

ПРОБЛЕМЫ СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПОМПЕ

Кизатова С.Т.¹, Абылкасымова А.Л.², Баймаганбет С.К.³, Еренгалиева Т.К.⁴,
Советова Б.С.⁵, Шаймердинова У.К.⁶, Шалтабаева А.Б.⁷

¹Кизатова Саулет Танзиловна – профессор,
кафедра детских болезней № 2;

²Абылкасымова Амина Леонидовна - интерн-педиатр;

³Баймаганбет Салима Қайратқызы - интерн-педиатр;

⁴Еренгалиева Тогжан Космановна - интерн-педиатр;

⁵Советова Ботагоз Серикбаевна - интерн-педиатр;

⁶Шаймердинова Улпан Казбековна - интерн-педиатр;

⁷Шалтабаева Анелия Бейсатовна - интерн-педиатр,

Школа медицины,

Некоммерческое Акционерное Общество «Медицинский университет Караганды»,

г. Караганда, Республика Казахстан

Аннотация: представлен клинический случай ребенка с редкой нозологической формой – болезнью Помпе. Общее количество пациентов, выявленных в Казахстане, менее 1% (Гоше, Помпе, Мукополисахаридоз I типа, Фабри). Это означает, что подавляющее большинство этих больных не знают о своем заболевании, не получают должного лечения и умирают под неверными диагнозами [1]. Болезнь Помпе (гликогеноз II типа) – прогрессирующее, мультисистемное заболевание, обусловленное недостаточностью фермента кислой альфа глюкозидазы с накоплением гликогена в тканях. Ген, кодирующий кислую глюкозидазу, картирован на длинном плече 17 хромосомы (локус17q25) с аутомно-рецессивным типом наследования [2]. Сегодня предложен только один метод лечения, зарегистрированный в развитых странах Европы и Америки, а также в РК, – ферментозаместительная терапия (ФЗТ) [3].

Ключевые слова: накопление гликогена, аутомно-рецессивный тип, ферментозаместительная терапия.

Основная часть: Болезнь Помпе – классический тип гликогеноза, накопление гликогена в тканях скелетных мышц, миокарда и отчасти нервной системы обусловленное нарушением его расщепления. Заболевание развивается на фоне мутации гена GAA, который находится на 17 хромосоме и отвечает за кодировку последовательности кислой альфа-1,4-глюкозидазы или мальтазы. Данное вещество считается одним из важнейших ферментов лизосом, которые участвуют в протеолизе молекулы гликогена на более простые вещества, которые могут разрушаться до глюкозы, которая участвует в энергетическом обмене клетки. Гликоген – это основное хранилище энергии для скелетных мышц, сердечной мышцы, печени и нервной ткани, в связи с этим признаки болезни Помпе обусловлены патологическим нарушением структуры этих органов.

На фоне таких процессов возникает нехватка энергии в клетках, вследствие этого потребности тканей в глюкозе компенсируется только за счет ее поступления из крови. Помимо этого, в лизосомах при данной патологии начинает скапливаться гликоген, вследствие чего образуются крупные включения в виде вакуолей, что в дальнейшем может вызывать дистрофическое поражение клеток. Наследование дефектных вариантов гена GAA протекает по аутомно-рецессивному типу. Наличие нескольких форм недуга объясняется разными видами мутаций данного гена. При некоторых типах недуга происходит ее не полное отсутствие, а только частичное снижение активности кислой альфа-1,4-глюкозидазы, что обусловлено поздними проявлениями данной патологии и связано с ее медленным прогрессированием [4].

В начале заболевания клетки содержат небольшие, заполненные гликогеном лизосомы, размер и количество которых увеличивается с течением времени. Клинические симптомы не проявляются. После гликоген выходит из лизосом, разрывая их мембраны, и попадает в цитоплазму. В данный период может отмечаться дисфункция мышцы. В конце заболевания большая часть гликогена находится в цитоплазме. В мышечной ткани — распространенное ультраструктурное поражение. Возникает тяжелая миопатия.

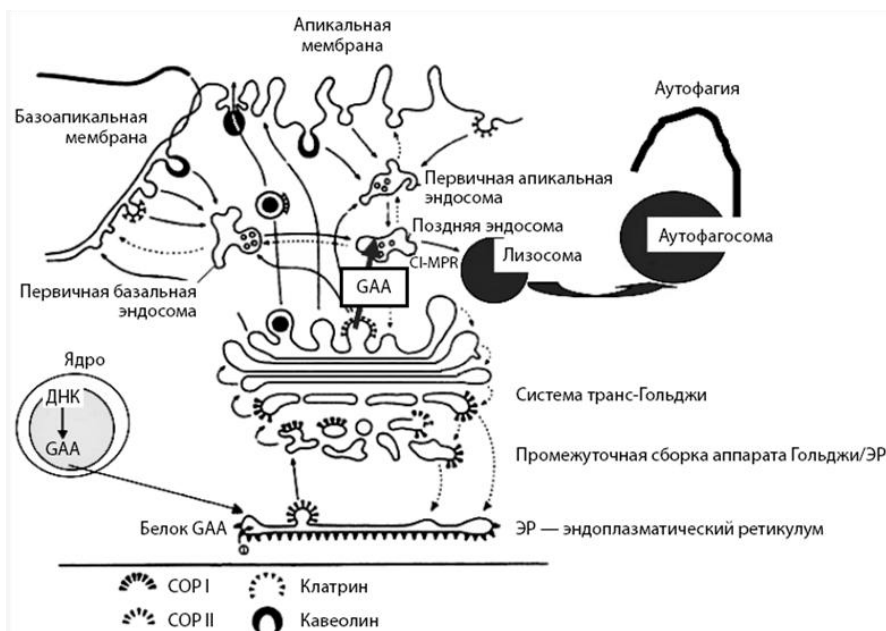


Рис.1. Схема патофизиологических механизмов болезни Помпе. В норме кодируемый геном *GAA* белок *GAA* синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме, его конечная сборка завершается в аппарате Гольджи, затем путем внутриклеточного транспорта посредством *CI-MPR* белок переносится в лизосому. Дисфункция фермента *GAA* вследствие мутации гена *GAA* приводит к накоплению гликогена в лизосоме, появлению аутофагосом, далее к нарушению сократительной способности мышечного волокна и в конечном итоге к гибели клетки [6]

В зависимости от клинической картины выделяют две формы болезни Помпе: младенческую и с поздним началом [7].

Диагностика НБО сопряжена с определенными трудностями. Прежде всего, выраженный клинический полиморфизм и многообразие (более 600 нозологических форм) затрудняют распознавание многих НБО на клиническом уровне, а низкая частота встречаемости в популяции не позволяет врачу-педиатру накопить опыт для своевременной постановки диагноза. Другой немаловажный фактор – необходимость применения разнообразных методических подходов, диагностическая значимость которых неравнозначна. Выбор оптимального пути диагностики НБО возможен только при тесном взаимодействии врача-клинициста и специалиста по лабораторной диагностике. Подводя итог проведенному клиническому разбору, отметим, что, несмотря на редкость такой патологии, как БП, можно выделить общие клинико-лабораторные симптомы, характерные для младенческой формы данного заболевания. К ним в первую очередь необходимо отнести симптомокомплекс «вялого ребенка», макроглоссию, респираторные проблемы, гепатомегалию, симптомы сердечной недостаточности, повышение мышечных ферментов АЛТ, АСТ, ЛДГ, КФК. Болезнь Помпе требует проведения большого дифференциально-диагностического поиска, в ходе которого у пациента необходимо исключать заболевания из группы нейромышечных, митохондриальных и пероксисомных болезней, врожденный гипотиреоз и др. Таким образом, спектр фенотипических проявлений мутаций в гене *GAA* очень широк. В зависимости от преобладающих симптомов больные могут попасть в поле зрения разных специалистов – неврологов, кардиологов, педиатров, гепатологов, генетиков. При этом каждый из них должен помнить обо всех клинических аспектах болезни, а также о том, что современные методы биохимической и ДНК-диагностики позволяют окончательно верифицировать правильный диагноз. Прогноз младенческой формы БП неутешителен. Тем не менее, с учетом появления ФЗТ данного заболевания, сегодня есть возможность не только приостановить прогрессирование болезни, но и получить обратное развитие ее отдельных клинических проявлений и улучшить качество жизни пациента. В связи с этим трудно переоценить значимость ранней диагностики БП, необходимой для своевременного назначения терапии. Для детей грудного возраста, имеющих, как правило, наиболее тяжелые варианты течения болезни, это вопрос жизни и смерти, поскольку времени для лечения после установления диагноза остается чрезвычайно мало. (10)

Основная терапия при БП: ФЗТ, пожизненная - Алглюкозидаза альфа, 50 мг препарата во флаконах, 20 мг/кг массы тела один раз через 2 недели, внутривенно, 365 дней/год (дети, взрослые) [7].

В Москве состоялось заседание 3-го Российского совета экспертов по диагностике и лечению болезни Помпе (БП), в котором приняли участие представители ведущих отечественных генетических, неврологических, нейромышечных, педиатрических и кардиологических школ. В связи с тем, что внимание к данной болезни в России было привлечено относительно недавно, главным фактором,

ограничивающим ее успешную диагностику и лечение, является низкая информированность врачей о БП и проблеме наследственных прогрессирующих миопатий в целом. Результатом работы 3-го Российского совета экспертов стала данная резолюция.

Цели 3-го Российского совета экспертов: улучшение качества медицинской помощи пациентам с БП в России; снижение количества необратимых осложнений за счет наиболее раннего диагностирования, определяющего лечение, адекватного для данного заболевания; определение причин недостаточной эффективности диагностики БП в России; разработка мер, позволяющих интенсифицировать диагностику БП [8].

Приводим собственное наблюдение: мальчик Д., 1 года и 2 месяцев, поступает в кардиоревматологическое отделение с жалобами на бледность, цианоз носогубного треугольника, вялость, повышение температуры тела, снижение показателей сатурации кислорода до 31% (измерение проводилось посредством личного пульсоксиметра).

Из анамнеза жизни и болезни ребенка известно, что ребенок от здоровых родителей, не состоящих в кровнородственном браке; от 1 беременности, протекавшей с ранним и поздним гестозом. По данным ультразвукового исследования плода в 32 недели – признаки кардиомегалии, гидроперикардита, извилистого хода артериального протока. Роды 1 в срок 39 недель, в затылочном предлежании, путем кесарева сечения (у матери позвоночная грыжа). Вес при рождении 3390 гр, рост – 53 см. По шкале Апгар 8-9 баллов. До 1 месяца жизни не болел. Аллергоанамнез, со слов мамы, отягощен - реакция на Ванкоген!

В 2 месяца (август 2018г) впервые выявлен шум в сердце, по результатам ЭхоКГ – Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП). Со слов мамы, у ребенка нарастал регресс в психомоторном развитии - стал плохо держать голову, мышечный тонус постепенно снижался, появилась одышка. Ребенок наблюдался у кардиолога с диагнозом гипертрофическая кардиомиопатия. В возрасте 4 месяцев (октябрь 2018г.) был осмотрен «очно» специалистами клиники Шнайдер (Израиль) в ННКЦ г. Нур-Султан. Повторно проведено ЭхоКГ – подтвержден диагноз ГКМП. Рекомендован Анаприлин с подбором дозировки.

Заподозрена болезнь Помпе. Взят анализ крови методом «сухих капель». По результатам генетического анализа от 09.11.18 г. обнаружена гетерогенная мутация – с.(896E>C): (2662G>T), (p.(L299P) (E888*)) Диагноз болезнь Помпе (E74.0) был подтвержден. С 23.11.2018г. по 13.12.2018г. ребенок получал стационарное лечение в ННКХЦ с диагнозом: гипертрофическая кардиомиопатия, вторичная, на фоне врожденных нарушений метаболизма, необструктивная форма. Болезнь Помпе. Внебольничная двухсторонняя полисегментарная пневмония, острое течение. ДН1-2 степени. Затем ребенок был переведен в КФ УМС ННЦМД отделение неврологии раннего возраста для начала ферментозаместительной терапии препаратом Майозайм. Лечение перенес удовлетворительно.

09.01.19г. ребенок переведен в ДОБ по линии республиканской санавиации с учетом кислородозависимости ребенка. С 09.01.19г. по 28.01.19г. ребенок находился в ДОБ. Была проведена заместительная ФЗТ препаратом Майозайм, 2 введения. Ребенок был выписан с некоторым улучшением. 31.01.19г. (7 мес) выросла вялость, начала снижаться сатурация кислорода. В связи с ухудшением состояния госпитализирован в ОРИТ. 5.08.2019 г. ребенок был выписан. 19.08.2019 г. (1 год и 2 месяца) доставлен в экстренном порядке БСМП, проведена ИВЛ через трахеостому мешком Амбу. Осмотрен реаниматологом. Экстренно госпитализирован в ОРИТ МДОБ.

Консультации специалистов: 05.03.19 проведена телеконсультация со специалистом "Орфанного центра" г. Москва, доктором Печатниковой Н.Л., специализирующейся по ведению пациентов с диагнозом болезнь Помпе. Учитывая мировой опыт лечения детей с младенческой формой болезни Помпе, наличие 2 грубых мутаций у пациента, тяжесть состояния пациента, прогрессирование заболевания, определен неблагоприятный прогноз для жизни пациента. Рекомендована патогенетическая ферментозаместительная терапия препаратом Майозайм, проводить из расчета 10мг\кг на 1 введение, еженедельно, 1 раз в неделю. Проведена заочная консультация со специалистом миологом профессором Антони Уртизберия (Франция) и профессором Эдуардо Мальфати (Италия, клиника болезни Гоше) в рамках проводимого мастер-класса по миотоническим заболеваниям в г. Алматы на базе 2ГДБ от 05.08.19 г. Рекомендовано в лечении препаратом Майозайм из расчета 40мг\кг каждые 2 недели пожизненно, в\в капельно, дозу корректировать по мере увеличения массы тела пациента. Продолжить пожизненную ФЗТ препаратом Майозайм (40мг\кг = 6 фл по 50мг 1 раз в 2 недели в\в капельно на физиологическом растворе. Разводить препарат и вводить в\в капельно согласно инструкции, вложенной в упаковку препарата. Проведена заочная консультация с профессором кафедры нервных болезней КазНМУ г. Алматы, к.м.н. Мухабетовой Гульнарной Амерзаевной от 28.10.19 г., - прогноз для жизни неблагоприятный, проведена коррекция лечения.

Консилиум от 20 11 19 г. Консилиум собран в связи с крайне тяжёлым состоянием ребёнка, отсутствием положительной динамики. С анамнезом ознакомлены. Объективный статус Т - 37,8-39 гр., ЧСС - 112 уд/мин., ЧД - ИВЛ, АД -114/60 мм.рт.ст., сатурация - 100% (за счет ИВЛ). Состояние

ребёнка крайне тяжёлое за счёт течения основного заболевания, сердечно-лёгочной недостаточности, поражения ЦНС, симптомов интоксикации. Сознание - кома II- III. Зрачки средней величины, реакции на свет нет, корнеальные рефлексы не вызываются, диффузная мышечная гипотония, арефлексия, судорог не выявляются. Периодически возрастает температура до фебрильных цифр. Кормится через зонд, объём удерживает. Кожные покровы чистые, бледные, отёков не выявлено. Тоны сердца ритмичные, приглушены, шум тот же, тахикардии нет, гемодинамика нестабильная. В лёгких жесткое дыхание с 2х сторон, сухие хрипы. Живот мягкий, безболезненный. Печень +2,5 см из-под края рёберной дуги. Стула при осмотре нет, диурез - Мочи 860 мл, в\в 390 мл, в зонд 700 мл. Лабораторно-инструментальные исследования: Общий анализ крови анемия, тромбоцитоз, лейкоцитарный сдвиг вправо, моноцитоз. Общий анализ мочи (незначительная лейкоцитурия, протеинурия, гематурия), Биохимический анализ крови (повышение трансаминаз, СРБ). Определение газов и электролитов крови с добавочными тестами (повышение натрия). Коагулограмма (АЧТВ удлинён, антитромбин и фибриноген повышены). ЭХО кардиография от 21.10.2019. Результат: Выраженная гипертрофия миокарда обоих желудочков. Полостные размеры не увеличены. Сократимость миокарда умеренно снижена. УЗИ органов брюшной полости и малого таза: Умеренная гепатомегалия.

Диагноз: Дилатационная кардиомиопатия, вторичная, на фоне врожденных нарушений метаболизма. Болезнь Помпе. Острое повреждение почек в стадии недостаточности. Кома II-III.

Лечение симптоматическое, инотропная поддержка допамином 5 мкг\кг., а\б, заместительная терапия майозаймом 6 фл. - 1 раз в неделю в\в. Прогноз для жизни неблагоприятный

Заключение: БП, являясь одним из орфанных заболеваний, отличается тяжестью течения и полиморфизмом симптомов, что способствует росту неправильно диагностированных и запущенных случаев. БП требует широкого дифференциально-диагностического поиска, исключая врожденный гипотиреоз, другие нейромышечные заболевания, гликогенозы. Такие дети могут попасть в поле зрения разных специалистов - неврологов, гепатологов, генетиков, что требует осведомленности в отношении болезней нарушенного обмена. Благодаря широкому внедрению в практику медикогенетических методов исследования, а также промышленному производству аналога фермента КАГ стало возможным увеличение продолжительности и качества жизни детей с БП [9].

Таким образом, более 96% больных БП не диагностированы и находятся в группе высокого риска потери трудоспособности и преждевременной смерти. Качество и доступность лабораторных тестов на БП находятся на удовлетворительном уровне.

Таким образом, эксперты считают необходимым рекомендовать меры, направленные на интенсификацию диагностики БП.

1. Создать, утвердить, присвоить статус федеральных и распространить среди неврологов, кардиологов, педиатров, генетиков и специалистов по нервно-мышечным болезням клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам с БП. В данных рекомендациях:

- сформулировать критерии включения БП в дифференциальный диагноз;
- обозначить энзимодиагностику по методу сухого пятна крови как базовый скрининговый тест, который необходимо выполнить пациентам, соответствующим критериям включения;
- обозначить место других лабораторных, инструментальных и физикальных методов обследования в уточнении, подтверждении и мониторинге БП;
- определить критерии подтверждения диагноза БП, привести рекомендации по разрешению сложных и неоднозначных клинических случаев.

2. Наладить практику проведения телеконференций в целях увеличения осведомленности врачей о БП и способах ее диагностики.

3. Создать в Интернете сайт, посвященный БП, увеличив объем информации о симптомах и диагностике БП.

4. Ввести во врачебную практику селективный скрининг детей в возрасте до 1 года на БП. Сформулировать критерии включения детей в этот скрининг, донести их до соответствующих лечебно-профилактических учреждений (отделений патологии раннего возраста, неврологических и кардиологических отделений детских стационаров).

5. Для обеспечения логистической и технической поддержки и ускорения получения результатов по возможности прибегать к помощи социально ответственного бизнеса, благотворительных фондов и пациентских организаций [8].

Список литературы

1. Акпарат Ж.Д. Республикалық қоғамдық-медициналық апталық газеті, 2017.
2. Клинический протокол диагностики и лечения болезни Помпе от 15 сентября 2015 года.
3. Никитин Сергей Сергеевич. Медвестник. Портал российского врача. // Лечение орфанных болезней, 2019. № 2 (42). С. 99-101.

4. *Бондаренко О.К., Израелян Э.Р.* Болезнь Помпе // Молодой ученый, 2016. № 29.2. С. 7-9.
5. AANEV Practice Topic: Diagnostic criteria a for-late-onset. MuscleandNerve. 2009 — № 8 — P 149–160.
6. Центр нервно-мышечных болезней, Университетский госпитальный Центр; Медицинский факультет, Ницца, Франция Поздняя форма болезни Помпе:диагностические и терапевтические подходы // Нервно-мышечные болезни, 2012. № 3. С. 21.
7. *Сухоруков В.С., Харламов Д.А., Перевезенцев О.А.* Российский вестник перинатологии и педиатрии // Диагностика болезни Помпе, 2010, № 6. С. 23-35
8. Нервно-мышечные болезни, 2016. Т. 6. № 1. С. 89-90.
9. *Нематова Р.И.Г.* Наука, техника и образование, 2016. № 2 (20). С. 188-192.