

УДК 616.8 -056.7

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ МИОПАТИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ БОЛЕЗНЯХ НАКОПЛЕНИЯ ГЛИКОГЕНА

Гончаренко А.В.

*Кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии
ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет
Минздрава России,
Россия, г. Кемерово*

Попонникова Т.В.

*доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии,
нейрохирургии, медицинской генетики и медицинской реабилитации
ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет
Минздрава России,
Россия, г. Кемерово*

Гончаренко В.А.

*Старший преподаватель кафедры офтальмологии
ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет
Минздрава России,
Россия, г. Кемерово*

Федосеева И.Ф.

*Кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры неврологии,
нейрохирургии, медицинской генетики и медицинской реабилитации
ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет
Минздрава России,
Россия, г. Кемерово*

Аннотация. Наследственные болезни накопления гликогена характеризуются
вариабельностью клинических проявлений. Рассмотрены дифференциально-
Дневник науки | www.dnevniknauki.ru | СМИ Эл № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

диагностические аспекты редких фенотипов гликогенозов в виде изолированных миопатических синдромов. На этапе моносимптомного течения заболевания при отсутствии гепатомегалии и лабораторных индикаторов дисфункции печени диагностика гликогеноза основана только на результатах молекулярно-генетических методах исследования. Своевременное использование ферментной заместительной терапии могут повлиять на прогноз выживаемости и качество жизни пациентов, поэтому рассмотрение болезней накопления гликогена в рамках дифференциальной диагностики изолированных миопатических синдромов, как локальных, так и генерализованных, имеет важное прогностическое значение.

Ключевые слова: болезни накопления гликогена, миопатический синдром, орфанные болезни.

PROBLEMS OF DIAGNOSTICS OF MYOPATHIC SYNDROME IN GLYCOGEN STORAGE DISEASES

Goncharenko A. V.

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Ophthalmology

Kemerovo State Medical University

Kemerovo, Russia

Poponnikova T. V.

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery, Medical Genetics and Medical Rehabilitation

Kemerovo State Medical University

Kemerovo, Russia

Goncharenko V. A.

Senior lecturer of the Department of Ophthalmology

Kemerovo State Medical University

Kemerovo, Russia

Fedoseeva I.F.

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery, Medical Genetics and Medical Rehabilitation

Kemerovo State Medical University

Kemerovo, Russia

Abstract. Hereditary glycogen storage diseases are characterized by variability in clinical manifestations. The differential diagnostic aspects of rare phenotypes of glycogenoses in the form of isolated myopathic syndromes are considered. At the stage of monosymptomatic course of the disease in the absence of hepatomegaly and laboratory indicators of liver dysfunction, the diagnosis of glycogenosis is based only on the results of molecular genetic research methods. Timely use of enzyme replacement therapy can affect the prognosis of survival and quality of life of patients, therefore, consideration of glycogen storage diseases in the framework of differential diagnosis of isolated myopathic syndromes, both local and generalized, has important prognostic significance.

Keywords: glycogen storage diseases, myopathic syndrome, orphan diseases

Внедрение современных методов молекулярной диагностики изменило представления о фенотипическом разнообразии болезней накопления, характеризующихся мультисистемными поражениями и прогрессирующим течением [2, 4]. Разработка методов патогенетической терапии отдельных заболеваний данной группы открывает перспективы для увеличения продолжительность жизни пациентов и позволяет наблюдать динамику и последовательность развития клинических проявлений [3].

Основу клинической картины данной патологии составляют синдромы, связанные с накоплением продуктов аномального метаболизма и поражением паренхиматозных органов, головного мозга, мышц, органа зрения, опорно-двигательного аппарата с формированием неспецифической полиморфной

Дневник науки | www.dnevniknauki.ru | СМИ Эл № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

симптоматики [2, 4]. С учетом важности раннего начала лечения, особую актуальность приобретает проблема своевременной диагностики [9].

Гликогенозы – группа орфанных наследственных энзимопатий, связанных с генетически обусловленными дефектами ферментов, обеспечивающих метаболизм гликогена. Распространенность гликогенозов в популяции варьирует от 1:20000 до 1:43000 [2].

История изучения гликогенозов началась с первых клинических описаний Lerevouillet в 1910 г, S. van Creveld в 1928 г., патологоанатомических исследований E. von Gierke в 1929 г., которые выявили накопление гликогена в печени и почках, и биохимических исследований I. G. Pompe в 1952 г. [11]. На ранних этапах изучения наследственных болезней накопления гликогена диагностика базировалась на ведущем синдроме, времени клинического дебюта и установлении связи между симптомами поражения нескольких органов и систем [12].

В настоящее время изучено более 20 типов гликогеноза и их сочетаний, характеризующихся различными особенностями ферментной недостаточности, включая такие клинические формы как классическая и непрогрессирующая печеночная, перинатальная, врожденная, детская и взрослая нервно-мышечная [1]. Последовательность развития клинической симптоматики и выраженность отдельных симптомов вариабельны.

Клинический дебют гликогеноза может проявляться изолированным клиническим синдромом со стороны органа зрения, нервной системы, печени и других органов систем [1, 10]. В таких случаях при отсутствии отягощенного генеалогического анамнеза ранняя диагностика может вызывать сложности и предполагает необходимость молекулярно-генетического исследования.

Основным фенотипическим проявлением болезни накопления гликогена, в частности, гликогенозов II и IV типов, может являться синдром миопатии [5].

Гликогеноз IV типа - аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с мутацией в гене *GBE1*, дефицитом амило-1,4:1,6-глюкантрансферазы и

накоплением полигликозгликана преимущественно в печени и мышцах [7, 14]. Первые признаки дисфункции мышц могут появляться и прогрессировать в детском возрасте без диагностически значимого повышения уровня креатинфосфокиназы в крови, что отличает данную патологию от обширной группы наследственных миодистрофий, несмотря на фенотипическое сходство.

Перинатальная и врожденная формы болезни проявляются диффузной мышечной гипотонией, угнетением сухожильных рефлексов, кардиомиопатией, нарушением дыхания и могут привести к летальному исходу в период новорожденности [1, 4]. Первыми признаками детской нервно-мышечной формы являются повышенная утомляемость и одышка при физических нагрузках. Данные симптомы обусловлены миопатией и кардиомиопатией [7].

Непрогрессирующие фенотипы данной патологии, такие как изолированная миопатия или полиглюкозановая болезнь, могут быть обусловлены мутациями с частичным сохранением активности фермента и развиваться у взрослых, проявляясь слабостью мышц конечностей в проксимальных отделах и нарушением походки [11, 14]. Миопатический синдром может сопровождаться гепатомегалией, гипогликемией, метаболическим лактатацидозом, синдромом цитолиза, холестазом и гиперлипидемией [10].

Развитие изолированного миопатического синдрома возможно при гликогенозе II типа. В отличие от гликогеноза IV типа, для данного орфанного заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования была разработана ферментная заместительная терапия, применение которой позволило повысить продолжительность жизни пациентов и обнаружить в процессе наблюдения такие локальные проявления миопатии, как миогенный птоз, страбизм, связанный с поражением глазодвигательных мышц, а также нарушения глотания [6, 13].

Симптомы офтальмопатии могут быть односторонними, приобретая впоследствии билатеральный характер, и прогрессировать в различной

Дневник науки | www.dnevniknauki.ru | СМИ Эл № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

последовательности по мере накопления гликогена аномальной структуры в мышцах. Односторонний птоз может быть единственным проявлением болезни, предшествуя развитию бульбарного паралича и генерализованному миопатическому синдрому [13].

В случаях позднего дебюта гликогеноза II типа прогрессирующая слабость скелетной и дыхательной мускулатуры у взрослых может сопровождаться двусторонним птозом и офтальмоплегией [6, 13].

Описаны случаи офтальмопатии, частично регрессировавшей на фоне значительного увеличения дозировки ферментной заместительной терапии. При этом отмечено, что, в отличие от других симптомов миопатии, птоз встречается чаще страбизма и не чувствителен к средним терапевтическим дозировкам ферментной заместительной терапии, что может объясняться структурными различиями скелетных мышц и мышцы, поднимающей верхнее веко [6, 8, 12]. Необходимо отметить, что нарушения функции глазодвигательных мышц и птоз могут быть обусловлены поражением на уровне ядер глазодвигательного нерва в среднем мозге.

При младенческой форме гликогеноза II типа скопление гликогена и вакуолизация отмечены при электронной микроскопии экстраокулярных мышцах, гладкой мускулатуры ресничного тела, а также выявлены в эндотелиальных клетках роговицы, клетках пигментного эпителия радужной оболочки глаза, ганглионарных клетках сетчатки, в клетках внутреннего ядерного слоя, внутреннем сегменте фоторецепторов сетчатки и перицитах капилляров конъюнктивы [8, 12].

Таким образом, обширный клинический опыт, представленный в современной литературе, отражает разнообразие клинических форм гликогенозов и сложность дифференциальной диагностики в случаях миодистрофии при отсутствии признаков вовлечения в патологический процесс других систем организма. В связи с неспецифическим характером

миопатического синдрома и медленным прогрессированием болезни диагностический поиск может занять несколько лет.

На этапе моносимптомного течения заболевания при отсутствии гепатомегалии и лабораторных индикаторов дисфункции печени дифференциальная диагностика гликогеноза основана только на результатах молекулярно-генетических методах исследования. Разработка новых терапевтических стратегий, своевременное использование ферментной заместительной терапии могут повлиять на прогноз выживаемости и качество жизни пациентов, поэтому рассмотрение болезней накопления гликогена в рамках дифференциальной диагностики изолированных миопатических синдромов, как локальных, так и генерализованных, приобретает важное прогностическое значение.

Библиографический список:

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Сурков А.Н., Гундобина О.С., Вишнева Е.А., Маргиева Т.В., Вашакмадзе Н.Д., Селимзянова Л.Р. Ведение детей с гликогеновой болезнью (нозологические формы с поражением печени). Современные клинические рекомендации. / А.А.Баранов // Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т.17. - №4. – С. 303–317.
2. Горбунова В.Н., Бучинская Н.В., Захарова Е.Ю. Клиника и эпидемиология лизосомных болезней накопления. / В.Н. Горбунова // Медицинская генетика. – 2022. – Т.21. - №6. – С.3-15.
3. Куцев С.И. Путь пациента с редким диагнозом: нормативные документы и организация лечебно-диагностического процесса при орфанном заболевании в Российской Федерации. / С.И. Куцев // Нервно-мышечные болезни. – 2017. - Т.7. - №4. - С.61-63.
4. Федосеева И.Ф., Попонникова Т.В., Галиева Г.Ю., Мошнегуц С.В.

Клинический случай редкого нейродегенеративного заболевания с

- накоплением железа в мозге, тип 4, у ребенка 15 лет. / И.Ф.Федосеева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т.64. - №5. – С.109-113.
5. Федосеева И.Ф., Попонникова Т.В., Пиневиц О.С. Миопатический синдром при болезни накопления гликогена IV типа на примере семейного случая. / И.Ф.Федосеева // Бюллетень сибирской медицины. – 2024. – Т.23. - №3. – С.172-177.
 6. Brignol T., Urtizberea J. Болезнь Помпе и офтальмопатия: обзор литературы. // Нервно-мышечные болезни. – 2015. – Т.5. - №1. – С.19-24.
 7. Bruno C., van Diggelen O.P., Cassandrini D. et al. Clinical and genetic heterogeneity of branching enzyme deficiency (glycogenosis type IV). *Neurology*. 2004;63:1053-1058.
 8. Chien Y.H., Lee N.C., Tsai Y.J. et al. Prominent vacuolation of the eyelid levator muscle in an early-treated child with infantile onset Pompe disease. *Muscle Nerve* 2014;50(2):301-2
 9. Derks T.G.J., Peek F., de Boer F. et al. The potential of dietary treatment in patients with glycogen storage disease type IV. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44:693-704.
 10. Ellingwood S.S., Cheng A. Biochemical and Clinical Aspects of Glycogen Storage Diseases. *J Endocrinol*. 2018;238(3):131–141.
 11. Gümüş E., Özen H. Glycogen storage diseases: An update. *World J Gastroenterol* 2023; 29(25):3932-3963.
 12. Prakalapakorn S.G., Proia A.D., Yanovitch T.L. et al. Ocular and histologic findings in a series of children with infantile Pompe disease treated with enzyme replacement therapy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2014;51(6):355-62.
 13. Ravaglia S., Bini P., Garaghani K.S. et al. Ptosis in Pompe disease: common genetic background in infantile and adult series. *J Neuroophthalmol* 2010;30(4):389-90.

- 14.Szymanska E., Szymanska S., Truszkowska G., et al. Variable clinical presentation of glycogen storage disease type IV: from severe hepatosplenomegaly to cardiac insufficiency. Some discrepancies in genetic and biochemical abnormalities. *Arch Med Sci.* 2018; 14(1):237–247. doi: 10.5114/aoms.2018.72246.

Оригинальность 76%