



## ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© Коллектив авторов, 2004

*Л.Н. Мазанкова, Н.П. Котлукова, С.Г. Сорока, М.В. Попова, Т.М. Букина,  
Е.Ю. Захарова, Е.Л. Жарова, В.Г. Солониченко, М.А. Куликова*

### ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ ПОМПЕ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

ДГБ № 9, РМАПО, РГМУ, ГКБ № 67, МГНЦ РАМН, Москва

Болезнь Помпе (БП) представляет собой наследственное заболевание, обусловленное мутациями в гене, кодирующем фермент  $\alpha$ -D-глюкозидазу (кислую мальтазу). Дефект этого фермента приводит к накоплению гликогена в лизосомах различных тканей, при этом наиболее серьезно повреждаются сердечные и скелетные мышцы [1, 2]. Ген, кодирующий кислую мальтазу (GAA), картирован на хромосоме 17q25 [3, 4].

БП относится к лизосомным болезням накопления (ЛБН). Кроме того, БП можно классифицировать и как нейро-мышечное заболевание, метаболическую миопатию и гликогеноз (БП является единственной патологией, при которой нарушение распада гликогена связано с дефектом функции лизосом), а инфантильная форма болезни также относится к кардиологической патологии в связи с выраженными изменениями сердца.

По тяжести и срокам манифестации клинических фенотипов различают инфантильные, ювенильные и взрослые формы.

Инфантильные формы манифестируют в первые месяцы жизни выраженной гипотонией, кардиомегалией, обусловленной развитием вторичной гипертрофической кардиомиопатии, умеренной макроглоссией, быстро прогрессирующей мышечной слабостью и менее выраженной гепатомегалией. Несмотря на мышечную слабость, мышцы на ощупь твердые и даже гипертрофичные. Часто выражены трудности вскармливания и расстройства дыхания, обусловленные слабостью дыхательной мускулатуры. Имеет место прогрессирующая сердечно-легочная недостаточность. При некоторых формах слабость скелетных мышц существенно более выражена, чем слабость сердечной мышцы. В крови повышается уровень КФК, ЛДГ вследствие фрагментации миофибрилл, а на ЭКГ отмечается укорочение интервала PQ, так как гликоген стимулирует процессы проводимости. Ювенильные формы или «мышечный вариант» характеризуются более поздней манифестацией (детский или юношеский возраст), более мягким течением и преимущественным поражением скелетной мускулатуры. Гепатомегалия встречается гораздо реже, в единичных случаях — макроглоссия и кардиомегалия. Взрослые формы характеризуются манифестацией в возрасте 20—50 лет, медлен-

но прогрессирующей проксимальной миопатией или симптомами дыхательной недостаточности при отсутствии кардиомегалии. Тип наследования аутосомно-рецессивный.

В зависимости от страны и этнической принадлежности частота этого заболевания варьирует от 1 : 14 000 до 1 : 300 000 [5]. 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. Суммарная частота всех форм БП оценивается как 1 : 40 000 [6]. Частота встречаемости БП в России неизвестна.

На ранних стадиях развития болезни в первые месяцы жизни больных дифференциальный алгоритм проводят с заболеваниями ЦНС, миопатиями, кардиомиопатиями и др. Диагноз гликогеноза может быть верифицирован прижизненно на основании патогномичного симптомокомплекса и своевременного медико-генетического обследования.

Большие сложности в биохимической диагностике БП связаны с присутствием нескольких различных мальтаз в лейкоцитах периферической крови. Поэтому в качестве биологического материала предпочтительнее использовать культуру кожных фибробластов (ККФ), биоптат мышц или печени. Более дорогостоящим, но и эффективным подходом является выявление мутаций в гене кислой мальтазы молекулярно-генетическими методами.

Открытие клеточных поверхностных рецепторов, которые участвуют в транспортировке лизосомных ферментов в ткани-«мишени», сделало возможной при некоторых видах лизосомных болезней накопления (ЛБН) фермент-заместительную терапию (ФЗТ). Такая терапия в настоящее время доступна при болезнях 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. В последнее время было проведено три открытых клинических исследования, в которых участвовали 15 детей грудного возраста с классической инфантильной формой БП. Эти исследования показали, что ФЗТ приводит к



уменьшению размеров сердца, улучшает функцию сердечной и скелетных мышц и продлевает жизнь ребенку.

Ниже приводим собственное наблюдение БП.

Ребенок (пробанд) Миша С., 5 мес., от родителей 28 лет.

Наследственность: у матери хронический тонзиллит, миопия, вегето-сосудистая дистония; у отца частые обструктивные бронхиты, бронхиальная астма, гипертрофия миокарда левого желудочка; у тети пробанда по отцовской линии бронхиальная астма; у деда и бабушки пробанда по материнской линии сахарный диабет.

Ребенок от I беременности, протекавшей с анемией и нефропатией в I и II триместре. Многоводие. Роды срочные, быстрые (10 ч). Безводный промежуток 5 ч. Родился массой тела 3480 г, длиной 54 см, окружность головы 36 см, окружность груди 36 см, с тугим однократным обвитием пуповины вокруг шеи. Закричал после отсасывания слизи, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Состояние при рождении средней тяжести за счет неврологической симптоматики в виде синдрома угнетения ЦНС с элементами возбуждения, общего отека мозга. На 6-е сутки жизни ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных ДГКБ им. Святого Владимира, затем в возрасте 2 недель — в отделение патологии новорожденных Перинатального кардиологического центра ГКБ № 67 в связи с брадикардией.

Состояние ребенка при поступлении было тяжелым за счет неврологической симптоматики в виде резкого снижения 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). Кожные покровы субиктеричны. Дыхание поверхностное, хрипы в легких не выслушивались. Умеренная макроглоссия. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечались расширение границ относительной сердечной тупости в обе стороны, приглушение тонов сердца, брадикардия 80—100 ударов в мин, систолический шум слабой интенсивности с р. тах. в IV межреберье слева от грудины. Печень выступала из-под края реберной дуги по среднеключичной линии на 2 см, край — умеренной плотности. Селезенка не пальпировалась.

Учитывая синдром мышечной гипотонии, брадикардию, макроглоссию, субиктеричный оттенок кожных покровов, проведена оценка тиреоидного статуса (ТТГ, Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub> в сыворотке крови). Нормальные показатели уровня тиреоидных гормонов позволили исключить врожденный гипотиреоз.

Проведенное базисное кардиологическое обследование (ЭКГ, рентгенография грудной клетки, цветная доплер ЭХОКГ) позволили выявить у ребенка функционирующее овальное окно с лево-правым шунтированием (что и было причиной небольшого систолического шума), а также гипертрофию миокарда левого желудочка без обструкции выводного отдела левого желудочка. Толщина миокарда левого желудочка (ТМ ЗСЛЖ) составила 9 мм (норма 3—4 мм).

Показатели нейросонографии (НСГ) 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 НСГ. Имел место эпизод фебрильных судорог. Сохраняющийся синдром выраженной мышечной гипотонии с прогрессированием гидроцефального синдро-

ма потребовали проведения дальнейшего обследования (в первую очередь, исключения детского церебрального паралича) и лечения ребенка в условиях неврологического стационара (ДПНБ № 18), где он находился в течение одного месяца.

В возрасте 2 месяцев мальчик госпитализируется в грудное отделение ПКЦ ГКБ № 67 в состоянии близком к тяжелому с проявлениями гидроцефального синдрома (окружность головы 39,5 см), выраженной мышечной гипотонии (голову не держит), умеренной макроглоссии и бронхита с бронхообструктивным синдромом. При осмотре было обращено внимание на уплотнение и некоторое увеличение объема икроножных мышц. Сохранились симптомы кардиомегалии (КТИ 57 %) и гепатомегалии. Результаты повторной доплер ЭХОКГ позволили отметить сохраняющуюся гипертрофию обоих желудочков (больше левого), а также межжелудочковой перегородки без препятствия кровотоку со снижением как систолической, так и диастолической функции. Толщина миокарда правого желудочка (ТМПЖ) составила 6,4 мм, межжелудочковой перегородки — 9 мм, ТМ ЗСЛЖ — 13,8 мм. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ по Teiholz) составила 60%. В биохимическом анализе крови отсутствовали признаки остротекущего воспаления, но было выявлено повышение уровня трансаминаз (АЛТ 101,8 ед/л, АСТ 197,2 ед/л), ЛДГ (1297 ед/л), КФК (554 ед/л). Уровень глюкозы составил 5,3 ммоль/л. В дальнейшем у ребенка постоянно отмечалась гиперферментемия на фоне нормогликемии. Показатель PQ на ЭКГ был в пределах нормы, составляя 0,12 с.

Учитывая данные клиники (затяжное течение бронхита на фоне диффузной мышечной гипотонии, макроглоссия, уплотнение икроножных мышц, симметричная необструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, гиперферментемия в сыворотке крови с повышением содержания АЛТ в 2 раза, АСТ в 5 раз, ЛДГ в 3—4 раза, КФК в 3 раза, щелочной фосфатазы в 3 раза), у ребенка была заподозрена патология из группы нервно-мышечных заболеваний (врожденные митохондриальные миопатии или врожденные мышечные дистрофии). Похожую симптоматику имеет генетический синдром Кохера — Дебре — Семилейнена, который был исключен по причине нормальных показателей тиреоидного статуса. Ребенку было показано проведение электромиографии (ЭМГ).

В течение последующего месяца мальчик дважды находился на стационарном лечении в ДГБ № 9 и ДКБ № 1 с ОРВИ, острым бронхиолитом, пневмонией, осложненной ателектазом нижней доли левого легкого и клиникой сердечно-легочной недостаточности. Помимо лечения инфекционной патологии у мальчика были исключены внутриутробные инфекции, определен уровень лактата (1,8 ммоль/л) и пирувата (0,11 ммоль/л), проведено кариотипирование (46 XY). В результате выполненной ЭМГ исключена патология мотонейронов (спинальные амиотрофии) и зафиксированы диффузные изменения первично-мышечного характера. Тем не менее нормальное соотношение лактата и пирувата позволило отвергнуть диагноз митохондриальной патологии и митохондриальных врожденных миопатий.

В дальнейшем состояние ребенка продолжало ухудшаться. В возрасте 5 мес (рис. 1) он практически не держал голову, не переворачивался. Сохранились мышечная слабость, макроглоссия, плотность икроножных мышц, кардиомегалия, сердечный «горб», одышка, рассеянная крепитация в легких. Исследование активности

$\alpha$ -глюкозидазы, проведенное в лаборатории наследственных болезней обмена веществ НБО в МГНЦ РАМН\*, выявило умеренное (на 30%) снижение активности данного фермента, что позволило заподозрить у мальчика гликогеноз 2-го типа (болезнь Помпе). Требовалось проведение ДНК-диагностики, но в связи с очередным ухудшением состояния (лихорадка, нарастание одышки, интоксикации) в возрасте 5 мес 10 дней мальчик вновь госпитализирован в ДГБ № 9 в отделение реанимации. Тяжесть состояния была обусловлена сердечно-легочной недостаточностью, инфекционным токсикозом, микроциркуляторными, метаболическими и электролитными нарушениями. Несмотря на проводимую комплексную интенсивную терапию, состояние ребенка прогрессивно ухудшалось, развился ДВС-синдром, и при нарастающих симптомах сердечно-легочной недостаточности ребенок умер.

При патологоанатомическом исследовании обнаружены следующие изменения. Труп мальчика пониженного питания с бледными суховатыми кожными покровами, выраженным акроцианозом. Язык увеличен в размерах, не помещается в ротовой полости. В области грудины и ребер определяется «сердечный горб». Сердце шаровидной формы, резко увеличено в размерах (масса сердца 180 г при норме 36 г). Миокард значительно утолщен, плотный, белесовато-серый. Полости желудочков уменьшены в размерах. Печень увеличена в 2 раза по сравнению с возрастной нормой, ткань печени темно-красная, плотно-эластичная. Мозг резиноподобной консистенции, хорошо сохраняет форму на столе. На миндалинах мозжечка определяется борозда вклинения в большое затылочное отверстие. В остальных органах выражены дистрофические изменения и расстройства кровообращения.

При гистологическом исследовании сердца (рис. 2) кардиомиоциты резко увеличены в размерах, «растительного» вида. Центральную часть клетки занимает массивная вакуоль, которая при окраске реактивом Шиффа дает ярко-малиновое окрашивание. В ткани печени гепатоциты резко увеличены в размерах, с крупными вакуолями, цитоплазматические включения дают положительную реакцию на гликоген, аналогичную таковой в кардиомиоцитах; в части полей зрения определяются многочисленные скопления тонкостенных лимфангиэктазов (рис. 3). В поперечнополосатых и гладких мышцах различных органов и тканей миоциты резко увеличены в размерах, с пенистой цитоплазмой, при окраске на гликоген — ярко-малиновые цитоплазматические включения (рис. 4 и 5). В почках признаки накопления не выражены. В веществе головного мозга выражены явления отека и набухания.

Патологоанатомический диагноз: основное заболевание тезауризмоз (гликогеноз): кардиомегалия (масса сердца 180 г при норме 36 г), макроглоссия, гепатомегалия за счет отложения: гликогена в цитоплазме кардиомиоцитов, гепатоцитов, мышцах языка, пищевода, желудка, диафрагмы; осложнения: застойное венозное полнокро-

вие внутренних органов, множественные мелкоочаговые кровоизлияния в легкие; острое набухание вещества головного мозга с вклинением миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие; сопутствующее заболевание: лимфангиома печени.

Заключение о причине смерти: смерть ребенка, страдающего генерализованным гликогенозом с тяжелым поражением сердца, наступила в результате острого набухания вещества головного мозга гипоксического генеза, обусловленного сердечной недостаточностью. Вариант гликогеноза с большой степенью вероятности относится к 2-му типу (болезнь Помпе).

Родители ребенка обследованы в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра РАМН.

Результаты ДНК-диагностики представлены в таблице.

Таблица

#### Результаты ДНК-диагностики родителей ребенка

Родители	Мутация insG637	Мутация insG309R
Отец	—/—	+/—
Мать	+/—	—/—

Проведен анализ 6 экзонов гена  $\alpha$ -глюкозидазы у родителей. Выявлены мутации, характерные для БП. Установлено, что родители являются гетерозиготными носителями гена. При планировании семьей следующей беременности возможно и целесообразно проведение дородовой ДНК-диагностики.

На этапе биохимической диагностики было выявлено, что остаточная активность фермента составляет 30% от нормы. Несмотря на то что этот показатель является достаточно высоким для инфантильной формы БП, было принято решение о продолжении диагностики молекулярно-генетическими методами, так как клиническая картина заболевания полностью соответствовала диагнозу БП, а мышечная ткань или ККФ для ферментной диагностики были недоступны. При проведении молекулярно-генетической диагностики обнаружено, что пациент является компаунд-гетерозиготой по мутациям G309R и insG637-639. Точно указать положение инсерции затруднительно, так как эта мутация произошла на G-богатом участке. Мутация G309R описана ранее и ассоциирована с тяжелой формой БП. Мутация insG637-639 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.

\* В лаборатории НБО ГУ МГНЦ РАМН с помощью различных современных методов исследования (биохимические — определение активности ферментов, определение различных метаболитов; молекулярно-генетические — прямая и косвенная ДНК-диагностика; аналитические — газовая и высокоэффективная жидкостная хроматография, тандемная масс-спектрометрия) проводится диагностика следующих групп НБО: лизосомные болезни накопления, пероксисомные заболевания, митохондриальные болезни, органические ацидурии, аминокислотопатии, дефекты обмена галактозы и фруктозы, гликогенозы, нарушения обмена холестерина, дефекты митохондриального  $\beta$ -окисления, в том числе редких НБО — недостаточность биотинидазы, глутаровая ацидурия тип 1, болезнь Менкеса, аутоиммунный полигландулярный синдром, недостаточность  $\alpha_1$ -антитрипсина, болезнь Лафора, гликогенозы 0 типа и XI типа. Адрес: 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1; тел. (095) 324 2004; e-mail: labnbo@medgen.ru; www.labnbo.narod.ru.

Диагностика НБО сопряжена с определенными трудностями. Прежде всего, выраженный клинический полиморфизм и многообразие (более 600 нозологических форм) затрудняет распознавание многих НБО на клиническом уровне, а низкая частота встречаемости в популяции не позволяет врачу-педиатру накопить личный опыт для своевременной постановки диагноза. Другой немаловажный фактор — это 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. На наш взгляд, описание этого случая является прекрасным тому подтверждением.

Целью демонстрации явилось ознакомление врачей с редким, но прогрессирующим тяжелым заболеванием из группы ЛБН — БП (гликогеноз 2-го типа). В ходе проведения дифференциальной диагностики постепенно исключались такие заболевания, как гипотиреоз, синд-

ром Кохера — Дебре — Семилейнена, врожденные митохондриальные миопатии, болезнь Верднига — Гоффмана, внутриутробные инфекции, врожденные мышечные дистрофии. Следует отметить, что с последними состояниями дифференциальный диагноз наиболее труден, поскольку, как было уже сказано выше, БП с полным основанием считается и нервно-мышечной патологией. Настоячивость специалистов различного профиля, занимающихся обследованием и лечением данного ребенка, позволила прижизненно поставить правильный диагноз, который был подтвержден в результате гистологического исследования. Сегодня исход заболевания, к сожалению, фатален.

Тем не менее, 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.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бадалян Л.О., Таболин В.А., Вельтищев Ю.Е. Наследственные болезни у детей. — М., 1971. — С. 109 — 114.
2. Розенфельд Е.Л., Попова И.А. Гликогеновая болезнь. — М., 1979. — С. 97 — 116.
3. Kuo W.L., Hirschhorn R., Huie M.L., Hirschhorn K. // Hum. Genet. — 1996. — Vol. 97. — P. 404 — 406.
4. Kroos M.A., van Leenen D., Verbiest J. et al. // Clin. Genet. — 1998. — Vol. 53, № 5. — P. 379 — 382.
5. Hirschhorn R., Reuser A.J.J. // The metabolic and molecular bases of inherited disease. / Eds. C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly et al. — NY, 2001. — P. 3389 — 3420.
6. Martiniuk F., Chen A., Mack A. // Am. J. Med. Genet. — 1998. — Vol. 79. — P. 69 — 72.

© Коллектив авторов, 2004

К.И. Пшеничная, Т.А. Мельникова, П.Г. Омарова,  
Л.Г. Бекмаматова, В.Ю. Чистякова

### ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ КРОВИ У РЕБЕНКА С ТЯЖЕЛЫМ ДЕФИЦИТОМ ЖЕЛЕЗА

Кафедра педиатрии с курсами перинатологии и эндокринологии СПб. ГПМА,  
Консультативно-диагностический центр для детей, С.-Петербург

Проблема железодефицитных анемий (ЖДА) у детей не утратила своей актуальности, несмотря на большое число проведенных научных исследований и клинических наблюдений. Этому способствует не только сохраняющаяся высокая частота железодефицитных состояний (ЖДС), особенно в активно растущем организме, расширение диагностических возможностей, но и возрастающий объем информации о вторичных нарушениях, обусловленных этим дефицитом [1—6]. В настоящее время не вызывает дискуссий факт наличия повреждений эпителиальных покровов, обусловленных сидеропенией. К числу таких повреждений следует относить и описанные многими исследователями микроэрозии слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [7—10]. Возникающие в структуре сидеропенической энтеропатии микрокровопотери, диapedезные кровоизлияния и нарушения процессов всасывания замыкают порочный круг, еще более усугубляя дефицит железа в организме [11]. Вследствие этого можно ожидать недостаточную эффективность при использовании пероральных

препаратов железа, в том числе и препаратов трехвалентного железа (феррумлек, мальтофер, ферлатум), а также появления биохимических маркеров повреждения целостности кишечного эпителия. Известно, что высокий показатель щелочной фосфатазы (ЩФ) крови может сопровождать патологические изменения различных органов, в том числе и повреждения кишечной стенки [12—14]. В период с марта по ноябрь 2004 г. в консультативно-диагностическом центре для детей (КДЦД) Санкт-Петербурга было проведено клиническое наблюдение, сопровождающееся подобными нарушениями.

Девочка Ю. в возрасте 2 года 3 мес была направлена к специалистам центра — гастроэнтерологу, гематологу для уточнения причины отсутствия эффекта от лечения препаратом феррумлек в сиропе в течение 5 недель.

Из анамнеза жизни известно, что девочка родилась от III беременности. I беременность у матери закончилась выкидышем, II — медицинским абортom. Настоящая беременность протекала на фоне анемии в первой полови-