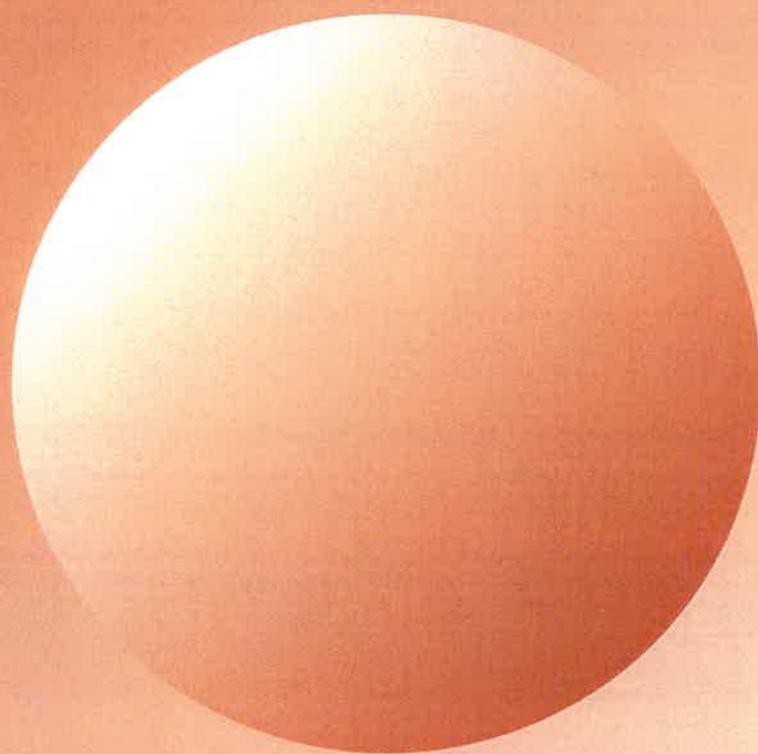


#2 2015

ISSN 2226-0757

НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ



АТМОСФЕРА
atmosphere

ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ОБЗОРЫ • РЕФЕРАТЫ • НОВОСТИ

Клинический случай болезни Помпе с поздним началом

*С.А. Ключников, Т.Б. Загоровская, С.А. Курбатов,
И.А. Кротенкова, Е.Ю. Захарова, С.Н. Иллариошкин*

В статье представлено описание редкого клинического наблюдения – случая болезни Помпе с дебютом заболевания на второй декаде жизни у женщины 36 лет. Приведен краткий обзор современных представлений об этиологии и патогенезе заболевания, являющегося взрослой формой гликогеноза II типа, основанных на новейших молекулярно-генетических и биохимических исследованиях. Обсуждаются вопросы дифференциальной диагностики и тактики диагностического поиска при данной лизосомной патологии. Описаны принципы патогенетической ферментозаместительной терапии болезни Помпе с помощью препарата алглюкозидаза α . Сделан акцент на важности обследования целевых категорий пациентов с возможно более ранним выявлением случаев заболевания с целью максимально раннего начала патогенетического лечения.

Ключевые слова: лизосомные болезни накопления, болезнь Помпе с поздним началом, ферментопатия, миодистрофия, энзимодиагностика, молекулярно-генетический анализ, ферментозаместительная терапия, алглюкозидаза α .

Болезнь Помпе (БП) является редким (“орфанным”) наследственным заболеванием, встречающимся в любом возрасте, имеющим аутосомно-рецессивный механизм передачи и относящимся к группе лизосомных болезней накопления. Другими известными наименованиями БП являются также “гликогеноз II типа” и “дефицит кислой мальтазы”. Истинная распространенность заболевания в мире остается неизвестной. Программы расширенного неонатального скрининга на предмет выявления лизосомных болезней накопления по методике “сухого пятна крови”, проводившиеся в Австрии и на Тайване, выявили более высокую, чем ожидалось, распространенность данного заболевания в этих странах [1, 2]. В настоящее время ориентировочная оценка распространенности БП в мире оценивается примерно 1 : 40 000 [3]. Заболевание впервые было описано голландским патологом Иоанном Кассианусом Помпе (Joannes Cassianus Pompe) в 1932 г. в статье “Over idiopathische hypertrophie van het hart” (“Об идиопатической гипертрофии сердца”), в которой исследователь представил случай патолого-анатомического исследования дву-

мя годами ранее умершей 7-месячной девочки, у которой при жизни наряду с сердечной недостаточностью отмечалась мышечная слабость [4]. Им была обнаружена гипертрофия миокарда и массивная вакуолизация практически всех тканей, особенно скелетных мышц и миокарда, причем вакуоли содержали гликоген с нормальной структурой. В дальнейшем подобные клинические и морфологические описания периодически появлялись в научной литературе. В 1954 г. G.T. Cori впервые классифицировал БП как гликогеноз II типа (в отличие от гликогеноза I типа – болезни Гирке, при которой гликоген накапливается преимущественно в печени и почках), однако лишь в 1963 г., спустя 30 лет после первого описания заболевания, бельгийским биохимиком Генри Герсом (Henri-Gery Hers) был открыт фермент кислая мальтаза (кислая α -1,4-глюкозидаза) и показано, что в основе БП лежит дефицит данного фермента, локализующегося в лизосомах [5, 6]. Таким образом, БП стала исторически первым заболеванием, отнесенным к группе лизосомных болезней накопления, которая к сегодняшнему дню насчитывает уже более 50 нозологических форм.

Молекулярная природа БП и патогенез заболевания были расшифрованы в конце XX века, когда различными группами исследователей был идентифицирован ген GAA, локализующийся на 17-й хромосоме в локусе 17q25.3 и состоящий из 20 экзонов, кодирующих синтез кислой α -1,4-глюкозидазы – белка, состоящего из 952 аминокислотных остатков [7–10]. В норме данный фермент катализирует одну из реакций расщепления гликогена, при его дефиците происходит избыточное депонирование гликогена в лизосомах различных органов и тканей, но прежде всего в скелетных мышцах, миокарде, мышечных слоях прямой кишки и мочевого пузыря, гладкомышечных клетках сосудов, печени, что приводит к постепенному развитию структурно-функциональных нарушений в клетках соответствующих органов с их последующей гибелью.

Сергей Анатольевич Ключников – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. V неврологического отделения ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

Татьяна Борисовна Загоровская – канд. мед. наук, науч. сотр. V неврологического отделения ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

Сергей Александрович Курбатов – врач-генетик Воронежского областного клинического консультативно-диагностического центра.

Ирина Андреевна Кротенкова – аспирант отделения лучевой диагностики ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

Екатерина Юрьевна Захарова – докт. мед. наук, зав. лабораторией наследственных болезней обмена ФГБНУ “Медико-генетический научный центр”, Москва.

Сергей Николаевич Иллариошкин – профессор, зам. директора по научной работе, рук. отдела исследований мозга ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

В последние годы большое значение в патогенезе клеточной гибели при БП придается нарушению одного из типовых патологических процессов – лизосомной аутофагии, осуществляемой при помощи лизосомной деградации, имеющей в норме важное значение для поддержания клеточного гомеостаза [11]. К настоящему времени описано свыше 300 мутаций гена *GAA*, большинство из которых являются патогенными, приводящими к синтезу энзима с резко сниженной активностью до 1–30% от нормы. База данных обнаруженных мутаций гена *GAA* доступна онлайн (по адресу <http://cluster15.erasmusmc.nl/klgm/pompe/mutations.html?lang=en>). Большинство описанных мутаций встречаются в единичных случаях в отдельных семьях, хотя описаны и так называемые мажорные мутации, распространенные в больших популяциях. Так, среди детей и взрослых европеоидной расы нередко встречается сплайсинговая мутация с.-32-13T>G (IVS1), приводящая к снижению активности фермента до 10–20%, в китайской популяции острова Тайвань распространена мутация с.1935C>A (p.Asp645Glu) и т.д. [12, 13]. Многими исследователями была показана зависимость возраста дебюта заболевания, тяжести его течения, распространенности патологического процесса от характера мутаций и степени остаточной активности кислой α -1,4-глюкозидазы [11]. Болезнь Помпе зарегистрирована в базе данных OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) под номером 232300.

Идентификация ферментопатии и генного дефекта сделала возможной разработку методов биохимической и ДНК-диагностики заболевания. Ведущим современным методом лабораторной диагностики БП является определение активности фермента кислой α -1,4-глюкозидазы в крови методом тандемной масс-спектрометрии (ТМС). Наиболее удобным способом забора и транспортировки материала для исследования является высушивание пятен крови на полосках специальной фильтровальной бумаги (методика “сухого пятна крови”). ДНК-диагностика заболевания методом прямого секвенирования всех 20 экзонов гена *GAA* применяется в качестве подтверждающего метода в случаях возникновения проблем с интерпретацией результатов энзимодиагностики, а также при проведении пренатальной и предимплантационной диагностики БП. Вследствие сложности и дороговизны ДНК-анализа, обусловленных размерами кодирующей области гена и большим количеством описанных патогенных мутаций, данный метод диагностики доступен лишь специализированным лабораториям.

В настоящее время гликогеноз II типа, известный как БП, подразделяется в зависимости от возраста дебюта заболевания и особенностей клинических проявлений на два основных подтипа [14, 15]:

- инфантильную (младенческую) БП (“классическая” БП) с манифестацией заболевания на первом году жизни;

- БП с поздним началом, объединяющую ранее выделяемые формы с началом в детском, юношеском и взрослом возрасте.

Инфантильная БП – наиболее тяжелый и фатально протекающий вариант заболевания, характерной особенностью которого является полиорганность и полисистемность патологии. Характерны мышечная гипотония (синдром “вялого ребенка”, в англоязычной научной литературе именуемый “floppy baby syndrome”), задержка моторного развития, респираторная недостаточность вследствие слабости дыхательной мускулатуры, выраженная сердечная недостаточность на фоне гипертрофической кардиомиопатии с развитием кардиомегалии, гепатомегалия, нарушение грудного вскармливания, увеличение языка (макроглоссия). Данный клинический вариант отличается неблагоприятным злокачественным течением, больные дети обычно погибают на первом-втором году жизни вследствие интеркуррентных инфекций и легочно-кардиальных осложнений.

Болезнь Помпе с поздним началом дебютирует позже, обычно в детском и юношеском возрасте, однако возможно начало заболевания и на третьей-шестой декадах жизни. Поздний дебют заболевания сопряжен с относительно мягким и более доброкачественным течением, соответствующим фенотипу конечностно-поясной мышечной дистрофии. Начинается заболевание исподволь – ребенок или подросток отмечает появление слабости в ногах, становится труднее справляться с привычными физическими нагрузками. По мере прогрессирования заболевания появляется и постепенно нарастает мышечная слабость, возникают затруднения при подъеме по лестнице, вставании с корточек, беспокоят боли в мышцах спины и конечностей. Постепенно присоединяется одышка при незначительной физической нагрузке. По мере прогрессирования заболевания существенно изменяется походка, всё более напоминающая типичную миопатическую “утиную” походку. При вставании с кровати, корточек пациент применяет “миопатические” приемы самопомощи. К примеру, вставание больного с кровати из положения лежа на спине происходит “лестничным” способом (приемы Говерса) – путем последовательного поворота на живот, вставания на четвереньки, разгибания ног в коленных суставах, удерживаясь руками за голени, наконец, выпрямления туловища с упором руками в бедра. Вследствие слабости дыхательной мускулатуры развивается респираторная недостаточность, поначалу выявляемая лишь при исследовании функции внешнего дыхания (спирографии). Проявления сердечной недостаточности при позднем дебюте БП встречаются значительно реже, чем при инфантильной форме заболевания. Отдельные мышцы и целые мышечные группы преимущественно поясных верхних и нижних конечностей атрофируются и замещаются жировой тканью, у пациентов существенно снижается масса тела. При длительном течении заболевания страдают оромандибулярная муску-



Рис. 1. Компьютерная томография бедер и голеней.

латура и другие мимические мышцы – пациенты начинают испытывать трудности при пережевывании пищи, глотании, попытке вывести из полости рта язык, посвистеть и т.д. Характерна склонность к развитию инфекций верхних и нижних дыхательных путей. Пациенты, имеющие данный клинический вариант БП, могут жить несколько десятилетий, смерть наступает обычно на фоне явлений дыхательной недостаточности.

В мировой научной литературе в последние годы наблюдается рост числа публикаций, посвященных БП. Менее двух лет назад клиническое наблюдение БП с поздним началом впервые появилось в отечественной литературе [14].

Приводим собственное наблюдение **клинического случая БП с поздним началом**.

Пациентка Т., 36 лет, поступила в V неврологическое отделение ФГБНУ “Научный центр неврологии” с жалобами на общую слабость, нарушение походки, трудности при вставании из положений сидя и лежа, невозможность присесть на корточки, боли в мышцах шеи и спины, одышку при ходьбе, боли и судороги в мышцах голеней после ходьбы. Из анамнеза настоящего заболевания известно, что раннее развитие проходило согласно возрастным нормам, самостоятельная ходьба – с 11 мес, среднюю школу посещала с 7-летнего возраста, активно занималась спортом (гимнастика), неоднократно занимала призовые места на спортивных соревнованиях. Первые симптомы болезни появились в возрасте 15 лет, когда стала отмечать затруднения при беге, быстрой ходьбе, начала отставать в физическом развитии от сверстников. С 17–18 лет потеряла способность выполнять упражнения с нагрузкой на брюшной пресс. С 19–20 лет появились трудности при вставании из положений с корточек и со стула. С 22 лет стала отмечать боли в пояснице. С 25-летнего возраста появились общая слабость, быстрая утомляемость, затруднения при подъеме по лестнице, в 27 лет изменилась походка, появилась дряблость мышц бедер и ягодиц, стала беспокоить одышка при подъеме по лестнице. С 30-летне-

го возраста практически перестала вставать с корточек без опоры, стал невозможен наклон туловища вперед, усилились затруднения при вставании со стула без опоры, стала руками перекидывать ноги при укладывании в кровать, появились затруднения при чистке зубов, причесывании вследствие слабости рук. С 33 лет появились боли в мышцах шеи, стали беспокоить судороги в икроножных мышцах после ходьбы и незначительных нагрузок, периодически отмечалось повышение температуры тела до 37°C, одышка при незначительной нагрузке, темп ходьбы значительно замедлился. Пациентка обращалась к неврологу по месту жительства, наблюдалась с диагнозом “остеохондроз позвоночника”. В мае 2014 г. впервые был поставлен диагноз “конечностно-поясная миодистрофия”, рекомендовано проведение электромиографии (ЭМГ), пациентка направлена на прием к врачу-генетику, которым было рекомендовано проведение энзимодиагностики на базе специализированной лаборатории наследственных болезней обмена ФГБНУ “Медико-генетический научный центр”. При проведении ТМС выявлено значительное снижение активности кислой α -глюкозидазы до 0,34 мкМ/л/ч (референсные значения нормы – 1,00–25,00 мкМ/л/ч), что сделало высоковероятным диагноз “болезнь Помпе”. Наличие заболевания было подтверждено в августе 2014 г. проведением ДНК-диагностики – прямого секвенирования гена GAA, при котором были обнаружены известные мутации с.-32-13T>G и с.307T>G (p.Cys103Gly) в компаунд-гетерозиготном состоянии. Таким образом, клинический диагноз “гликогеноз II типа (БП)” был поставлен после биохимической и молекулярно-генетической верификации. После уточнения диагноза пациентка обследовалась стационарно в октябре 2014 г. и апреле 2015 г. по месту жительства. Проводились игольчатая ЭМГ, позволившая выявить миодистрофический паттерн нарушений, эхокардиография, при которой патологических изменений миокарда обнаружено не было. Больной проведено гистологическое исследование биоптата мышцы передне-наружной поверхности правого бедра, выявлена морфологическая и гистологическая картина, характерная для гликогеноза, – цитопlasма мышечных клеток местами вакуолизирована, в перимизии отмечаются скопления жировых клеток, вокруг сосудов – плотные жировые скопления, при окраске на гликоген (ШИК-реакция) выявляются гранулы интенсивно окрашенных включений гликогена. Данные спирографии от октября 2014 г. и апреля 2015 г. – жизненная емкость легких в пределах нормы, в положении лежа показатель форсированной жизненной емкости легких снизился на 13,3–14%. Пациентке также проводилась рентгеновская компьютерная томография мышц пояса нижних конечностей, бедер и голеней (рис. 1). Выявлена симметричная гипотрофия большой и средней ягодичных мышц, напрягателя широкой фасции бедра, всех мышц медиальной группы бедра, за исключением тонкой мышцы, мышц задней группы. Мышцы голени интактны.

Пациентка поступила в стационар ФГБНУ «Научный центр неврологии» с целью дообследования и определения тактики дальнейшего ведения, включая назначение специфической ферментозаместительной терапии.

Семейный анамнез: родители пациентки здоровы, младший брат страдает детским церебральным параличом. Нервно-мышечная патология в роду не наблюдалась.

Неврологический статус: пациентка в сознании, контактна, ориентирована правильно. Менингеальных знаков нет. Глазные щели, зрачки симметричны. Движения глазных яблок в полном объеме, нистагма нет. Мимические пробы выполняет удовлетворительно, слабости мимической мускулатуры не выявлено. Глотание и фонация не нарушены. Выведение языка из полости рта – по средней линии. Выявляется слабость грудино-ключично-сосцевидной мышцы с двух сторон до 3 баллов, слабость задней группы мышц шеи, в связи с чем отмечается вынужденная поза головы с некоторым наклоном ее вперед. Диффузная мышечная гипотония. Мышцы бедер при напряжении не контурируются. Отмечаются умеренные гипотрофии мышц плечевого пояса, выраженные гипотрофии ягодичных мышц и мышц бедер. Умеренно выраженный проксимальный парез в руках со снижением силы до 4 баллов (D>S), грубый проксимальный парез в ногах со снижением силы до 1–2 баллов, S>D. Сухожильные рефлексы с трехглавой мышцы плеча не вызываются, с двуглавой – снижены, стилорадиальный рефлекс живой, D=S, коленные рефлексы не вызываются, ахилловы и подошвенные – живые. Патологических рефлексов нет. Походка переваливающаяся, усилен поясничный лордоз. Использует миопатические приемы при вставании из положения лежа, при укладывании на кровать. Вставание с корточек – «лестничного» типа (симптом Говерса). В позе Ромберга устойчива. Пальценосовую пробу выполняет удовлетворительно, пяточно-коленную – выполнить не может из-за слабости в ногах. Чувствительных нарушений не выявлено. Когнитивных нарушений нет. Функции тазовых органов не нарушены.

Данные дополнительных методов обследования.

Общие анализы крови и мочи – без патологических изменений. В биохимическом анализе крови выявлено повышение АЛТ и АСТ до 109 и 47 Ед/л соответственно (норма – 0–35 Ед/л), холестерина до 7,2 ммоль/л (норма – до 6,2 ммоль/л), общей креатинфосфокиназы (КФК общая) до 222 Ед/л (норма – до 170 Ед/л), снижение мочевины до 1,30 ммоль/л (норма – 1,70–8,30 ммоль/л) и креатинина до 41 мкмоль/л (норма – 53–97 мкмоль/л).

Игольчатая ЭМГ: признаки генерализованной мышечной патологии с легко выраженной текущей активностью процесса в проксимальных мышцах конечностей.

Ультразвуковая сонография печени и селезенки: патологических изменений в ткани органов не выявлено, печень и селезенка не увеличены.

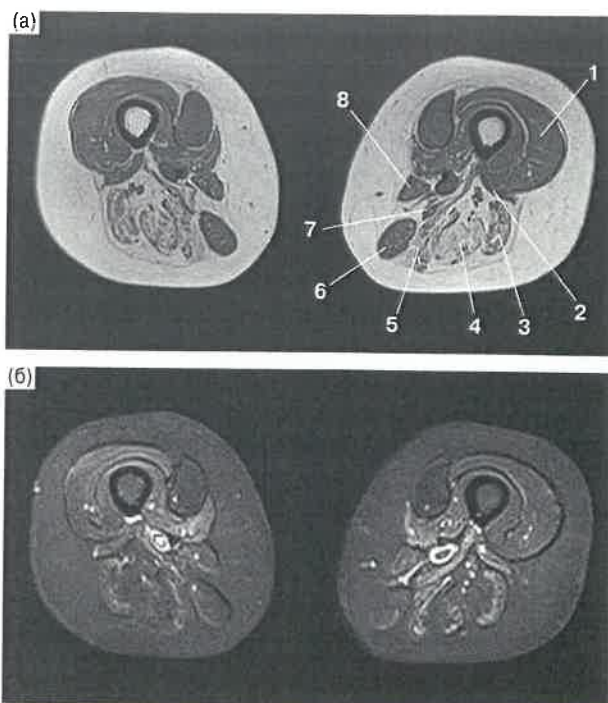


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография мышц бедер (а – режим T1-ВИ; б – режим T2-Tirm). 1 – четырехглавая мышца бедра, 2 – двуглавая мышца (короткая головка), 3 – двуглавая мышца (длинная головка), 4 – полусухожильная мышца, 5 – полуперепончатая мышца, 6 – тонкая мышца, 7 – большая приводящая мышца, 8 – портняжная мышца.

Магнитно-резонансная томография мышц бедер: в режиме T1-ВИ (рис. 2а) отмечается симметричное тотальное жировое замещение некоторых мышц медиальной группы (большая и короткая приводящие). Тонкие мышцы интактны, большие и длинные приводящие – с небольшими участками жировой инволюции. Также выявляется практически тотальное жировое замещение некоторых мышц задней группы (короткой головки двуглавой мышцы, полусухожильной и полуперепончатой мышц), выраженное жировое замещение длинной головки двуглавой мышцы. Выявляется слабое повышение интенсивности МР-сигнала в режиме T2-Tirm (отек) от всех мышц бедра, за исключением портняжных мышц (рис. 2б).

Магнитно-резонансная томография мышц голени: в режиме T1-ВИ признаков жировой инволюции не выявлено (рис. 3а). Выявляется слабое повышение интенсивности МР-сигнала в режиме T2-Tirm (отек) от всех мышц (рис. 3б).

Во время нахождения в стационаре пациентке проводилась неспецифическая нейрометаболическая терапия (α -липоевая кислота 300 мг/сут внутривенно капельно, милдронат 5 мл внутривенно струйно). Проведен консилиум, пришедший к заключению, что с целью предупреждения неизбежного развития жизнеугрожающих состояний – нарушений дыхания и глотания, а также дальнейшего нарастания физической инвалидизации пациентке по жиз-

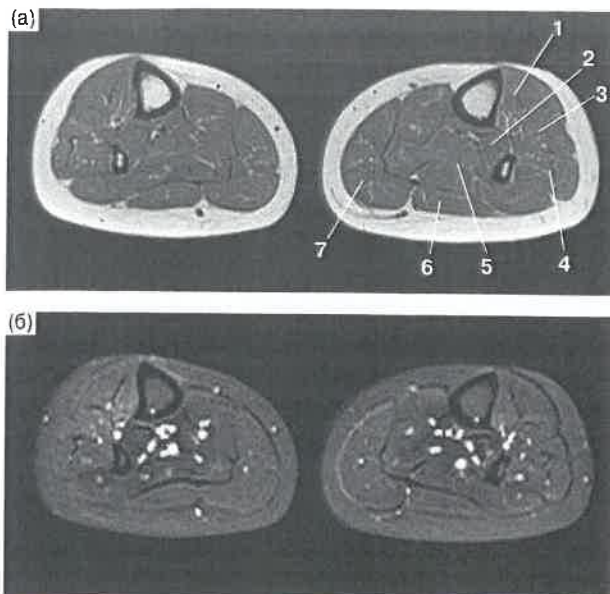


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография мышц голени (а – режим T1-ВИ; б – режим T2-Tirm). 1 – передняя большеберцовая мышца, 2 – задняя большеберцовая мышца, 3 – длинный разгибатель пальцев стопы, 4 – короткая малоберцовая мышца, 5 – камбаловидная мышца, 6 – икроножная мышца (латеральная головка), 7 – икроножная мышца (медиальная головка).

ненным показаниям требуется проведение ферментозаместительной терапии.

Описанный клинический случай представляет собой одно из первых описаний БП с поздним началом в российской популяции и хорошо иллюстрирует сложности диагностического поиска при данном заболевании. Клинический диагноз пациентке поставлен спустя 20 лет после появления первых клинических проявлений заболевания. Несомненно, основная сложность диагностики данного клинического варианта БП заключается в его фенотипическом сходстве с распространенными формами аутосомно-рецессивных конечностно-поясных миодистрофий. Признаками, позволяющими заподозрить наличие именно БП у пациентов детского, юношеского и зрелого возраста, являются характерное сочетание прогрессирующей конечностно-поясной миодистрофии, ортопедических деформаций позвоночника (лордоза, кифоза, сколиоза) вследствие слабости мышц спины и шеи с признаками дисфункции печени (умеренное повышение уровня трансаминаз, снижение синтеза мочевины, что наблюдается в рассмотренном клиническом случае), умеренной гепатоспленомегалией, не являющейся, однако, облигатным симптомом, проявлениями дыхательной недостаточности, персистирующим негрубым повышением общей КФК (до 1,5–5,0 раз). В отличие от БП с поздним началом при инфантильном варианте заболевания уровень КФК может возрастать в десятки раз. Морфологическое исследование мышечного биоптата позволяет установить патологическую загруженность миоцитов гликогеном и, таким образом, выявить наличие гли-

когеноза. Ключевым методом диагностики (“золотым стандартом”) является, как уже отмечалось выше, определение активности кислой α -глюкозидазы в пятне высушенной крови с помощью метода ТМС. ДНК-диагностика является дополнительным подтверждающим методом.

В настоящее время наблюдаемая нами пациентка Т. готовится к началу лечения методом ферментозаместительной терапии. Появление данного метода лечения стало возможно благодаря впечатляющим достижениям молекулярной генетики и других биотехнологий в конце XX–начале XXI века. В настоящее время фирмой “Джензайм” (США), входящей в группу компаний “Санofi”, разработан рекомбинантный аналог кислой глюкозидазы человека – алглюкозидаза альфа (Майозайм), требующий пожизненного внутривенного введения. Применение данного препарата позволяет восполнить активность лизосомальной кислой α -глюкозидазы, что приводит к существенной стабилизации клинического состояния, улучшению функции поперечно-полосатых мышц, включая дыхательные, и кардиомиоцитов. Препарат успешно прошел контролируемые клинические испытания и в 2006 г. зарегистрирован Food and Drug Administration (FDA, США) для лечения инфантильной формы БП [16]. В дальнейшем был проведен ряд клинических исследований, показавших эффективность препарата и при БП с поздним началом. В частности в клиническом исследовании, проведенном A.T. van der Ploeg et al., в выборке 90 пациентов с дебютом заболевания в возрасте старше 8 лет показано, что непрерывное введение препарата на протяжении 18 мес приводит к существенному удлинению проходимой дистанции при ходьбе и улучшению функции внешнего дыхания [17]. В настоящее время Майозайм применяется для пожизненного БП с дебютом в любом возрасте. Препарат отличается достаточно хорошей переносимостью, его безопасность также доказана проведенными клиническими исследованиями. Единственным противопоказанием для применения препарата является его непереносимость с развитием анафилактических реакций, поэтому крайне важно оценивать состояние пациента непосредственно после первой инфузии. Применение препарата Майозайм при поздней форме БП позволяет замедлить прогрессирование заболевания, улучшить качество жизни пациентов и повысить их выживаемость, существенно сдвинуть временные рамки наступления выраженной инвалидизации. Препарат 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. В России Майозайм зарегистрирован в 2013 г., однако опыт его применения насчитывает более 5 лет, так как с 2010 г. препарат применялся в рамках благотворительной программы.

Таким образом, наряду с некоторыми другими лизосомными болезнями накопления (мукополисахаридозы, болезни Гоше, Фабри, Ниманна–Пика типа С), при БП воз-

можно проведение патогенетической ферментотерапии, позволяющей существенно модифицировать течение заболевания, улучшить качество жизни больных, предотвратить наступление критических витальных осложнений. Залогом успешного применения ферментозаместительной терапии является ранняя диагностика данной формы лизосомной патологии. Необходимо тщательное исследование целевых категорий пациентов, страдающих миодистрофиями и другими миопатическими синдромами, в любом возрасте для выявления случаев БП с поздним дебютом с целью максимально раннего начала патогенетического лечения.

Список литературы

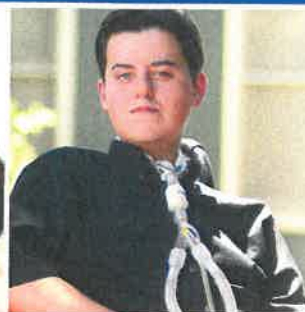
1. Chien Y.H. et al. // *Pediatrics*. 2008. V. 122. P. e39.
2. Mechtler T.P. et al. // *Lancet*. 2012. V. 379. P. 335.
3. Martiniuk F. et al. // *Am. J. Med. Genet*. 1998. V. 79. P. 69.
4. Pompe J.-C. // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 1932. V. 76. P. 304.
5. Cori G.T. // *Oesterr. Zschr. Kinderh.* 1954. V. 10. P. 38.
6. Hers H.G. // *Biochem. J.* 1963. V. 86. P. 11.
7. D'Ancona G.G. et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1979. V. 76. P. 4526.
8. Martiniuk F. et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1986. V. 83. P. 9641.
9. Hoefsloot L.H. et al. // *EMBO J.* 1988. V. 7. P. 1697.
10. Kuo W.L. et al. // *Hum. Genet.* 1996. V. 97. P. 404.
11. Lim J.A. et al. // *Front. Aging Neurosci.* 2014. V. 6. P. 177.
12. Huie M.L. et al. // *Hum. Mol. Genet.* 1994. V. 3. P. 2231.
13. Shieh J.J., Lin C.Y. // *Hum. Mutat.* 1998. V. 11. P. 306.
14. Никитин С.С. и др. // *Нервно-мышечные болезни*. 2014. № 1. С. 62.
15. Güngör D., Reuser A.J. // *Am. J. Med. Genet. A.* 2013. V. 161A. № 2. P. 399.
16. Басаргина Е.Н. и др. // *Педиатр. фармакол.* 2014. Т. 11. № 5. С. 93.
17. van der Ploeg A.T. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2010. V. 362. № 15. P. 1396.

Проведение клинко-инструментального обследования пациентов взрослого возраста (от 18 лет) с подозрением на наличие болезни Помпе с поздним началом возможно на базе ФГБНУ "Научный центр неврологии" (г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; веб-сайт: <http://www.neurology.ru>).

Энзимодиагностика и ДНК-анализ проводятся в лаборатории наследственных болезней обмена ФГБНУ "Медико-генетический научный центр" (г. Москва, ул. Москворечье, д. 1; веб-сайт: <http://labnbo.narod.ru>).



НЕВЕСЁЛЫЕ
ЗАГАДКИ :-)



1. Сложно подниматься по лестнице. Сложно дышать, лёжа на спине. Сложно моему врачу правильно поставить диагноз. Что это такое?

2. Один врач думал, что это – полимиозит. Другой думал, что это – миастения. Ни один из диагнозов не был правильным. Что это?



3. Постановка диагноза какого прогрессирующего нервно-мышечного заболевания занимает в среднем 7 лет¹, хотя оно диагностируется простым анализом крови?



Б•О•Л•Е•З•Н•Ь П•О•М•П•Е

ТЯЖЕЛОЕ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЕ И ЧАСТО ФАТАЛЬНОЕ НЕЙРОМЫШЕЧНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ, КОТОРОЕ, НЕСМОТря НА ЯРКИЕ СИМПТОМЫ, ЧАСТО ОСТАЕТСЯ НЕДИАГНОСТИРОВАННЫМ¹

 **Myozyme**[®]
(alglucosidase alfa)

Первый и единственный препарат для лечения болезни Помпе, который меняет естественное течение заболевания за счет улучшения и поддержания функции мышц, что позволяет пациентам вести более активную и полноценную жизнь^{2,3,4}



1. Hirschhorn R, Reuser AJ. Glycogen storage disease type II: acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, et al. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York: McGraw-Hill 2001; 3389-3420.

2. van der Ploeg AT, Barohn R, Carlson L, et al. Open-label extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa. Mol Genet Metab. Nov 2012;107(3):456-461.

3. van Capelle CI, van der Beek NA, Hagemans ML, et al. Effect of enzyme therapy in juvenile patients with Pompe disease: a three-year open-label study. Neuromuscul Disord. Dec 2010;20(12):775-782.

4. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. N Engl J Med. Apr 2010; 362(15):1396-1406.