Болезнь Помпе с поздним началом – клиническое наблюдение случая с выраженными респираторными нарушениями

С.А. Клюшников, Е.Ю. Федотова, Л.И. Волкова

В статье освещены современные аспекты патогенеза, диагностики и патогенетической терапии орфанного заболевания – болезни Помпе, относящейся к лизосомным болезням накопления. Представлен краткий обзор литературы по этой форме лизосомной патологии с учетом новейших результатов молекулярно-генетических и биохимических исследований. Более подробно рассмотрены клинические проявления болезни Помпе с поздним началом, особо выделены респираторные нарушения, возникающие при этой форме заболевания. Представлено собственное клиническое наблюдение болезни Помпе с поздним началом и выраженными дыхательными нарушениями у мужчины 41 года. Констатируется необходимость как можно более раннего назначения патогенетической ферментозаместительной терапии с целью стабилизации клинического состояния пациентов и предупреждения развития витальных нарушений.

Ключевые слова: лизосомные болезни накопления, болезнь Помпе, поясно-конечностная миодистрофия, мутации, респираторные нарушения, энзимодиагностика, тандемная масс-спектрометрия, неинвазивная искусственная вентиляция легких, ферментозаместительная терапия, алглюкозидаза альфа.

Болезнь Помпе (БП; OMIM #232300), известная также как гликогеноз II типа, является моногенным аутосомно-рецессивным заболеванием с неуклонно прогрессирующим течением, которое развивается вследствие дефицита лизосомального фермента кислой α-1,4-глюкозидазы (кислой мальтазы). В норме этот фермент расщепляет α-1,4- и α-1,6-гликозидные связи в молекулах гликогена, обеспечивая высвобождение свободной глюкозы. Дефицит фермента приводит к избыточному депонированию гликогена в клетках различных органов и тканей с преимущественным вовлечением скелетных мышц, миокарда, мышечных слоев прямой кишки и мочевого пузыря, гладкомышечных клеток сосудов, печени, нервной системы. Голландский патолог J.C. Pompe был первым ученым, описавшим в 1932 г. в статье “Over idiopathische hypertrophie van het hart” (“Об идиопатической гипертрофии сердца”) случай патолого-анатомического исследования тела 7-месячной девочки, у которой при жизни наряду с сердечной недостаточностью отмечалась мышечная слабость [1]. Им была обнаружена гипертрофическая кардиомиопатия и массивная вакуолизация практически всех тканей, особенно скелетных мышц и миокарда, причем вакуоли содержали гликоген с нормальной структурой, что позволило ученому сделать ключевой вывод о взаимосвязи фенотипа заболевания и имевшейся вакуолизации органов и тканей. В том же 1932 г. появились другие сходные клинические наблюдения [2, 3]. В 1954 г. заболевание было классифицировано как болезнь накопления гликогена II типа, что отражало аномалию метаболизма гликогена [4]. Однако детали патогенеза заболевания еще несколько лет оставались неясными. Взаимосвязь между фенотипом БП и лизосомным энзимным дефектом была установлена лишь в 1963 г. бельгийским биохимиком H.-G. Hers, открывшим фермент кислую мальтазу, ответственный за кислый гидролиз гликогена с отщеплением глюкозы, и впервые установившим, что у пациентов с БП активность этого фермента резко снижена или практически отсутствует [5]. Примечателен тот факт, что ранее H.-G. Hers работал в лаборатории Ch. de Duve, открывшего в 1955 г. новый класс внутриклеточных органелл – лизосомы. H.-G. Hers установил локализацию кислой мальтазы в лизосомах и доказал, что этот энзим является единственным лизосомальным ферментом, ответственным за расщепление гликогена. Таким образом, была сформулирована концепция лизосомных болезней накопления, что послужило основанием для широкого изучения пула лизосомальных энзимов и выявления новых болезней накопления, которых в настоящее время насчитывается более 50 нозологий. Хронологически БП стала первым описанным заболеванием, принадлежащим к группе лизосомных болезней накопления. В настоящее время согласно Международной

Сергей Анатольевич Клюшников – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. 5-го неврологического отделения ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

Екатерина Юрьевна Федотова – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., и.о. зав. 5-м неврологическим отделением ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

Лариса Ивановна Волкова – докт. мед. наук, зав. кафедрой нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО “Уральский государственный медицинский университет” МЗ РФ, науч. рук. неврологической клиники ГБУЗ СО “Свердловская областная клиническая больница № 1”, Екатеринбург.

Контактная информация: Клюшников Сергей Анатольевич, sergeklyush@gmail.com

классификации болезней 10-го пересмотра БП относится к классу IV (болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ), код E74.0 (болезни накопления гликогена).

Болезнь Помпе может развиваться в любом возрасте и характеризуется широким спектром клинических проявлений и степеней тяжести. В настоящее время в зависимости от возраста дебюта симптомов БП выделяют инфантильную форму заболевания – с дебютом на 1-м году жизни и БП с поздним началом (БППН) – с дебютом после 1-го года жизни [6–8]. Фенотип заболевания, возраст дебюта и темп прогрессирования коррелируют в основном с характеристиками генного дефекта и остаточной активностью фермента. Молекулярно-генетический дефект при БП и детали патогенеза заболевания были описаны в конце XX века, когда разными группами исследователей был идентифицирован ген *GAA*, мутации в котором вызывают развитие патологии. Этот ген локализуется на 17-й хромосоме (локус 17q25.3) и состоит из 20 экзонов, кодирующих синтез фермента кислой α-1,4-глюкозидазы (кислой мальтазы), состоящего из 952 аминокислотных остатков [9–12]. В настоящее время известно свыше 300 мутаций, среди которых преобладают патогенные, и большое количество полиморфизмов гена *GAA*. Большинство мутаций являются уникальными и встречаются в отдельных семьях. Существуют и так называемые “мажорные” мутации, распространенные в более крупных популяциях (например, сплайсинговая мутация c.-32-13T>G (IVS1) у европеоидов, мутация c.del525T в Нидерландах, мутация c.1935C>A (p.Asp645Glu) у пациентов с острова Тайвань) [13–15]. Наиболее частая мутация c.2560C>T (p.Arg854Ter) у афро-американцев рассматривается как ассоциированная с выходцами из Центральной и Северной Африки, мигрировавшими в США во времена рабовладения [16]. В настоящее время частота встречаемости БП в мире в среднем оценивается как 1 : 40 000. Однако точная оценка распространенности БП, как и любого другого орфанного заболевания, затруднительна. При анализе данных эпидемиологических исследований различных популяций отмечаются сильные колебания частоты болезни – от 1 : 40 000 до 1 : 300 000 [17]. Инфантильная форма заболевания, у младенцев до 1 года, наиболее часто встречается среди афро-американской популяции США, в Южном Китае и на острове Тайвань, в Австрии, в то же время БППН имеет повышенную частоту встречаемости в Нидерландах (до 1 : 57 000).

Лабораторная диагностика БП основана на современных представлениях об этиопатогенезе заболевания. “Золотым стандартом” биохимической диагностики является определение активности фермента α-1,4-глюкозидазы в пятнах высушенной крови (метод “сухого пятна крови”) при помощи тандемной масс-спектрометрии (ТМС). При трудностях интерпретации результатов ТМС в пятнах крови в качестве субстратов для диагностики может быть использован мышечный биоптат или клетки культуры кожных фибробластов. Молекулярно-генетический анализ всех 20 экзонов гена *GAA* методом прямого секвенирования доступен в специализированных лабораториях и применяется в качестве дополнительного метода исследования при сложностях интерпретации данных энзимодиагностики, а также при проведении дородовой (пренатальной и предымплантационной) ДНК-диагностики.

Следует особо подчеркнуть актуальность выявления новых случаев БП в популяции в связи с возможностью проведения патогенетического лечения с помощью пожизненной ферментозаместительной терапии (ФЗТ), способной кардинально улучшить качество жизни больных БП, стабилизировать клиническое состояние, замедлить прогрессирование заболевания и существенно увеличить продолжительность жизни пациентов. Единственным препаратом, зарегистрированным для патогенетического лечения БП, является рекомбинантный аналог кислой α-1,4-глюкозидазы человека – алглюкозидаза альфа, зарегистрированная в России под наименованием Майозайм. Препарат синтезируется из клеточной линии, полученной из яичников китайских хомячков. Алглюкозидаза альфа применяется для лечения всех форм БП, выпускается в лиофилизированном виде во флаконах, разводится непосредственно перед применением, вводится внутривенно капельно в дозе 20 мг/кг массы тела пациента 1 раз в 2 нед. Препарат обычно хорошо переносится и обладает минимумом побочных эффектов. Разработка ФЗТ при БП стала яркой иллюстрацией выдающихся достижений биотехнологий на рубеже XX–XXI веков.

Наиболее тяжелая форма БП, с полиорганными и полисистемными нарушениями, – инфантильная, с дебютом клинических проявлений в первые месяцы жизни. Эта форма заболевания характеризуется распространенной мышечной слабостью, диффузной мышечной гипотонией (floppy baby – синдром вялого ребенка), гипертрофической кардиомиопатией, в ряде случаев легко выявляемой при помощи обычной рентгеноскопии органов грудной клетки. Слабость дыхательных мышц и сердечная недостаточность вследствие кардиомиопатии способствуют развитию дыхательной недостаточности и респираторных инфекций. Типичными проявлениями инфантильной формы БП служат также макроглоссия, нерезко выраженная гепатомегалия, дисфагия и нарушение грудного вскармливания, задержка моторного развития. Подавляющее большинство больных младенцев не доживают до 1 года и погибают вследствие легочно-сердечной недостаточности. Эта форма заболевания соответствует классическому описанию J.C. Pompe и развивается при полном или почти полном отсутствии активности кислой α-1,4-глюкозидазы (активность <1%). К сожалению, в некоторых случаях при инфантильной форме заболевания ФЗТ является недостаточно эффективной и сопряжена с развитием иммунного ответа на введение

Рис. 1. Явления кахексии у пациентки с БППН.

белкового препарата. Тем не менее применение ФЗТ при этой форме БП в целом уменьшает риск смерти на 99%, снижает необходимость в инвазивной вентиляции легких на 92%, вызывает обратное развитие кардиомиопатии [18].

Все манифестации БП с дебютом заболевания после 1-го года жизни (вплоть до 3–6-го десятилетия жизни), ранее подразделяемые на детские, юношеские и взрослые формы, в настоящее время определяют как БППН, при которой активность кислой мальтазы может колебаться и достигать 30% от нижней границы возрастной нормы. Для БППН нехарактерна полиорганность патологии, как это имеет место при инфантильной форме; при более позднем дебюте заболевания отмечается более доброкачественное течение, во многом соответствующее фенотипу поясно-конечностной мышечной дистрофии, что служит причиной диагностических ошибок. Ранние симптомы представлены появлением слабости и повышенной утомляемости длинных мышц спины (параспинальной мускулатуры), слабости в проксимальных отделах ног, боли в мышцах спины и конечностей, снижением толерантности к привычным физическим нагрузкам. По мере прогрессирования заболевания возникают трудности при подъеме по лестнице, вставании из положения “на корточках”, присоединяется одышка при привычной физической нагрузке. Со временем походка пациента всё более соответствует типичной “утиной” походке, характерной для поясно-конечностных миодистрофий, развивающейся вследствие слабости проксимальных мышц ног и тазового пояса – нога отрывается от пола за счет наклона туловища, при этом поворот таза способствует движению ноги вперед, больной ходит переваливаясь. Формируется заметный гиперлордоз поясничного отдела позвоночника. Вставание с кровати из положения лежа на спине пациент осуществляет с использованием “миопатических” приемов самопомощи, например “лестничным” способом Говерса – путем последовательного поворота на живот, вставания на четвереньки, разгибания ног в коленных суставах, удерживаясь руками за голени, и последующего выпрямления туловища с упором руками в бедра. Отдельные мышцы и целые мышечные группы пояса верхних и нижних конечностей атрофируются и замещаются жировой тканью, пациенты существенно худеют, при длительном течении заболевания выглядят кахексичными (рис. 1). Нередко существенно страдает оромандибулярная мускулатура и другие мимические мышцы, а также мышцы глотки и гортани, что создает трудности при пережевывании пищи, глотании, попытке полностью вывести из полости рта язык, посвистеть и т.д. Для БППН характерно развитие слабости дыхательной мускулатуры и нарушений функции внешнего дыхания, что выявляется на ранних стадиях только при проведении функциональной диагностики (спирографии). Симптомы сердечной недостаточности при БППН встречаются значительно реже, чем при инфантильной форме заболевания. Характерной является склонность к развитию инфекций верхних и нижних дыхательных путей. Пациенты с БППН на фоне проводимой ФЗТ могут доживать до преклонного возраста с хорошими показателями качества жизни, при этом на фоне непрерывной терапии нарастает мышечная сила, двигательная активность, стабилизируется функция внешнего дыхания [19]. Без лечения заболевание неуклонно прогрессирует, смерть обычно наступает при явлениях дыхательной недостаточности.

Как уже отмечено выше, респираторная недостаточность служит одним из характерных клинических проявлений БППН, причем дисфункция дыхательной мускулатуры может проявляться раньше клинически выраженной слабости мышц тазового и плечевого пояса. Во время бодрствования дыхательная недостаточность у пациента проявляется одышкой при физической нагрузке и в покое, при погружении под воду. По данным литературы, неинвазивная респираторная поддержка может требоваться примерно 1/3 пациентов до возникновения необходимости в использовании для передвижения кресла-коляски [20]. В первую очередь страдает функция диафрагмы, однако в развитии респираторной недостаточности также имеет значение поражение межреберных и абдоминальных мышц, вспомогательных дыхательных мышц (лестничных, большой и малой грудных, передней зубчатой). Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что дисфункция диафрагмы при БППН связана не только с “миопатическими” изменениями диафрагмальной мышцы, но и с аккумуляци-

ей гликогена в нейронах передних рогов шейного отдела спинного мозга и с поражением как диафрагмального нерва, так и нервно-мышечных синапсов [21, 22]. Этим объясняется ограниченный терапевтический эффект ФЗТ в отношении диафрагмальной дисфункции, так как элиминация гликогена на фоне терапии происходит только из пораженной мышечной ткани, не затрагивая нейроны. Однако при этом выявлено, что длительная ФЗТ несколько улучшает показатели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) у таких больных [19, 23]. В отсутствие лечения хроническая дыхательная недостаточность неуклонно нарастает (со среднегодовым снижением показателя ФЖЕЛ на 1,5%) более чем у 70% пациентов с БППН [24]. Кроме того, о наличии слабости дыхательной мускулатуры могут свидетельствовать симптомы нарушения легочной вентиляции во время ночного сна (апноэ и гипопноэ, ортопноэ, прерывистый сон, утренние головные боли, дневная сонливость), а также трудности при откашливании и симптомы нарушения естественного дренажа верхних дыхательных путей, связанные со снижением дыхательного давления во время вдоха и выдоха. Нарушение кашлевого толчка предрасполагает к развитию легочной аспирации, обструкции дыхательных путей слизью, инфекций верхних и нижних дыхательных путей.

Ниже приведено собственное клиническое наблюдение БППН с типичными нарушениями респираторной функции.

Клиническое наблюдение

Пациент С.Ш., 41 год, поступил в 5-е неврологическое отделение Научного центра неврологии с *жалобами* на слабость в руках и ногах, общую слабость, нарушение походки, трудности при вставании из положений сидя и лежа, боли в мышцах шеи и спины, одышку при ходьбе, в положении лежа, иногда поперхивание при глотании твердой пищи, поверхностный сон, дневную сонливость. Из *анамнеза настоящего заболевания* известно, что раннее развитие пациента протекало согласно возрастным нормам, успешно окончил школу, высшее учебное заведение. Первые симптомы заболевания появились в возрасте 27 лет – стал испытывать затруднения при беге, быстрой ходьбе, затруднение брюшного дыхания в положении лежа. Выраженность этих симптомов постепенно нарастала на протяжении последующих лет. С 35 лет возникла одышка при спокойной ходьбе на большие расстояния, через год походка стала переваливающейся (“утиной”), одышка существенно возросла. С 38 лет стали беспокоить дневная сонливость, утренняя “разбитость” после сна, ночные просыпания из-за нехватки воздуха. Через год появились отеки ног. К этому времени сформировался вялый проксимальный тетрапарез, стали отмечаться существенные трудности при вставании из положения “на корточках”. Периодически возникала необходимость в неинвазивной респираторной поддержке, с 2015 г. пациент начал пользоваться дыхательным аппаратом. К 40 годам одышка беспокоила даже при минимальной физической нагрузке, появилось ощущение тяжести в области сердца, темп обычной ходьбы значительно замедлился.

В 2014 г. пациент проходил стационарное обследование по месту жительства, было констатировано развитие легочной гипертензии с формированием легочного сердца на фоне хронической обструктивной болезни легких, впервые установлен диагноз “конечностно-поясная мышечная дистрофия Эрба”. При измерении сатурация кислорода была снижена до 50–70%, жизненная емкость легких (ЖЕЛ) в положении лежа снижалась до 34% от должной. При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (2015 г.) были выявлены фиброзные очаги в средней доле правого легкого, дисковидный ателектаз в базальных отделах нижней доли левого легкого, кардиомегалия, легочная гипертензия. При проведении эхокардиографии (2015 г.) отмечены увеличение и гипертрофия правого желудочка, увеличение обоих предсердий. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (2015 г.) наблюдались признаки умеренных диффузных изменений паренхимы печени и поджелудочной железы. В связи с симптоматическим эритроцитозом пациент был проконсультирован гематологом, рекомендован постоянный прием дезагрегантов. По причине усиления одышки в ноябре 2015 г. обследовался в сомнологической лаборатории по месту жительства, где в связи с “хронической гиперкапнической дыхательной недостаточностью, ночной и дневной гипоксемией” была рекомендована неинвазивная искусственная вентиляция легких (НИВЛ), которую пациент регулярно использует в ночные часы. В феврале 2016 г. был предположен диагноз БППН на основании наличия у пациента прогрессирующей поясно-конечностной миодистрофии, признаков поражения дыхательной мускулатуры, нарушения походки по типу “утиной”, признаков печеночной дисфункции. При проведении ферментодиагностики методом ТМС (11.03.2016 г., лаборатория молекулярной генетики и клеточной биологии Национального научно-практического центра здоровья детей) выявлено снижение активности кислой α-1,4-глюкозидазы до 0,96 мкМ/л/ч при норме >2,32 мкМ/л/ч. Наличие заболевания было подтверждено методом прямого секвенирования гена *GAA* (заключение от 15.03.2016 г., лаборатория молекулярной генетики и клеточной биологии Национального научно-практического центра здоровья детей), при котором выявлены патогенные мутации c.-32-13T>G и c.2238G>A в компаунд-гетерозиготном состоянии.

Пациент поступил в стационар Научного центра неврологии с целью дообследования и определения тактики дальнейшего ведения, включая назначение патогенетической ФЗТ.

Семейный анамнез: родители пациента здоровы, подобное заболевание в роду не наблюдалось.

Рис. 2. “Крыловидные” лопатки у пациента С.Ш.

Общее состояние при поступлении относительно удовлетворительное. Повышенного питания, отмечается кифоз грудного отдела позвоночника и лордоз поясничного отдела позвоночника. Кожные покровы бледной окраски, имеются распространенные псориатические высыпания на коже рук и ног. В положении лежа через 2–3 мин появляется акроцианоз и затем цианоз лица, шеи, верхней половины туловища. В легких жесткое дыхание, частота дыхательных движений 20 в 1 мин в положении сидя, в положении лежа возникает одышка до 30–35 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, частота сердечных сокращений 75 в 1 мин.

Неврологический статус: пациент в сознании, контактен, правильно ориентирован. Менингеальных знаков нет. Глазные щели, зрачки симметричны, отмечается легкий экзофтальм. Движения глазных яблок в полном объеме, нистагма нет. Мимические пробы выполняет удовлетворительно, слабости мимической мускулатуры не выявлено. Фонация не нарушена, легкая дисфагия. Выведение языка из полости рта – по средней линии. Проксимальный тетрапарез – снижение мышечной силы проксимально в руках до 4 баллов при сохранности силы в дистальных отделах (руки не поднимает выше горизонтального уровня, при этом наблюдается отстояние лопаток по типу “крыловидных” (рис. 2)), проксимальный парез в левой ноге до 4 баллов, в правой ноге до 3 баллов при сохранности силы в сгибателях/разгибателях стоп. Гипотрофия мышц плечевого пояса (дельтовидных, трапециевидных, надостных), легкая гипотрофия правой грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Легкая слабость мышц передней брюшной стенки. Пациент не может находиться в положении лежа более 5 мин из-за нарастания одышки и появления цианоза лица, шеи и верхней половины туловища. Диффузная мышечная гипотония. Сухожильные рефлексы в руках торпидны, коленные отсутствуют, вызывается ахиллов рефлекс справа. Патологических стопных и кистевых знаков нет. При вставании из положения “на корточках” помогает себе опорой руками о колени. Передвигается самостоятельно, походка изменена по типу “утиной”. Координаторных расстройств нет. Отмечается снижение болевой чувствительности по переднебоковой поверхности бедер. Когнитивных нарушений нет. Функции тазовых органов контролирует.

Данные дополнительных методов обследования. Общий анализ крови: повышение уровня гемоглобина до 166 г/л (норма 130–160 г/л); общий анализ мочи – без патологических изменений. Биохимический анализ крови: повышение уровня аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы до 135 и 75 ЕД/л соответственно (норма 0–35 ЕД/л), общей лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 629 ЕД/л (норма до 225 ЕД/л), общей креатинфосфокиназы (КФК) до 1166 ЕД/л (норма до 170 ЕД/л). Исследование кислотно-щелочного состояния и газового состава крови: повышение парциального давления углекислого газа до 49 мм рт. ст. (норма 35–45 мм рт. ст.), снижение парциального давления кислорода до 66 мм рт. ст. (норма 80–98 мм рт. ст.), сатурация 50–77% (норма 96–98%).

Компьютерная томография органов грудной клетки: очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено; сосудистое полнокровие легких, косвенные признаки легочной гипертензии и начальных явлений застоя; патологических образований в средостении не выявлено.

Эхокардиография: размеры полостей сердца в норме; небольшая концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка; зон нарушения локальной сократимости не выявлено; сократительная функция левого желудочка в норме; признаков легочной гипертензии не обнаружено.

Игольчатая электромиография: признаки генерализованной первично-мышечной патологии с умеренно выраженной текущей активностью процесса в проксимальных мышцах конечностей.

Исследование функции внешнего дыхания: ЖЕЛ 2,475 л (52,1% от должной).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) мышц бедер: в режиме Т1-ВИ (взвешенное изображение) отмечается симметричное (с обеих сторон) выраженное жировое замещение и уменьшение в размерах мышц медиальной группы обоих бедер.

Магнитно-резонансная томография мышц голеней: в режиме Т1-ВИ признаков жировой инволюции мышц не выявлено.

Магнитно-резонансная томография пояснично-крестцового отдела позвоночника: картина соответствует начальным признакам остеохондроза пояснично-крестцового отдела позвоночника; изменения мышц соответствуют проявлениям основного заболевания (нейромышечной патологии).

Консультация терапевта: гипертоническая болезнь II стадии, 3-й степени, риск 3; хроническое легочное сердце; дыхательная недостаточность II степени; псориаз.

Во время нахождения в стационаре пациенту проводилась терапия по назначениям терапевта (нифедипин, аце-

тилсалициловая кислота + магния гидроксид), пациент самостоятельно проводил НИВЛ (рис. 3) в положении лежа и во время сна по типу BiPAP (bilevel positive airway pressure – двухуровневое положительное давление в дыхательных путях). Проведен консилиум, было сделано заключение, что с целью предупреждения неизбежного развития жизнеугрожающих состояний – фатальных нарушений дыхания и глотания, а также дальнейшего нарастания физической инвалидизации пациенту по жизненным показаниям необходимо проведение ФЗТ.

Представленное клиническое наблюдение ярко иллюстрирует динамику развития основных клинических симптомов при БППН, включая дыхательные нарушения. Обращают на себя внимание достаточно поздний возраст дебюта заболевания (27 лет) и характерные сложности постановки клинического диагноза БП, связанные с неспецифичностью многих симптомов БП и фенотипическим сходством заболевания с более распространенными формами первично-мышечной патологии – поясно-конечностными миодистрофиями. Особенностью описанного случая явилось наличие выраженных дыхательных нарушений, потребовавших включения в схему ведения пациента НИВЛ по типу BiPAP. Подобный метод искусственной вентиляции легких широко применяется у пациентов, страдающих боковым амиотрофическим склерозом. По результатам анализа настоящего наблюдения можно выделить следующие “красные флажки” клинической и лабораторно-инструментальной диагностики БППН, позволяющие поставить правильный диагноз:

- прогрессирующая поясно-конечностная миодистрофия с преимущественным поражением параспинальных мышц и мышц проксимальных отделов конечностей, тазового и плечевого пояса. Характерна сохранность ахилловых и карпорадиальных рефлексов;
- ортопедические деформации позвоночника;
- дисфункция печени (умеренное повышение уровня трансаминаз, ЛДГ);
- умеренная гепатоспленомегалия (необлигатно);
- дыхательная недостаточность;
- нерезкое повышение уровня общей КФК (до 1,5–7 раз);
- МРТ мышц – визуализация миодистрофии, жирового перерождения мышц проксимальных отделов ног и тазового пояса;
- снижение активности кислой α-глюкозидазы в пятне высушенной крови по данным ТМС;
- ДНК-диагностика.

В представленном клиническом наблюдении дыхательные нарушения были основными жизнеугрожающими клиническими проявлениями БППН. Несомненно, максимально раннее назначение патогенетической ФЗТ в подобных случаях позволяет существенно улучшить общее состояние пациентов, повысить качество их жизни, предотвратить дальнейшее прогрессирование заболевания и развитие критических витальных осложнений, в том числе респираторных нарушений.

Рис. 3. Тот же пациент перед сеансом НИВЛ (проведение в положении лежа).

Список литературы

1. Pompe J.C. Over idiopatische hypertropie van het hart. Ned Tijdscr Geneeskd 1932; 76: 304.
2. Bischoff G. Zum klinischen Bild der Glykogen-Speicherungskrankheit (Glykogenose). Z Kinderheilkd 1932; 52(6): 722–726.
3. Putschar M. Uber angeborene Glykogenspeicherkrankheit des Herzens. Beitr Z Pathol Anat U Z Allg Pathol 1932; 90: 222–231.
4. Cori G.T. Enzymes and glycogen structure in glycogenosis. Osterr Z Kinderheilkd Kinderfuersorge 1954; 10(1–2): 38–42.
5. Hers H.-G. Alpha-glucosidase deficiency in generalized glycogen-storage disease (Pompe’s disease). Biochem J 1963; 86: 11–16.
6. Никитин С.С., Ковальчук М.О., Захарова Е.Ю., Цивилева В.В. Болезнь Помпе с поздним началом: первое клиническое описание в России. Нервно-мышечные болезни 2014; 1: 62–68.
7. Güngör D., Reuser A.J. How to describe the clinical spectrum in Pompe disease. Am J Med Genet A 2013; 161A(2): 399–400.
8. Клюшников С.А., Загоровская Т.Б., Курбатов С.А., Кротенкова И.А., Захарова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Клинический случай болезни Помпе с поздним началом. Нервные болезни 2015; 2: 38–43.
9. D’Ancona G.G., Wurm J., Croce C.M. Genetics of type II glycogenosis: assignment of the human gene for acid alpha-glucosidase to chromosome 17. Proc Natl Acad Sci USA 1979; 76(9): 4526–4529.
10. Martiniuk F., Mehler M., Pellicer A., Tzall S., La Badie G., Hobart C., Ellenbogen A., Hirschhorn R. Isolation of a cDNA for human acid alpha-glucosidase and detection of genetic heterogeneity for mRNA in three alpha-glucosidase-deficient patients. Proc Natl Acad Sci USA 1986; 83(24): 9641–9644.
11. Hoefsloot L.H., Hoogeveen-Westerveld M., Kroos M.A., van Beeumen J., Reuser A.J., Oostra B.A. Primary structure and processing of lysosomal alpha-glucosidase; homology with the intestinal sucrase-isomaltase complex. EMBO J 1988; 7(6): 1697–1704.
12. 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(3): 404–406.
13. Huie M.L., Chen A.S., Tsujino S., Shanske S., DiMauro S., Engel A.G., Hirschhorn R. Aberrant splicing in adult onset glycogen

storage disease type II (GSDII): molecular identification of an IVS1 (–13T–>G) mutation in a majority of patients and a novel IVS10 (+1GT–>CT) mutation. Hum Mol Genet 1994; 3(12): 2231–2236.
14. Ausems M.G., Verbiest J., Hermans M.P., Kroos M.A., Beemer F.A., Wokke J.H., Sandkuijl L.A., Reuser A.J., van der Ploeg A.T. Frequency of glycogen storage disease type II in the Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. Eur J Hum Genet 1999; 7(6): 713–716.
15. Shieh J.J., Lin C.Y. Frequent mutation in Chinese patients with infantile type of GSD II in Taiwan: evidence for a founder effect. Hum Mutat 1998; 11(4): 306–312.
16. Becker J.A., Vlach J., Raben N., Nagaraju K., Adams E.M., Hermans M.M., Reuser A.J., Brooks S.S., Tifft C.J., Hirschhorn R., Huie M.L., Nicolino M., Plotz P.H. The African origin of the common mutation in African American patients with glycogen-storage disease type II. Am J Hum Genet 1998; 62(4): 991–994.
17. Poorthuis B.J., Wevers R.A., Kleijer W.J., Groener J.E., de Jong J.G., van Weely S., Niezen-Koning K.E., van Diggelen O.P. The frequency of lysosomal storage diseases in the Netherlands. Hum Genet 1999; 105(1–2): 151–156.
18. van der Beek N.A., Hagemans M.L., van der Ploeg A.T., Reuser A.J., van Doorn P.A. Pompe disease (glycogen storage disease type II): clinical features and enzyme replacement therapy. Acta Neurol Belg 2006; 106(2): 82–86.
19. van der Ploeg A.T., Clemens P.R., Corzo D., Escolar D.M., Florence J., Groeneveld G.J., Herson S., Kishnani P.S., Laforet P., Lake S.L., Lange D.J., Leshner R.T., Mayhew J.E., Morgan C., Nozaki K., Park D.J., Pestronk A., Rosenbloom B., Skrinar A., van Capelle C.I., van der Beek N.A., Wasserstein M., Zivkovic S.A. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. N Engl J Med 2010; 362(15): 1396–1406.
20. Hagemans M.L., Winkel L.P., van Doorn P.A., Hop W.J., Loonen M.C., Reuser A.J., van der Ploeg A.T. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. Brain 2005; 128(Pt. 3): 671–677.
21. Falk D.J., Todd A.G., Lee S., Soustek M.S., ElMallah M.K., Fuller D.D., Notterpek L., Byrne B.J. Peripheral nerve and neuromuscular junction pathology in Pompe disease. Hum Mol Genet 2015; 24(3): 625–636.
22. DeRuisseau L.R., Fuller D.D., Qiu K., DeRuisseau K.C., Donnelly W.H. Jr., Mah C., Reier P.J., Byrne B.J. Neural deficits contribute to respiratory insufficiency in Pompe disease. Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106(23): 9419–9424.
23. Toscano A., Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. J Neurol 2013; 260(4): 951–959.
24. van der Beek N.A., Hagemans M.L., Reuser A.J., Hop W.C., van der Ploeg A.T., van Doorn P.A., Wokke J.H. Rate of disease progression during long-term follow-up of patients with late-onset Pompe disease. Neuromuscul Disord 2009; 19(2): 113–117.

Late-onset Pompe Disease with Severe Respiratory Symptoms: Case Report

S.A. Klyushnikov, E.Yu. Fedotova, and L.I. Volkova

We present current view at the pathogenesis, diagnostics and pathogenetic treatment of Pompe disease, an orphan disease from the group of lysosomal storage abnormalities. Brief summary of current literature concerning this form of lysosomal disease is provided, including the most recent data from the molecular genetic and biochemical studies. Clinical features of late-onset Pompe disease are discussed, focusing on the respiratory symptoms that accompany this form of the disorder. Our own case report of late-onset Pompe disease with severe respiratory symptoms in male aged 41 is presented. We underline the need for the most early treatment of pathogenic enzyme replacement therapy to achieve stabilization of clinical status and prevention of life threatening conditions.

Key words: lysosomal storage disorders, late onset Pompe disease, limb-girdle muscular dystrophy, mutations, respiratory disorders, enzyme diagnostics, tandem mass-spectrometry, non-invasive mechanical ventilation, enzyme replacement therapy, alglucosidase alfa.

Заметь! Заподозри! Исключи!

ЧТОБЫ НЕВИДИМАЯ БОЛЕЗНЬ НЕ ОСТАЛАСЬ НЕЗАМЕЧЕННОЙ,

задайте пациентам с жалобами на мышечную слабость следующие вопросы[1]:

1

Присутствует ли у пациента хотя бы один из следующих симптомов, указывающих на медленно прогрессирующую мышечную слабость плечевого пояса?

- Трудности во время мытья головы
- Трудности при подъеме различных предметов на уровень выше головы

2

Есть ли у пациента хотя бы один из симптомов, указывающих на слабость мышц диафрагмы?

- Утренние головные боли
- Эпизоды головокружения в течение дня
- Нарушения сна
- Нарушения дыхания в положении лежа

3

Присутствует ли у пациента хотя бы один из следующих симптомов, указывающих на медленно прогрессирующую мышечную слабость в тазовом поясе?

- Трудности при подъеме по лестнице
- Трудности при попытке встать из положения сидя
- Трудности при подъеме из положения лежа
- Походка вразвалку

4

Наблюдается ли повышение уровня КФК?

При положительном ответе хотя бы на два из четырех вопросов, пожалуйста, направьте пациента к врачу-генетику или позвоните на горячую линию для уточнения лабораторий, проводящих бесплатную диагностику, 8 (800) 100-24-94.

Данная информация предназначена только для специалистов здравоохранения.

Реклама

1. Dubrovsky A., Corderi J., Karasarides T., Taratuto A.L.
Pompe disease, the must-not-miss diagnosis: a report of 3 patients.
Muscle Nerve. 2013. Apr; 47(4): 594–600.

SANOFI GENZYME

Представительство АО „Санофи Авентис Груп". Адрес: 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-1411. www.sanofi.ru

Реклама

МРТ24
СЕТЬ ЦЕНТРОВ МРТ
ДИАГНОСТИКА 24 ЧАСА

СЕСИЛЬ
КЛИНИКА

III НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ»

12 октября 2017 | Москва

Организаторы: Сеть диагностических центров «МРТ24»
Академическая клиника неврологии и стоматологии «Сесиль»
на базе НИИ нейрохирургии им. Бурденко
НОЧУ ДПО «Учебный центр инновационной медицины «Сесиль»

В ПРОГРАММЕ:

- Доклады ведущих неврологов, эпилептологов, онкологов, а также кардиологов, гинекологов и других специалистов.
- Мастер-класс по анализу патологий, выявляемых при МРТ-диагностике

КАЖДОМУ ВРАЧУ, ПОСЕТИВШЕМУ КОНФЕРЕНЦИЮ, БУДЕТ ВЫДАНО СВИДЕТЕЛЬСТВО!

Желающие прочитать свой доклад по теме, близкой к тематике конференции, могут подать заявки и тезисы на рассмотрение до 07.08.2017

+ 7 495 540 540 3 (доб. 272)
+7 916 785 93 86

doc@mrt24.ru
www.neurology-msk.ru