

Гусина А.А.<sup>1</sup>, Зиновик А.В.<sup>1</sup>, Мясников С.О.<sup>1</sup>, Калинина Е.А.<sup>1</sup>, Мотюк И.Н.<sup>2</sup>, Гусина Н.Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Гродненский областной клинический перинатальный центр, Гродно, Беларусь

Gusina A. A.<sup>1</sup>, Zinovik A. V.<sup>1</sup>, Myasnikov S. O.<sup>1</sup>, Kalinina E. A.<sup>1</sup>, Motyuk I. N.<sup>2</sup>, Gusina N. B.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Republican Scientific Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Grodno Regional Clinical Perinatal Center, Grodno, Belarus

## Болезнь Жакена: обзор литературы и описание клинического случая

Jaeken Disease: Literature Review and Description  
of the Clinical Case

---

### Резюме

---

Статья посвящена болезни Жакена. Это заболевание относится к наследственным дефектам гликозилирования. Наследственные дефекты гликозилирования или CDG-синдромы – новый класс редких генетически детерминированных нарушений метаболизма, развитие которых обусловлено дефицитом активности ферментов, осуществляющих модификацию белков и других макромолекул путем присоединения и изменения углеводных цепей (гликозилирования). Болезнь Жакена (PMM2-CDG, CGD-1a) – наиболее распространенный и хорошо изученный CDG-синдром. Причиной заболевания являются мутации в гене PMM2. Клинические болезни Жакена включают задержку физического и психомоторного развития, умственную отсталость, специфические дисморфии, изменения со стороны кожи и подкожной клетчатки, атаксию, мозжечковый синдром, судороги, инсультоподобные эпизоды, периферическую полинейропатию, миопатию, кифоз/сколиоз, контрактуры суставов, нарушения функций желудочно-кишечного тракта и печени, патологические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, почек, эндокринной системы, глаз и системы гемостаза. В работе представлен собственный опыт биохимической и молекулярно-генетической диагностики заболевания и клиническое наблюдение пациентки с PMM2-CDG. Девочка родилась доношенной, с нормальными показателями массы и длины тела. С рождения у ребенка отмечали срыгивания, мышечную гипотонию, гипорефлексию. В возрасте 2 месяцев отмечены отставание в психомоторном развитии, мышечная гипотония, сходящееся косоглазие, бульбарные нарушения, черепно-лицевые дисморфии, инвертированные соски, линейные участки атрофии подкожно-жирового слоя на голенях, локальное отложение жировой ткани в области щек, врожденный порок сердца, увеличение печени, диффузные изменения в паренхиме почек. В возрасте 3 месяцев выявили гипоплазию мозжечка. При лабораторном обследовании обнаружили повышение активности арилсульфатазы А и увеличение концентрации тиреотропного гормона в сыворотке крови. При изoeлектрическом фокусировании трансферрина обнаружен аномальный профиль гликозилирования. При прямом секвенировании гена PMM2 у пациентки были выявлены мутации с.169 G>A (p.G57R) и с.422 G>A (p.R141H) во втором и пятом экзонах.

**Ключевые слова:** наследственные нарушения гликозилирования, CDG-синдром, болезнь Жакена, PMM2-CDG, CGD-1a.

---

**Abstract**

---

The review and clinical report is dedicated to PMM2-CDG. This disorder belongs to CDG-syndromes. CDG-syndromes are a new class of rare genetically determined errors of metabolism caused by deficiency of enzymes that participate in glycosylation. Jaeken syndrome (PMM2-CDG, CDG-Ia) is the most frequent and well-studied CDG-syndrome. The cause of the disease is the mutations in the PMM2 gene. Clinical manifestations of Jaeken syndrome include delayed physical and psychomotor development, mental retardation, specific dysmorphism, changes in the skin and subcutaneous tissue, ataxia, cerebellar syndrome, seizures, stroke-like episodes, peripheral polyneuropathy, myopathy, kyphosis/scoliosis, joint contractures, abnormalities in the gastrointestinal tract and liver, pathological changes in the cardiovascular system, kidneys, endocrine system, eyes and hemostasis system. The paper presents our own experience of biochemical and molecular genetic diagnosis of the disease and clinical observation of a patient with PMM2-CDG. Female patient was born after uneventful pregnancy with normal weight and length. Hypotonia, hyporeflexia and feeding problems were present at birth. At the age of 2 months she had psychomotor retardation, muscular hypotonia, convergent strabismus, Bulbar dysfunction, dysmorphic features, inverted nipples, linear sections of the atrophy of the subcutaneous fat on the legs, local deposition of fatty tissue in the cheek area, congenital heart disease, enlarged liver, diffuse changes in the renal parenchyma. At the age of 3 months, cerebellar hypoplasia was found. Laboratory evaluation showed the elevated lysosomal arylsulfatase A and thyroid-stimulating hormone. Abnormal glycosylation profile was detected during isoelectric focusing of transferrin. PMM2 gene sequencing resulted in detection of 2 heterozygous missense mutations c.169 G> A (p.G57R) and p.422 G> A (p.R141H) in the second and fifth exons.

**Keywords:** congenital disorders of glycosylation, CDG-syndrome, Jaeken syndrome, PMM2-CDG, CGD-Ia.

---

**■ ВВЕДЕНИЕ**

Наследственные дефекты гликозилирования (CDG-синдромы) – редкие генетически детерминированные нарушения метаболизма, развитие которых обусловлено дефицитом активности ферментов, осуществляющих гликозилирование, т. е. модификацию белков и других макромолекул путем присоединения и изменения углеводных цепей. Остатки сахаров помогают молекулам белков и липидов формировать правильную пространственную конфигурацию (конформацию) и обеспечивают их стабильность, служат своего рода опознавательными знаками, необходимыми для внутриклеточной сортировки молекул, участвуют в передаче внутриклеточных сигналов и осуществлении межклеточных взаимодействий. Гликозилированные макромолекулы выполняют в организме самые различные функции: это ферменты, транспортные и структурные белки, факторы свертывания крови и антикоагулянты, иммуноглобулины и гормоны, компоненты клеточных мембран, ионные каналы, различные медиаторы, рецепторы и т. д. [1]. Первое сообщение о наследственном нарушении гликозилирования было опубликовано J. Jaeken и соавторами в 1980 г. [2]. Авторы описали двух сестер-близнецов в возрасте двух лет с задержкой психомоторного развития, разнонаправленными изменениями со стороны многих гликопротеинов сыворотки крови и повышенной концентрацией белка в ликворе. Характер поражения нервной системы у этих

детей позволял предположить демиелинизирующее заболевание. Гетерогенные изменения различных гормонов и ферментов: флюктуация уровней пролактина, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и гормона роста, снижение концентрации тироксин-связывающего глобулина, умеренное повышение активности лизосомной арилсульфатазы А в сыворотке крови привели исследователей к мысли о том, что, по-видимому, в организме их пациенток нарушены процессы гликозилирования. В 1984 г. J. Jaeken и соавторы в подтверждение этой гипотезы сообщили об аномальном профиле гликозилирования трансферрина у наблюдаемых ими девочек [3]. Так впервые появилось понятие о CDG-синдромах, а исследование гликозилирования трансферрина с помощью изоэлектрического фокусирования (ИЭФ) стало основным методом диагностики этого состояния. В 1995 г. van Schaftingen установила, что причиной заболевания у девочек, которых описал J. Jaeken, является дефицит активности фермента фосфоманномутаза-2 [4]. Через два года был открыт ген, кодирующий этот фермент, и идентифицированы первые мутации у пациентов [5].

Наследственный дефицит фосфоманномутаза-2 (CDG-Ia, наследственный дефицит фосфоманномутаза-2, болезнь Жакена) – наиболее распространенный и хорошо изученный CDG-синдром. Распространенность PMM2-CDG составляет 1:20 000 – 1:79 000, частота носительства заболевания – 1:60 – 1:118 [6–8]. Тип наследования – аутосомно-рецессивный.

Различают три типа PMM2-CDG [9], которые ранее характеризовались как три стадии одного заболевания:

1. Инфантильный мультисистемный тип, который включает две формы: нефатальную чисто неврологическую и неврологическую мультивисцеральную форму.
2. Поздне-инфантильный, детский тип.
3. Взрослый тип.

Беременность плодом с болезнью Жакена обычно протекает без осложнений. Дети рождаются доношенными с нормальными показателями длины и массы тела. Чисто неврологическая форма инфантильного мультисистемного типа болезни Жакена проявляется на первом году жизни преимущественно неврологической симптоматикой [9, 10].

Неврологическая мультивисцеральная форма инфантильного мультисистемного типа манифестирует в первые три месяца жизни. В клинической картине доминируют симптомы поражения внутренних органов. Гипотония и признаки поражения мозжечка у таких пациентов также присутствуют. Эта форма PMM2-CDG характеризуется высокой (до 20–30%) летальностью на первом году жизни в результате некурабельной гипоальбуминемии и анасарки, печеночной недостаточности, патологии сердечно-сосудистой системы, кровотечений, инфекционного поражения легких [10].

Признаки поздне-инфантильного, детского типа PMM2-CDG: задержка психомоторного развития, гипотония, косоглазие, атаксия и умственная отсталость – проявляются в возрасте от 3 до 10 лет [11].

У немногих известных пациентов с взрослым типом PMM2-CDG первыми симптомами заболевания были: первичная аменорея, атаксия, психические расстройства [12]. Интеллект у всех этих лиц был сохранен.

**Таблица 1**  
**Клинические проявления болезни Жакена**

Дисморфии	Выступающий лоб, миндалевидный разрез глаз, большие уши с крупными мочками, тонкая верхняя губа, выступающий подбородок, длинные тонкие пальцы рук и ног
Кожа и подкожная клетчатка	Втянутые соски, аномальное распределение подкожной жировой клетчатки, грубая кожа с расширенными порами («апельсиновая корка»)
Нервная система	Задержка психомоторного развития, умственная отсталость, аксиальная гипотония, мозжечковый синдром, судороги, инсультоподобные эпизоды, периферическая полинейропатия, миопатия
Костно-мышечная система	Остеопения, кифоз/сколиоз, контрактуры суставов, укорочение конечностей, артрогрипоз, множественный дизостоз
Желудочно-кишечный тракт, печень	Нарушения вскармливания, рвота, гастроэзофагеальный рефлюкс, эзофагит, хроническая диарея, стеаторея, протеин-теряющая энтеропатия, нарушения функции печени, гепатомегалия, фиброз и цирроз печени, гипоальбуминемия, отеки, асцит, анасарка
Почки	Кисты в почках, протеинурия, тубулопатия, нефротический синдром
Сердечно-сосудистая система	Кардиомиопатия, гидроперикард, тампонада сердца, ишемия миокарда
Орган зрения	Аномальные движения глаз, косоглазие, катаракта, пигментный ретинит, нистагм, корковая (транзиторная) слепота, аномалии рефракции
Эндокринная система	Задержка роста, гипогликемия и/или гиперинсулинемия, гипотиреоз, гипергонадотропный гипогонадизм, флюктуация уровней пролактина и гормона роста
Иммунная система	Рецидивирующие инфекции, гипогаммаглобулинемия
Кровь и кроветворная система, система гемостаза	Тромбоцитопения, тромбоцитоз, лейкоцитоз, анемия, коагулопатия, снижение активности факторов свертывания, кровотечение, снижение активности антитромбина III, протеинов С и S, тромбоз

Более подробно особенности течения различных типов PMM2-CDG описаны в нашей работе, посвященной мозжечковому синдрому в клинической картине наследственных нарушений гликозилирования [13].

Болезнь Жакена – мультисистемная патология, основные проявления заболевания со стороны различных органов и систем перечислены в табл. 1.

Дисморфии, перечисленные в табл. 1, присутствуют, по сведениям различных авторов, у 29–65% пациентов с болезнью Жакена и по мере взросления становятся менее заметными. Выступающий подбородок формируется с возрастом, вначале может иметь место ретрогнатия. Кроме того, при PMM2-CDG описывают также диспластичные уши («чашевидные» уши, «мятые» уши, смещенные впереди или низко посаженные уши), длинный фильтр, высокое небо, длинное лицо, узкие/короткие глазные щели, эпикант, выступающий нос, гипер- и гипотелоризм, монголоидный и антимонголоидный разрез глаз, уплощенное переносье и высокое переносье. Грубые черты лица отмечены у взрослых пациентов [14].

Аномалии кожи и подкожной клетчатки: втянутые соски и характерное нарушение распределения подкожной жировой клетчатки с формированием выступающих жировых отложений в области щек, верхней части ягодиц, тыльной поверхности кистей рук обнаружили у 53% и 47% пациентов соответственно [14]. Выраженность нарушений в распределении подкожной жировой клетчатки уменьшается с возрастом,

и у взрослых пациентов с PMM2-CDG аномалии кожи и подкожной клетчатки наблюдают редко [12].

Симптомы патологии центральной и периферической нервной системы доминируют в клинической картине болезни Жакена. У пациентов выявляют задержку психомоторного развития, умственную отсталость, мозжечковый синдром, судороги, инсультоподобные эпизоды, периферическую полинейропатию.

Поражение мозжечка является наиболее постоянным признаком PMM2-CDG. Наиболее ранними клиническими проявлениями патологии мозжечка являются нарушения вскармливания, косоглазие и окуломоторная апраксия [15], более поздними – покачивание туловища при попытках сидеть самостоятельно, дисметрия, атаксическая походка, дизартрия [16, 17]. При магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ) у пациентов с PMM2-CDG выявляют гипоплазию/атрофию мозжечка [18]. Как правило, уменьшение объема мозжечка при МРТ можно обнаружить после трех месяцев жизни [19]. Наличие клинических и инструментальных признаков поражения мозжечка констатируют практически у всех лиц с болезнью Жакена [16].

Задержка психомоторного развития и умственная отсталость различной степени тяжести присутствует у всех пациентов с инфантильным и детским типом заболевания [11, 16].

Судороги возникают у 45–60% пациентов с болезнью Жакена [16]. Судорожный синдром при PMM2-CDG обычно манифестирует в возрасте старше трех месяцев жизни нередко на фоне интеркуррентного заболевания и обычно хорошо поддается медикаментозной коррекции [20].

Признаки периферической полинейропатии могут появляться у пациентов с PMM2-CDG к концу первого года жизни и прогрессируют с возрастом [12].

Инсультоподобные эпизоды – специфическое проявление инфантильного типа болезни Жакена, которое описано у 20–55% пациентов в возрасте 4–15 лет [21]. Инсультоподобные эпизоды возникают обычно на фоне интеркуррентных заболеваний и проявляются нарушениями сознания вплоть до комы, судорогами и очаговой неврологической симптоматикой. Полное восстановление функций происходит в течение нескольких часов, но иногда процесс выздоровления затягивается на несколько месяцев.

Изменения со стороны скелета: остеопению, остеопороз, деформации грудной клетки, кифоз, сколиоз, ограничение подвижности и контрактуры суставов – выявляют практически у всех лиц с PMM2-CDG. Патология опорно-двигательного аппарата – следствие поражения нервной системы и основная причина ограничения жизнедеятельности у взрослых пациентов. Деформации грудной клетки и позвоночника могут приводит к таким осложнениям, как дыхательная недостаточность и миелопатия [22].

Нарушения вскармливания (срыгивания, рвота, плохой аппетит) – очень частый симптом PMM2-CDG у младенцев и детей раннего возраста и одна из причин задержки роста и гипотрофии. Большинству пациентов требуется дополнительное высококалорийное зондовое питание или гастростомия, чтобы обеспечить достаточное поступление питательных веществ.

Экссудативная (протеин-теряющая) энтеропатия – состояние, характеризующееся потерей плазменных белков через желудочно-кишечный тракт, проявляется эпизодами диареи, стеатореи, гипоальбуминемией, отеками, асцитом и анасаркой – также весьма специфична для болезни Жакена [9].

Признаки поражения печени обнаруживают у всех пациентов с неврологической мультивисцеральной формой заболевания, а также в ряде случаев и у детей с чисто неврологической формой. Чаще всего выявляют увеличение активности трансаминаз и гепатомегалию. Как правило, к 2,5–3 годам симптомы повреждения печени исчезают без лечения. Однако описаны также случаи тяжелой патологии печени с развитием цирроза и печеночной недостаточности, которые стали причиной гибели пациентов [23].

Патологию почек и мочеполовой системы не считают характерной для болезни Жакена. Аномалии развития почек редко наблюдаются у детей и не были описаны у взрослых. Часто сообщают о повышенной экзогенности почек, выявляемой при ультразвуковом исследовании, из-за наличия кист. Функция почек у большинства пациентов сохранена, хотя в литературе упоминаются случаи протеинурии, тубулопатии и даже нефротического синдрома при PMM2-CDG [24].

Патологию сердечно-сосудистой системы: врожденные пороки сердца, гипертрофическую и дилатационную кардиомиопатию и перикардит – обнаруживают не менее чем у половины пациентов с нарушениями вскармливания. У 30% лиц с болезнью Жакена обнаруживают выпот в полости перикарда – это самое частое поражение сердца при PMM2-CDG [25].

К офтальмологическим проявлениям болезни Жакена относят косоглазие, пигментный ретинит, нистагм и аномалии рефракции. Косоглазие – один из самых частых симптомов заболевания, который встречается, по сведениям различных авторов, у 64–100% пациентов [14]. Предполагают, что косоглазие при PMM2-CDG возникает в результате слабости глазных мышц и поражения мозжечка. Нистагм также является симптомом патологии мозжечка. Признаки пигментного ретинита могут быть обнаружены у пациентов с болезнью Жакена уже к концу первого года жизни, особенно при использовании электроретинографии [26]. Симптомы пигментной дегенерации сетчатки нередко выявляют у детей школьного возраста и часто – у взрослых. Причиной развития пигментного ретинита при PMM2-CDG считают нарушения гликозилирования белков палочек и колбочек. Аномалии рефракции, в частности миопию, обнаруживают более чем у половины пациентов [27].

Нарушения функции щитовидной железы диагностируют у 75% пациентов с болезнью Жакена и связывают с нарушением гликозилирования тиреотропного гормона и тироксин-связывающего глобулина [28]. Персистирующая гипогликемия и гиперинсулинизм также часто встречаются при этом заболевании. Гипергонадотропный гипогонадизм и преждевременная овариальная недостаточность – характерное проявление PMM2-CDG. Отсутствие полового развития и менархе диагностированы у большинства девочек-подростков и взрослых женщин с этим заболеванием. Половое развитие у мужчин обычно не страдает [9].

У пациентов с PMM2-CDG описывают разнообразные изменения в клеточном составе крови: анемию, лейкоцитоз, тромбоцитопению и тромбоцитоз. Активность факторов свертывания и антикоагулянтных протеинов часто снижена, что может приводить как к кровотечению, так и к тромбозу [27].

### Диагностика

Специфическими в отношении лабораторной диагностики болезни Жакена являются:

- тесты, демонстрирующие аномальное гликозилирование гликопротеинов, в частности трансферрина или альфа-1-антитрипсина [29]. При этом могут использоваться различные методы: ИЭФ, электрофорез в полиакриламидном геле с SDS, капиллярный электрофорез, жидкостная или газовая хроматография, масс-спектрометрия;
- определение активности фосфоманномутазы-2 [4];
- выявление мутаций в гене PMM2 [30].

ИЭФ трансферрина – первый и наиболее распространенный метод диагностики наследственных нарушений гликозилирования белков. Нормальная изоформа трансферрина (тетрасиалотрансферрин,  $S_4$ ) содержит две разветвленные углеводные цепи, каждая из которых содержит два остатка сиаловой кислоты. Таким образом, тетрасиалотрансферрин содержит 4 остатка сиаловых кислот, что схематично изображено на рис. 1. При PMM2-CDG обнаруживают аномальные ди- и асиаловые трансферрины (изоформы  $S_2$  и  $S_0$ ), содержащие лишь 2 остатка сиаловых кислот или не содержащие их вовсе.

Изоэлектрическое фокусирование трансферрина не информативно при обследовании пациентов младше 6 недель жизни, в этих случаях предпочтительно исследование альфа-1-антитрипсина [29].

### Лечение

Специфическая терапия болезни Жакена не разработана. Обзор исследований, посвященных этой проблеме, опубликован Freeze [32].

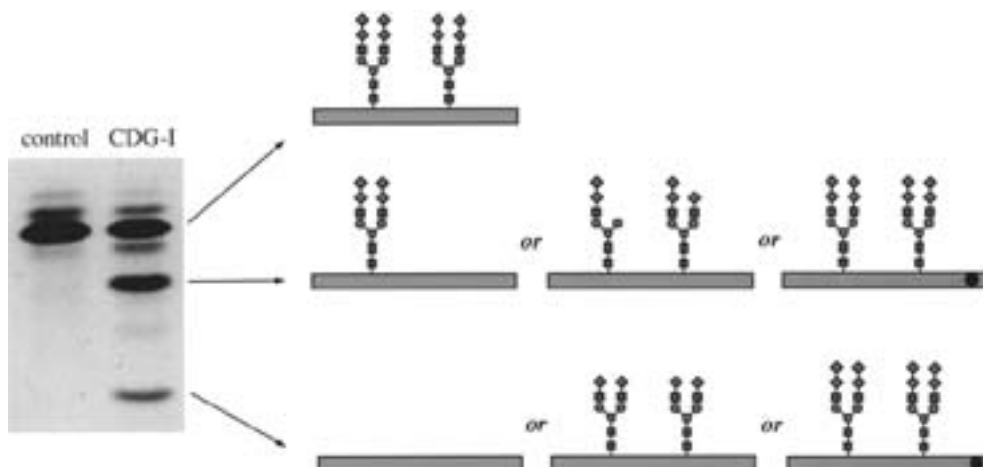


Рис. 1. Изофокусирование трансферрина при PMM2-CDG [31]

Наиболее перспективными представляются разработки фармакологических шаперонов, молекул небольших размеров, введение которых позволит повысить активность фосфоманнутаза-2 [33].

Симптоматическая терапия при PMM2-CDG включает коррекцию питания, активное физиотерапевтическое лечение, направленное на предотвращение скелетных деформаций, противосудорожные препараты, коррекцию уровня глюкозы и альбумина, заместительную гормональную терапию при гипотиреозе и гипогонадизме, антиагреганты и антикоагулянты при инсультоподобных эпизодах и тромбозах, свежемороженную плазму и препараты факторов свертывания при кровотечениях.

## ■ ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Пациентка К. Ч. впервые осмотрена врачом-генетиком в возрасте 2 месяцев в связи с подозрением на лейкодистрофию. При анализе родословной установлено, что родители пациентки здоровы, молоды, брак для обоих родителей первый, неродственный, однако оба супруга и их родители происходят из одной области Беларуси. Пробанд родилась от второй беременности; от первой беременности супруги имеют здорового ребенка мужского пола. Беременность пробандом протекала на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности. Роды произошли в сроке 41 неделя путем кесарева сечения в связи с тазовым предлежанием плода. Девочка родилась с массой тела 3300 г (55-й перцентиль), длиной 53 см (98-й перцентиль), окружностью головы 37 см (99-й перцентиль), оценка по Апгар 8/8 баллов. Для оценки параметров физического развития использовали программное средство ВОЗ Anthro, версия 3. С рождения у ребенка отмечали срыгивания, мышечную гипотонию, гипорефлексию. При проведении МРТ головного мозга в возрасте 2 месяцев было выявлено поражение белого вещества по типу лейкодистрофии. Врачом-генетиком отмечены: пропорциональное телосложение, масса тела 6400 г (более 97-го перцентиль), окружность головы 38,5 см (60-й перцентиль), сходящееся косоглазие, черепно-лицевые дисморфии (высокий лоб, антимоноголоидный разрез глаз, уплощенное переносье, заостренный нос, тонкие губы, микроретрогения, разные диспластичные ушные раковины с обедненным рисунком), мышечная гипотония, гипопигментированные, инвертированные соски, линейные участки атрофии подкожно-жирового слоя на обеих голених, локальное отложение жировой ткани в области щек, на кистях, ягодицах, бедрах. Пациентка отставала в психомоторном развитии: не удерживала голову, взгляд фиксировала лишь кратковременно, практически не улыбалась. Вследствие бульбарных нарушений ребенка приходилось докармливать через зонд. При эхокардиографии у девочки выявили врожденный порок сердца: сужение устья легочной артерии, открытое овальное окно, дополнительную хорду левого желудочка. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости были обнаружены увеличение печени и диффузные изменения в паренхиме почек. При рентгеновской компьютерной томографии головного мозга в возрасте 3 месяцев зафиксировали признаки гипоплазии мозжечка с атрофическими изменениями. При аудиометрии выявили сенсоневральную тугоухость справа. Окулист отметил ангиопатию сетчатки.



**Таблица 2**  
**Активность лизосомных ферментов в плазме крови пациентки**

Фермент	Активность в плазме крови, нмоль/ч на мг белка	
	пациент	норма
Альфа-маннозидаза	23,2	6–64
Альфа-фукозидаза	209,6	123–1600
Общая бета-гексозаминидаза	632	511–2500
Арилсульфатаза А	120	5,9–22
Бета-глюкуронидаза	100	150–380

При электроэнцефалографии выявили дизритмию. При проведении лабораторных исследований у ребенка обнаружили повышение активности арилсульфатазы А в сыворотке крови до 120 нмоль/час/мл при нормальном уровне 5,9–22 нмоль/час/мл (табл. 2) и увеличение концентрации тиреотропного гормона до 14,77 мМЕ/л при норме 0,39–6,16 мМЕ/л, при этом концентрации общего и свободного тироксина были в пределах нормальных значений: 44 нмоль/л (норма 69–141 нмоль/л) и 9,29 пмоль/л (10,3–25,8 пмоль/л).

На момент написания этой работы пациентке исполнилось 5 лет. Показатели физического развития ребенка: масса тела 12 кг (менее 1-го перцентиля), рост 102 см (3-й перцентиль). Со слов родителей, состояние девочки остается стабильным с некоторым улучшением неврологического статуса и прекращением эпизодов асцита, в связи с которыми ребенок неоднократно госпитализировался в лечебные учреждения для проведения лапароцентеза. Пациентка может сидеть у опоры, глотает жидкую пищу, что позволило отказаться от кормления через зонд. У пациентки сохраняются локальные отложения жировой ткани в области щек, что представлено на рис. 2.



**Рис. 2. Локальные отложения жировой ткани в области щек у пациентки К. Ч. в возрасте 5 лет (слева) и 6 месяцев (справа)**

Для подтверждения диагноза PMM2-CDG пациентке были выполнены ИЭФ трансферрина и секвенирование гена PMM2.

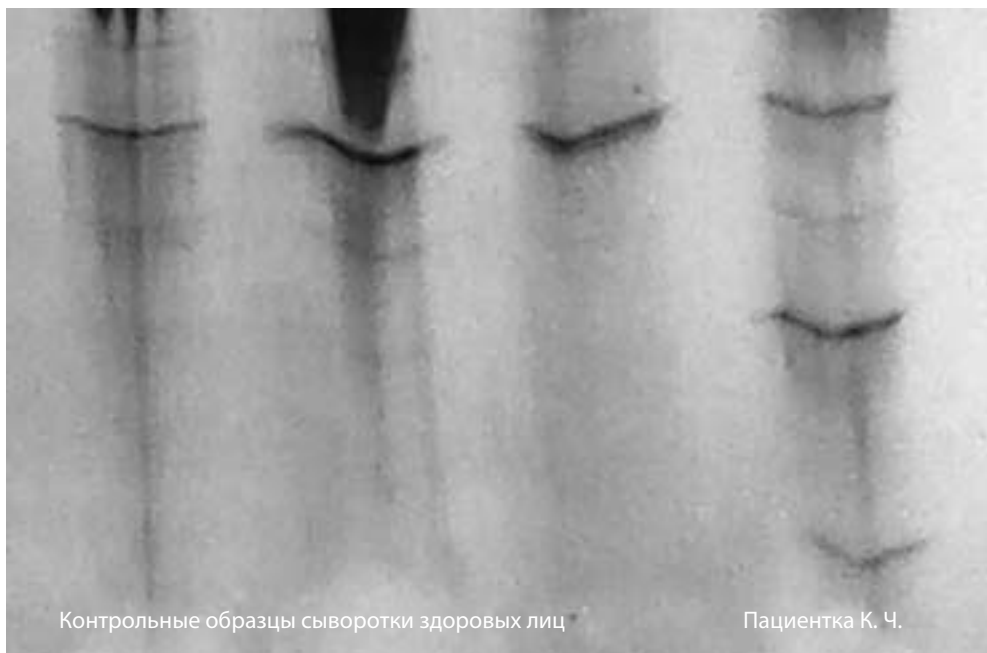
ИЭФ выполняли по методике, предложенной Wada [34] и соавторами, с некоторыми модификациями. ИЭФ проводили в полиакриламидном геле размером 90х70х0,2 мм, содержащем акриламида 4,85%, бис-акриламида 0,15%, глицерина 10%, формалита с pH 4–6,5 6,25%, тетраметиметилендиамина 0,8%, аммония персульфата 0,25%. В качестве биологического материала использовали сыворотку крови. Образцы сыворотки предварительно инкубировали с раствором соли железа (III). ИЭФ проводили при напряжении 5000 В в течение 1500 В\*ч. Для окраски геля использовали краситель Кумасси бриллиантовый синий R-250.

В качестве материала для молекулярно-генетического исследования использовали образец ДНК пациентки, выделенный из лейкоцитов методом солевой экстракции [35].

Анализ нуклеотидной последовательности гена PMM2 проведен методом прямого секвенирования на автоматическом анализаторе ABI PRISM 3500 (Applied Biosystems). Амплификация экзонов гена проводилась с помощью олигонуклеотидных праймеров, предложенных Vega и соавторами [36].

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При ИЭФ трансферрина у девочки был обнаружен аномальный профиль гликозилирования, в котором присутствовали α- и дисиалотрансферрины, что представлено на рис. 3.



**Рис. 3. Аномальный профиль гликозилирования трансферрина у пациентки К. Ч.**

При прямом секвенировании гена PMM2 у пациентки были выявлены мутации с.169 G>A и с.422 G>A во втором и пятом экзонах. Результаты секвенирования представлены на рис. 4 и 5.

Таким образом, на основании ранней манифестации клинических проявлений заболевания, сочетания неврологической симптоматики с признаками поражения внутренних органов и характерными дисморфиями, результатов ИЭФ и прямого секвенирования гена PMM2 описываемый случай был классифицирован как PMM2-CDG (CDG-Ia), инфантильный мультисистемный тип, неврологическая мультивисцеральная форма.

Мутация с.422 G>A (R141H) в пятом экзоне гена PMM2 приводит к замене аминокислоты аргинина на гистидин в кодоне 141. Это самый частый мутантный аллель, который обнаружили у 75% пациентов с болезнью Жакена европейского происхождения [30]. Мутация с.422 G>A не описана в гомозиготном состоянии. Pirard и соавторы показали, что наличие этой мутации приводит к практически полному отсутствию активности фермента, которая составляет не более 0,4% активности нормального белка и, кроме того, в 10 раз снижает сродство энзима к субстрату и активатору маннозо-1,6-бифосфату [37]. На основании этих данных Matthijs и соавторы пришли к заключению, что полное отсутствие активности фосфоманномутазы-2 является состоянием, не

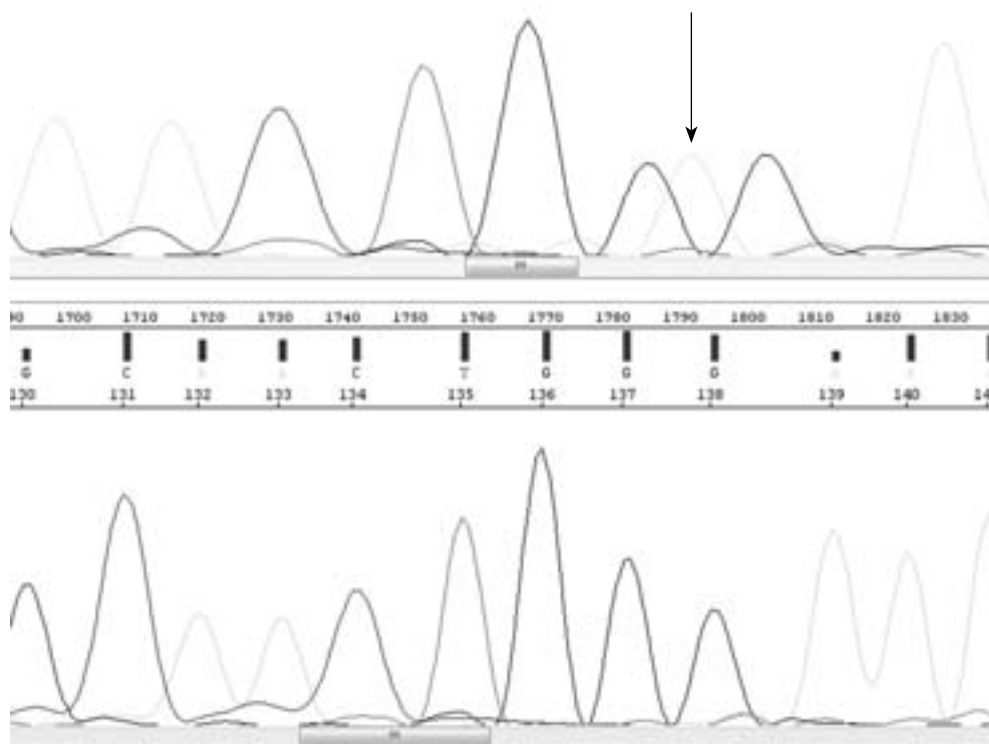
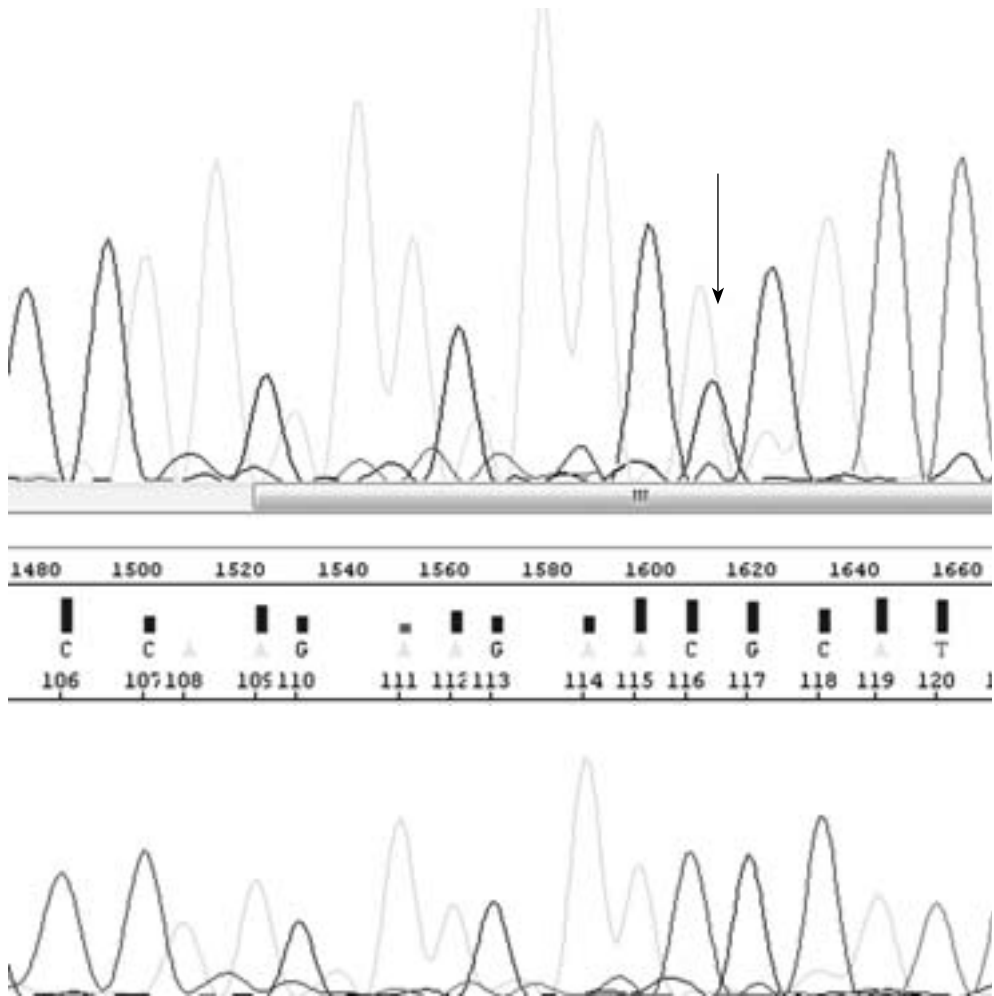


Рис. 4. Мутация с.169 G>A во втором экзоне гена PMM2 (отмечена стрелкой)



**Рис. 5. Мутация с.422 G>A в пятом экзоне гена PMM2 (отмечена стрелкой)**

совместимым с жизнью [38]. Степень снижения активности фермента у компаундных гетерозиготных носителей мутации с.422 G>A зависит от характера второго повреждения гена PMM2. Например, при сочетании D65Y/R141H остаточная активность фермента остается достаточно высокой. Максимальное снижение активности PMM2 отмечено для генотипов F119L/R141H, D188G/R141H [16]. При низкой остаточной активности фермента прогноз относительно выживания пациентов с болезнью Жакена неутешительный, о чем свидетельствуют наблюдения за пациентами с генотипом D188G/R141H. По сведениям Pirard и соавторов, из 5 их пациентов с таким генотипом 4 погибли в период грудного возраста [16]. В большинстве случаев у носителей с.422 G>A, как и у нашей пациентки, развивается инфантильная форма PMM2-CDG [28].

Вторая мутация с.169 G>A во втором экзоне гена PMM2 приводит к замене аминокислоты глицина на аргинин в кодоне 57. Это редкая мутация. В доступных нам источниках литературы повреждение в этом кодоне упоминается лишь дважды [39, 40]. В обоих случаях речь идет о замене с.169 G>C, что приводит к такому же изменению аминокислотной последовательности белка, что и с.169 G>A. Впервые об этом повреждении сообщили Miller и соавторы [40]. Исследователи описали пациента с инфантильной формой болезни Жакена и генотипом G57R/R141H. Диагноз PMM2-CDG этому ребенку был поставлен в возрасте 3,5 месяца. У мальчика выявили выраженные нарушения вскармливания, гипотонию и задержку психомоторного развития, косоглазие, гепатомегалию, втянутые соски и аномальное распределение подкожной жировой клетчатки, увеличение активности трансаминаз в сыворотке крови, низкий уровень альбумина вследствие протеин-теряющей энтеропатии, тромбоцитоз, лейкоцитоз, увеличение международного нормализованного отношения, снижение активности антикоагулянтных белков. Этого ребенка, как и нашу пациентку, приходилось докармливать через зонд. Несмотря на массивную нутритивную поддержку показатели роста и массы тела у пациента оставались низкими по отношению к возрастной норме. В 17 месяцев при проведении теста на генерацию инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР 1) с гормоном роста была диагностирована резистентность к гормону роста и начато лечение рекомбинантным ИФР 1. В результате этого лечения к 40 месяцам жизни рост и масса тела ребенка нормализовались. Работа Miller и соавторов свидетельствует о том, что дефекты гликозилирования нарушают функционирование системы гормон роста – ИФР 1. Нарушения в этой системе наряду с нарушениями вскармливания, протеин-теряющей энтеропатией, мальабсорбцией и патологией печени играют важную роль в формировании задержки роста и гипотрофии у пациентов с PMM2-CDG.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

PMM2-CDG (CDG-Ia) – тяжелое мультисистемное заболевание, в клинической картине которого доминирует неврологическая симптоматика. Генотип в значительной степени коррелирует с выраженностью фенотипических проявлений и обуславливает развитие конкретного типа болезни Жакена. При неврологической мультивисцеральной форме инфантильного мультисистемного типа PMM2-CDG витальный прогноз определяется в первые годы жизни и зависит от тяжести висцеральной патологии. При выраженных нарушениях функций печени, сердца, значительной гипоальбуминемии вследствие протеин-теряющей энтеропатии прогноз жизни пациентов может быть неблагоприятным.

Важная особенность PMM2-CDG, отличающая это заболевание от другой наследственной метаболической патологии, заключается в том, что с возрастом функции внутренних органов спонтанно улучшаются, течение патологического процесса в центральной нервной системе носит статичный характер: пациенты не утрачивают ранее приобретенные навыки, у них не прогрессирует умственная отсталость. Явления периферической полинейропатии с возрастом, напротив, усиливаются

и способствуют развитию патологических изменений скелета и суставов (кифосколиоза, контрактур), которые становятся причиной существенного ограничения жизнедеятельности пациентов из-за дыхательной недостаточности и утраты возможности самостоятельно передвигаться.

Информированное согласие матери пациентки К. Ч. на публикацию описания клинического случая получено.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Wiederschain Gh. (2016) *Introduction to glycobiology and human diseases. Glycobiology and Human Diseases*. CRC Press Taylor & Francis Group, pp. 1–28.
2. Jaeken J. (1980) Familial psychomotor retardation with markedly fluctuating serum proteins, FSH and GH levels, partial TBG deficiency, increased serum arylsulphatase A and increased CSF protein: a new syndrome? *Pediatr. Res.*, vol. 14, pp. 179.
3. Jaeken J. (1984) Sialic acid-deficient serum and cerebrospinal fluid transferrin in a newly recognized genetic syndrome. *Clinica Chimica Acta*, vol. 144, pp. 245–247.
4. Van Schaftingen E. (1995) Phosphomannomutase deficiency is a cause of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *FEBS Letters*, vol. 377, no 3, pp. 318–321.
5. Matthijs G. (1997) Mutations in PMM2, a phosphomannomutase gene on chromosome 16p13, in carbohydrate-deficient glycoprotein type I syndrome (Jaeken syndrome). *Nat. Genet.*, vol. 16, no 1, pp. 88–92.
6. Schollen E. (2000) Lack of Hardy-Weinberg equilibrium for the most prevalent PMM2 mutation in CDG-Ia (congenital disorders of glycosylation type Ia). *Europ. J. Hum. Genet.*, vol. 8, pp. 367–371.
7. Matthijs G. (2014) Mutations in PMM2 that cause congenital disorders of glycosylation, type Ia (CDG-Ia). *Hum. Mutation.*, vol. 16, pp. 386–394.
8. Vals M.A., Pajusalu S., Kals M. (2018) The prevalence of PMM2-CDG in Estonia based on population carrier frequencies and diagnosed patients. *JIMD Rep.*, vol. 39, pp. 13–17. doi: 10.1007/8904\_2017\_41.
9. Sparks S.E. (2014) *PMM2-CDG (CDG-Ia)*. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11110/> (accessed 7.05.2018).
10. De Lonlay P., Seta N., Barrot S. (2001) A broad spectrum of clinical presentations in congenital disorders of glycosylation I: a series of 26 cases. *J. Med. Genet.*, vol. 38, pp. 14–19.
11. Barone R., Carrozzi M., Parini R. (2015) A nationwide survey of PMM2-CDG in Italy: high frequency of a mild neurological variant associated with the L32R mutation. *J. Neurol.*, vol. 262, pp. 154–164. doi: 10.1007/s00415-014-7549-7.
12. Monin M., Mignot C., de Lonlay P. (2014) 29 French adult patients with PMM2-congenital disorder of glycosylation: outcome of the classical pediatric phenotype and depiction of a late-onset phenotype. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, vol. 9, pp. 207.
13. Gusina A., Zinovik A., Gusina N. (2017) Mozzhechkovii sindrom v klinicheskoi kartine CDG-sindromov [Cerebellar involvement in CDG-syndromes]. *Nevrologiya i neurohirurgiya. Vostochnaya Evropa*, vol. 7, no 3, pp. 482–493.
14. Ferreira C.R., Altassan R., Marques-Da-Silva D. (2018) Recognizable phenotypes in CDG. *J Inherit Metab Dis.*, vol. 41, no 3, pp. 541–553. doi: 10.1007/s10545-018-0156-5.

15. (2017) *What is CDG? CDG Care*. Available at: <http://cdgcare.com/what-is-cdg/> (accessed 23.05.2017)
16. Miossec-Chauvet E., Mikaeloff Y., Heron D. (2003) Neurological presentation in pediatric patients with congenital disorders of glycosylation type Ia. *Neuropediatrics*, vol. 34, no 1, pp. 1–6, doi: 10.1055/s-2003-38614
17. Barone R., Fiumara A., Jaeken J. (2014) Congenital disorders of glycosylation with emphasis on cerebellar involvement. *Semin. Neurol.*, vol. 34, pp. 357–366.
18. Feraco P., Mirabelli-Badenier M., Severino M. (2012) The shrunken, bright cerebellum: a characteristic MRI finding in congenital disorders of glycosylation type Ia. *AJNR*, vol. 33, no 11, pp. 2062–2067.
19. Serrano N.L., De Diego V., Cuadras D. (2017) A quantitative assessment of the evolution of cerebellar syndrome in children with phosphomannomutase-deficiency (PMM2-CDG). *Orphanet J Rare Dis.*, vol. 12, no 1, pp. 155. doi: 10.1186/s13023-017-0707-0.
20. Freeze H.H., Eklund E.A., Ng B.G., Patterson M.C. (2015) Neurological aspects of human glycosylation disorders. *Annu. Rev. Neurosci.*, vol. 38, pp. 105–125. doi: 10.1146/annurev-neuro-071714-034019.
21. Izquierdo-Serra M., Martínez-Monseny A.F., López L. (2018) Stroke-like episodes and cerebellar syndrome in phosphomannomutase deficiency (PMM2-CDG): evidence for hypoglycosylation-driven channelopathy. *J Mol Sci.*, vol. 19, no 2, pp. 619–640. doi: 10.3390/ijms19020619.
22. Barone R., Pavone V., Pennisi P. (2002) Assessment of skeletal status in patients with congenital disorder of glycosylation type Ia. *Int J Tissue React.*, vol. 24, pp. 23–28.
23. Marques-da-Silva D., Dos Reis Ferreira V., Monticelli M. (2017) Liver involvement in congenital disorders of glycosylation (CDG). A systematic review of the literature. *J Inherit Metab Dis.*, vol. 40, no 2, pp. 195–207. doi: 10.1007/s10545-016-0012-4.
24. Altassan R., Witters P., Saifudeen Z. (2018) Renal involvement in PMM2-CDG, a mini-review. *Mol Genet Metab.*, vol. 123, no 3, pp. 292–296. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.11.012.
25. Rudaks L.L., Andersen C., Khong T.Y. (2012) Hypertrophic cardiomyopathy with cardiac rupture and tamponade caused by congenital disorder of glycosylation type Ia. *Pediatr Cardiol.*, vol. 33, pp. 827–830.
26. Thompson D.A., Lyons R.J., Russell-Eggitt I. (2013) Retinal characteristics of the congenital disorder of glycosylation PMM2-CDG. *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 36, no 6, pp. 1039–47, doi: 10.1007/s10545-013-9594-2.
27. Schiff M., Roda C., Monin M.L. (2017) Clinical, laboratory and molecular findings and long-term follow-up data in 96 French patients with PMM2-CDG (phosphomannomutase 2-congenital disorder of glycosylation) and review of the literature. *J Med Genet.*, vol. 54, no 12, pp. 843–851. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-104903.
28. Macchia P.E., Harrison H.H., Scherberg N.H. (1995) Thyroid function tests and characterization of thyroxine-binding globulin in the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type Ia. *J Clin Endocrinol Metab.*, vol. 80, pp. 3744–9.
29. Thiel K. (2013) Screening for congenital disorders of glycosylation in the first weeks of life. *J. Inh. Metab. Dis.*, vol. 36 (5), pp. 887–892.
30. Jaeken J., Lefeber D., Matthijs G. (2014) Clinical utility gene card for: Phosphomannomutase 2 deficiency. *Eur. J. Hum. Genet.*, vol. 22 (8).
31. Marquardt T., Denecke J. (2003) Congenital disorders of glycosylation: review of their molecular bases, clinical presentations and specific therapies. *Eur. J. Pediatr.*, vol. 162, pp. 359–379.
32. Freeze H.H. (2009) Towards a therapy for phosphomannomutase 2 deficiency, the defect in CDG-Ia patients. *Biochim Biophys Acta.*, vol. 1792, no 9, pp. 835–40. doi: 10.1016/j.bbadis.2009.01.004.
33. Yuste-Checa P., Brasil S., Gámez A. (2017) Pharmacological chaperoning: a potential treatment for PMM2-CDG. *Hum Mutat.*, vol. 38, no 2, pp. 160–168. doi: 10.1002/humu.23138.

34. Wada Y. (2008) Molecular Diagnosis of Congenital Disorders of Glycosylation. *Experimental Glycoscience*. Springer, Tokyo.
35. Salah M.A., Martinez I. (1997) Universal and rapid salt-extraction of high quality genomic DNA for PCR-based techniques. *Nucleic Acids Res.*, 25 (22), pp. 4692–4693.
36. Vega A.I., Pérez-Cerdá C., Desviat L.R. (2009) Functional analysis of three splicing mutations identified in the PMM2 gene: toward a new therapy for congenital disorder of glycosylation type Ia. *Hum Mutat.*, vol. 30, no 5, pp. 795–803. doi: 10.1002/humu.20960.
37. Pirard M., Matthijs G., Heykants L. (1999) Effect of mutations found in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type IA on the activity of phosphomannomutase 2. *FEBS Letters*, vol. 452, pp. 319–322.
38. Matthijs G., Schollen E., van Schaftingen E. (1998) Lack of homozygotes for the most frequent disease allele in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1. *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 62, pp. 542–550.
39. Haeuptle M.A., Hennet T. (2009) Congenital disorders of glycosylation: an update on defects affecting the biosynthesis of dolichol-linked oligosaccharides. *Human Mutation*, vol. 30, no 12, pp. 1628–1641.
40. Miller B., Duffy M., Addo Y. (2013) rhIGF-1 therapy for growth failure and IGF-1 deficiency in congenital disorder of glycosylation Ia (PMM2 deficiency). *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, vol. 1, no 3, pp. 2324709613503316. doi: 0.1177/2324709613503316

---

Поступила/Received: 03.09.2018  
Контакты/Contacts: asya.gusina@mail.ru