженные изменения трофики миокарда ЛЖ. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) имела место выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ и МЖП, полость ЛЖ уменьшена; относительная недостаточность митрального клапана с регургитацией 3+, выпот в полости перикарда. Сократимость миокарда не нарушена (фракция выброса ЛЖ — 61%). В биохимическом анализе крови выявлена выраженная гиперферментемия (см. табл. 1), уровень глюкозы в пределах нормы.

Исходя из вышеизложенного, на основании данных анамнеза, клинического осмотра (диффузная мышечная гипотония, макроглоссия, симптомы недостаточности кровообращения II степени, гепатомегалия, задержка психомоторного развития), результатов проведенного обследования (гиперферментемия в сыворотке крови с повышением аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 6 раз выше нормы, аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 35 раз, ЛДГ в 10 раз, КФК и щелочной фосфатазы (ЩФ) в 2,5 раза, выраженной гипертрофии миокарда, пневмонии, осложненной ателектазом, ускорения атриовентрикулярной проводимости по данным ЭКГ) у девочки была заподозрена ин-

фантильная форма БП. Результаты последующей энзимо- и ДНК-диагностики подтвердили предварительный диагноз (см. табл. 3 и 4). Ребенку была назначена симптоматическая терапия сердечной недостаточности, и на фоне улучшения соматического статуса девочка была выписана домой. В дальнейшем она неоднократно поступала в стационары с бронхитами, пневмонией, нарастанием симптомов НК. В возрасте 1 года 2 мес ребенок умер.

**Клинический пример 3.** Ульяна М., 1 год 5 мес. Жалобы при поступлении в стационар на задержку двигательного и речевого развития.

Из анамнеза известно, что девочка от 1-й беременности, протекавшей с нефропатией во II–III триместрах (пиелонефрит). Роды на 38-й неделе, стимулированные, быстрые (5 ч). Масса тела при рождении 3140 г, длина 50 см, оценка по Апгар — 8/9 баллов. С рождения отмечалась относительная макроглоссия. С 4 мес жизни наблюдалась у невролога по поводу последствий перинатального поражения нервной системы в виде легкой задержки темпов психомоторного и физического развития (голову держит с 4 мес, сидит с 10 мес, ходит с 1 года 1 мес). В возрасте 1 года выявлена ассиметричная килевидная деформация грудной клетки, вторичный сколиоз, миопатический синдром. В 1 год 2 мес при плановом обращении в поликлинику впервые обнаружено увеличение печени до +4,0 см, повышение показателей АЛТ — 225 Ед/л, АСТ — 297 Ед/л, ЛДГ — 811 Ед/л, КФК — 1790 Ед/л в биохимическом анализе крови. По результатам доплер-ЭхоКГ имела место умеренная гипертрофия миокарда ЛЖ, МЖП и папиллярных мышц, пролапс митрального клапана с регургитацией 1+, пролапс трикуспидального клапана с регургитацией 1+. В ходе дифференциальной

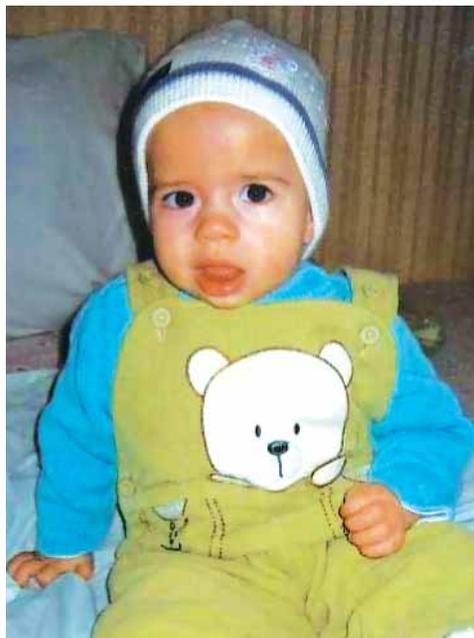


Рис. 2. Ульяна М., 8 мес. БП (до начала ФЗТ)



Рис. 3. Ульяна М. 1,5 года. Гипертрофия миокарда (доплер-ЭхоКГ)

диагностики у девочки были исключены нарушения обмена аминокислот и органических кислот, дефекты митохондриального  $\beta$ -окисления, болезнь Вильсона–Коновалова, врожденный гипотиреоз, недостаточность  $\alpha$ -1-антитрипсина, вирусные гепатиты. ЭНМГ позволила выявить первично-мышечный уровень поражения, признаки миелинопатии п. Medianus dex. и sin., аксонопатии – п. Peroneus dex. и sin.

С учетом клинико-анамнестических данных в 2010 г. ребенок был обследован в лаборатории НБО МГНЦ РАМН, где в результате энзимо- и последующей ДНК-диагностики был установлен диагноз БП (см. табл. 3 и 4). В дальнейшем, с марта 2011 г. (в возрасте 1 года 11 мес) в ФГБУ РДКБ ребенку впервые в нашей стране было начато специфическое патогенетическое лечение алглукозидазой альфа – (в России препарат пока не зарегистрирован) по коллегиальному решению медицинского консилиума ФГБУ РДКБ. По витальным показаниям лечение осуществлялось путем внутривенных капельных инфузий препарата в дозе 20 мг/кг каждые 2 нед. В настоящее время девочке 3 года. ФЗТ продолжается. На фоне проведения ФЗТ имеет место положительная динамика в виде значительного сокращения размеров печени, увеличения двигательной активности, увеличения словарного запаса, уменьшения гиперсаливации и улучшения общего самочувствия ребенка. При этом существенных изменений в содержании печеночных трансаминаз, ЛДГ и КФК не отмечается.

#### Обсуждение

Таким образом, все описанные клинические случаи представлены младенческой (инfantильной) формой БП, которую отличает тяжесть состояния и прогрессирующая течения. В то же время у каждого из продемонстрированных пациентов отмечены определенные особенности. Особенность первого клинического случая (Миша С.) заключается в том, что несмотря на типичные клинико-лабораторные прояв-



Рис. 4. Ульяна М., 3 года (спустя 1,5 года от начала ФЗТ)

ления заболевания на этапе специфической энзимодиагностики была выявлена достаточно высокая остаточная активность фермента (30 % от нормы) (см. табл. 3). Несмотря на то, что этот показатель является достаточно высоким и нетипичным для инфантильной формы БП, по настоянию педиатров было принято решение о продолжении диагностики молекулярно-генетическими методами, так как клиническая картина заболевания полностью соответствовала диагнозу БП, а мышечная ткань и культура кожных фибробластов для ферментной диагностики были недоступны. Сложность интерпретации ферментной диагностики, проводимой при определении активности фермента в лейкоцитах крови, заключается в присутствии в лейкоцитах нескольких мальтаз, обладающих сходной субстратной специфичностью, поэтому активность фермента в «пробирке» может быть несколько завы-

шена. Снизить вероятность ложноотрицательных результатов позволяет применение специфических ингибиторов (акарабоза) или исследование активности фермента в культуре кожных фибробластов.

При проведении молекулярно-генетической диагностики обнаружено, что пациент является компаунд-гетерозиготом по мутациям p.Gly309Arg и c.637insG (см. табл. 4). Мутация p.Gly309Arg описана ранее и ассоциирована с тяжелой формой БП. Мутация c.637insG в литературе не описана, но вставка одного нуклеотида приводит к сдвигу рамки считывания и формированию аномального белка, что вероятнее всего также должно ассоциироваться с тяжелой клинической формой БП.

Анализ 2-го клинического случая инфантильной формы БП также типичен. Он демонстрирует тяжесть заболевания по клинико-лабораторным проявлениям, выраженности процессов миоцитолита (см. табл. 1), ускорению атриовентрикулярной проводимости по данным ЭКГ за счет отложений гликогена в проводящей системе сердца, метаболической кардиомиопатии, осложненной относительной недостаточностью митрального клапана с регургитацией 3+ и сердечной недостаточностью по бивентрикулярному типу с явлениями гидроторакса (см. табл. 2).

Помимо выраженных сердечных нарушений, ведущими клиническими симптомами являлись диффузная мышечная гипотония, сухожильная гипорефлексия, бульбарный синдром, хронический аспирационный синдром с развитием аспирационной пневмонии и ателектаза, преимущественно верхних долей легких. Диагноз был подтвержден в лаборатории НБО МГЦ РАМН биохимическим и молекулярно-генетическим методом (см. табл. 3 и 4). Обнаруженные мутации c.1151delC и p.Glu888Ter ассоциированы с тяжелой формой заболевания. Одна из них приводит к сдвигу рамки считывания, вторая — является нонсенс-мутацией и приводит к образованию преждевременного стоп-кодона.

Третий клинический случай также демонстрирует сложность диагностики данного заболевания, так как клинические симптомы БП первоначально скрывались под маской перинатального поражения нервной системы. Пациентка развивалась с задержкой двигательного развития, получала курсами реабилитационную терапию с положительным эффектом от проводимого лечения. В возрасте 1 года при обследовании в поликлинике по месту жительства была выявлена гепатомегалия, которая стала причиной дальнейшего обследования больной. Педиатрами и родителями не было заострено внимание на симптоме макроглоссии, которая имела место у ребенка с рождения.

В лаборатории НБО МГНЦ РАМН впервые обратили внимание на сочетание характерных клинических симптомов и лабораторных изменений в виде повышения показателей печеночных трансаминаз,

ЛДГ и КФК. Пациентка была осмотрена кардиологом и неврологом, выявившими специфические изменения со стороны сердца и миопатический синдром умеренной степени выраженности. Заподозрена БП, которая была подтверждена биохимическими и молекулярно-генетическими методами. Таким образом, анализируя анамнестические данные, с уверенностью можно сказать, что у данной больной практически с рождения имели место типичные симптомы БП, характерные для младенческой формы заболевания (см. табл. 1–4).

Мутации, выявленные у 3-й пациентки — p.Arg594Cys и p.Pro361Leu, относятся к миссенс-мутациям и, по данным литературы, ассоциированы с более легкими фенотипами. Вероятно, фермент сохраняет небольшую остаточную активность.

Первые результаты специфического лечения, проводимого в течение года данному ребенку, показали значительное улучшение в психомоторном развитии в виде улучшения мышечного тонуса, увеличения двигательной активности, появления речевой продукции. Однако биохимические показатели существенных изменений не претерпели, что, возможно, связано с еще непродолжительным курсом терапии. Показано дальнейшее динамическое наблюдение за пациенткой.

#### Заключение

Диагностика НБО сопряжена с определенными трудностями. Прежде всего, выраженный клинический полиморфизм и многообразие (более 600 нозологических форм) затрудняют распознавание многих НБО на клиническом уровне, а низкая частота встречаемости в популяции не позволяет врачу-педиатру накопить опыт для своевременной постановки диагноза. Другой немаловажный фактор — необходимость применения разнообразных методических подходов, диагностическая значимость которых неравнозначна. Выбор оптимального пути диагностики НБО возможен только при тесном взаимодействии врача-клинициста и специалиста по лабораторной диагностике.

Подводя итог проведенному клиническому разбору, отметим, что, несмотря на редкость такой патологии, как БП, можно выделить общие клинико-лабораторные симптомы, характерные для младенческой формы данного заболевания. К ним в первую очередь необходимо отнести симптомокомплекс «вялого ребенка», макроглоссию, респираторные проблемы, гепатомегалию, симптомы сердечной недостаточности, повышение мышечных ферментов АЛТ, АСТ, ЛДГ, КФК.

Болезнь Помпе требует проведения большого дифференциально-диагностического поиска, в ходе которого у пациента необходимо исключать заболевания из группы нейромышечных, митохондриальных и пероксисомных болезней, врожденный гипотиреоз и др. Таким образом, спектр фенотипических проявлений мутаций в гене *GAA* очень широк. В зависимости

от преобладающих симптомов больные могут попасть в поле зрения разных специалистов — неврологов, кардиологов, педиатров, гепатологов, генетиков. При этом каждый из них должен помнить обо всех клинических аспектах болезни, а также о том, что современные методы биохимической и ДНК-диагностики позволяют окончательно верифицировать правильный диагноз.

Прогноз младенческой формы БП неутешителен. Тем не менее с учетом появления ФЗТ данного заболе-

вания сегодня есть возможность не только приостановить прогрессирование болезни, но и получить обратное развитие ее отдельных клинических проявлений и улучшить качество жизни пациента. В связи с этим трудно переоценить значимость ранней диагностики БП, необходимой для своевременного назначения терапии. Для детей грудного возраста, имеющих, как правило, наиболее тяжелые варианты течения болезни, это вопрос жизни и смерти, поскольку времени для лечения после установления диагноза остается чрезвычайно мало.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бадалян Л.О., Таболин В.А., Вельтищев Ю.Е. Наследственные болезни у детей. М.: Медицина, 1971; с.109–114.
2. Котлукова Н.П. Инfantильная форма болезни Помпе — дифференциальный диагноз в инфекционной клинике. Сборник аннотированных докл. V Всерос. научн.-практ. конф. «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей». 2012. С.34–36.
3. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. М., 2005. 364 с.
4. Мазанкова Л.Н., Котлукова Н.П., Сорока С.Г. и др. Трудности диагностики болезни Помпе у детей грудного возраста. Педиатрия 2005;3:89–92.
5. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению. Практическое руководство. М.: Литера, 2011. 352 с.
6. Розенфельд Е.Л., Попова И.А. Гликогеновая болезнь. М.: Медицина, 1979; с.97–116.
7. Martiniuk F., Chen A., Mack A. 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.
8. Hirschhorn R., Reuser A.J.J. Glycogen storage disease type II: acid alpha-glucosidase (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; p. 3389–3420.
9. Kroos M.A., van Leenen D., Verbiest J. et al. Glycogen storage disease type II: identification of a dinucleotide deletion and a common missense mutation in the lysosomal alpha-glucosidase gene. Clin Gene 1998;5:379–82.
10. 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.
11. Hermans M.M., van Leenen D., Kroos M.A. et al. Twenty-two novel mutations in the lysosomal alpha-glucosidase gene (GAA) underscore the genotype-phenotype correlation in glycogen storage disease type II. Hum Mutat 2004;23:47–56.
12. Herzog A., Hartung R., Mengel E. et al. Genotype-phenotype correlations in Pompe disease. Clin Therap 2011;33(Suppl A):39.
13. Hoefsloot L.H., Hoogeveen-Westerveld M., Reuser A.J., Oostra B.A. Characterization of the human lysosomal alpha-glucosidase gene. Biochem J 1990;1:493–7.
14. Montalvo A.L., Bembí B., Donnarumma M. et al. Mutation profile of the GAA gene in 40 Italian patients with late onset glycogen storage disease type II. Hum Mutat 2006;27:999–1006.
15. Van der Kraan M., Kroos M. A., Jooos M. et al. Deletion of exon 18 is a frequent mutation in glycogen storage disease type II. Biochem Biophys Res Commun 1994;3:1535–41.
16. Rossi M., Parenti G., Della Gasa R. et al. Long-term enzyme replacement therapy for Pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase derived from Chinese Hamster Ovary cells. J Child Neurol 2007;22:565–73.