



Болезнь Помпе в практике врача-педиатра

Конец XX – начало XXI в. в медицине ознаменовались появлением средств для эффективной терапии заболеваний, ранее считавшихся фатальными. Одной из таких нозологий стала болезнь Помпе – редкая патология из группы лизосомальных болезней накопления. Появление препарата Майозайм® (алглюкозидаза альфа) для патогенетической терапии болезни Помпе позволило достичь принципиально новых результатов в лечении этого заболевания. Вместе с тем проблема своевременного выявления болезни у детей и подростков не утратила актуальности, что и дало организаторам XVII Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» основания для включения в программу мероприятия симпозиума «Болезнь Помпе в практике врача-педиатра» (Москва, 14 февраля 2014 г.).



К.м.н.
Н.Д. Вашакмадзе

В начале своего выступления к.м.н. Нато Джумберовна ВАШАКМАДЗЕ (Научный центр здоровья детей РАМН) отметила, что болезнь Помпе (гликогеноз II типа) представляет редкое аутосомно-рецессивное фатальное заболевание, вызванное недостаточностью кислой альфа-глюкозидазы. Дефицит данного фермента приводит к накоплению неметаболизированного гликогена в лизосомах скелетных мышц, сердца и печени. Развиваясь, болезнь Помпе

Болезнь Помпе: от миопатии до диагноза

приводит к возникновению полиорганной недостаточности, причем клинические проявления заболевания достаточно разнообразны.

Болезнь Помпе известна менее 100 лет: неонатальная форма заболевания была впервые описана голландским патологоанатомом Дж. К. Помпе в 1932 г. Существование более поздней формы заболевания, развивающейся в старшем возрасте, было описано в 1969 г. Распространенность болезни Помпе в популяциях различна: в Европе в целом регистрируется один случай заболевания на 40 тыс. человек, в то время как в Австрии этой болезнью страдает один человек из 8684. В восточных странах (Китай, Тайвань) заболеваемость болезнью Помпе находится на уровне один случай на 30 тыс. человек.

Согласно современной классификации выделяют две формы болезни Помпе – инфантильную

(раннюю и позднюю) и форму болезни с поздним началом. Это означает, что симптомы заболевания могут появиться в любом возрасте. Они прогрессируют медленно, специфической клинической картины у ранних стадий болезни Помпе нет. Поэтому от момента появления первых признаков болезни до постановки диагноза обычно проходит около восьми лет. В литературе описаны случаи, когда от появления первых симптомов до подтверждения диагноза прошло около 30 лет. Такие серьезные задержки в диагностике обусловлены тем, что первые несколько лет болезни пациенты предъявляют неспецифические жалобы на утомляемость, головную боль и мышечную слабость. Впрочем, определенные особенности, характерные для болезни Помпе, можно обнаружить даже на этом этапе. Так, головные боли у пациентов наблюдаются по утрам, а не



Сателлитный симпозиум компании «Джензайм»

в конце дня, как обычно бывает при переутомлении.

К характерным проявлениям болезни Помпе можно отнести ясно-конечностную мышечную слабость, повышение уровня сывороточной креатинфосфокиназы. Возможно развитие птоза век, наличие крыловидных лопаток.

Ранняя диагностика болезни Помпе у подростков возможна, если врач своевременно обратит внимание на сочетание прогрессирующей миопатии с мышечной слабостью, отставанием лопаток и сколиозом. Кроме того, для подростков, страдающих болезнью Помпе, характерны частые респираторные инфекции, одышка, более выраженная в положении лежа, и дневная сонливость.

Для болезни может быть характерен дебют в форме дыхательных нарушений.

Как правило, пациентов с жалобами на мышечную слабость направляют на электромиографию.

Для диагностики болезни Помпе она малоинформативна. Интерес представляют показатели спирометрии: в положении лежа они хуже, чем в положении сидя. Самым надежным и малоинвазивным методом диагностики является определение ферментативной активности кислой альфа-глюкозидазы в сухой капле крови. Окончательно подтвердить диагноз болезни Помпе можно молекулярно-генетическим методом.

Своевременное назначение терапии при болезни Помпе чрезвычайно важно, поскольку по мере прогрессирования заболевания клеточные структуры постепенно разрушаются.

При подозрении на болезнь Помпе необходимо провести дифференциальную диагностику с врожденными миопатиями, болезнью Данона, полимиозитом, спинальной амиотрофией, миозитом с включениями и метаболическими миопатиями.

При подозрении на болезнь Помпе необходимо провести дифференциальную диагностику с врожденными миопатиями, болезнью Данона, полимиозитом, спинальной амиотрофией, миозитом с включениями и метаболическими миопатиями

Для скрининга может применяться алгоритм, учитывающий особенности заболевания у пациентов разного возраста.

Завершая выступление, к.м.н. Н.Д. Вашакмадзе продемонстрировала аудитории видеозаписи нескольких клинических случаев болезни Помпе у взрослых, в том числе у бывшего спортсмена, ушедшего из спорта в результате развившейся мышечной слабости.

Первый в России опыт применения ферментозаместительной терапии при инфантильной форме болезни Помпе

По словам заведующей кардиологическим отделением НИЦЗД РАМН, д.м.н., профессора Елены Николаевны БАСАРГИНОЙ, ранняя инфантильная форма болезни Помпе представляет тяжелое, часто фатальное заболевание. До недавнего времени все дети с подобным диагнозом умирали на первом году жизни. Но даже сегодня, когда в распоряжении врачей имеется препарат для патогенетической терапии болезни Помпе, времени на постановку правильного диагноза и назначение адекватного лечения по-прежнему очень мало. Именно поэтому все педиатры должны знать особенности клинических проявлений ранней инфантильной формы болезни Помпе.

Для данной формы заболевания характерно поражение сердечно-сосудистой системы, сопровож-

дающееся кардиомегалией или кардиомиопатией. Кроме того, у детей наблюдаются нейромышечные проявления болезни (мышечная слабость, синдром вялого ребенка, запрокидывание головы), страдает дыхательная система (появляются частые респираторные инфекции, развивается дыхательная недостаточность). К характерным проявлениям болезни Помпе относят также трудности при кормлении, задержку в развитии, гепатомегалию и макроглоссию. В отсутствие ферментозаместительной терапии (ФЗТ) смерть детей с инфантильной формой болезни Помпе наступает в возрасте до одного года от сердечной или сердечно-легочной недостаточности. Средний возраст пациентов на момент смерти при естественном течении заболевания – девять месяцев.



Профессор
Е.Н. Басаргина

До недавнего времени единственной формой лечения, которую врачи могли предложить родителям ребенка с инфантильной формой болезни Помпе, была паллиативная терапия, несколько улучшавшая состояние, но не влиявшая на исход заболевания. Ситуация коренным образом изменилась после появления в России препарата Майозайм® (α-глюкозидаза альфа) производства компании «Джензайм». В России препарат был зарегистрирован



XVII Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»

в 2013 г. Действующее вещество препарата, рекомбинантная кислая глюкозидаза, восполняет дефицит соответствующего эндогенного фермента.

Инфузии препарата Майозайм® проводятся один раз в две недели, манипуляцию выполняет специальный персонал в соответствии с правилами введения препарата (например, в ходе инфузии несколько раз меняется ее скорость). Первые две инфузии препарата Майозайм® должны проводиться в условиях реанимации на случай развития возможных нежелательных реакций.

С 2011 г. по февраль 2014 г. в кардиологическом отделении НИИ педиатрии ФГБУ «НЦЗД» РАМН находились пять детей с инфантильной формой болезни Помпе. Четверо из них изначально поступили в кардиологическое отделение, еще один был госпитализирован с неврологическим диагнозом.

Время появления первых признаков заболевания у этих пациентов существенно отличалось: в одном случае признаки патологии показали ультразвуковое исследование во время беременности матери, в другом ребенок развивался более или менее нормально до пяти месяцев. Во всяком случае до этого возраста ни у матери, ни у педиатра, наблюдавшего ребенка, не возникало никаких подозрений. Впрочем, в разговоре с матерью выяснилось, что первые симптомы появились гораздо раньше, но были проигнорированы как малозначимые.

Интересно, что у двух детей из пяти присутствовалотягощенный семейный анамнез: в одном случае у тети матери двое детей умерли в раннем возрасте, во втором ребенок родился вследствие близкородственного брака. Однако у оставшихся троих детей с болезнью Помпе, проходивших лечение в НИИ педиатрии ФГБУ «НЦЗД» РАМН,отягощенного семейного анамнеза выявлено не было.

Своевременная диагностика болезни Помпе особенно важна сегодня, когда в распоряжении врачей появился препарат Майозайм® для ферментозаместительной терапии, позволяющий в ряде случаев остановить прогрессирование заболевания и предотвратить летальный исход в раннем возрасте

Всем детям до начала терапии было проведено биохимическое обследование. Кроме того, для определения тяжести течения и прогноза детям были выполнены анализы на активность кислой глюкозидазы и характер мутаций.

Профессор Е.Н. Басаргина подробно описала клинический случай пациентки В. – девочки, родившейся от близкородственного брака. Гипертрофия миокарда у ребенка была выявлена еще во время беременности матери, однако при родах ребенок получил 7 баллов из 8 по шкале Апгар и был выписан домой на пятый день. Маленькой пациентке были поставлены диагнозы «постгипоксическая кардиомиопатия» и позже «гипертрофическая кардиомиопатия». Девочку наблюдали невролог и генетик, однако ее состояние постепенно ухудшалось, и к четвертому месяцу она уже страдала одышкой. У нее возник «сердечный горб», при обследовании регистрировались глухие тоны сердца и гепатомегалия (+2,5 см от края реберной дуги). Мать стала замечать, что ребенок вялый и часто прерывается во время кормления.

При госпитализации у ребенка наблюдалась плаксивость, быстрая утомляемость и быстрая потеря интереса к игрушкам. Сатурация O₂ на уровне 80–90%.

После 24 инфузий препарата Майозайм® в сочетании с лечебной физкультурой, массажем и зондовым питанием девочка стала уверенно держать голо-

ву, переворачиваться на живот, активно интересоваться игрушками. Прибавка в весе составила 4,5 кг. По результатам анализа крови показатель NT-proBNP в результате лечения снизился с 1 971 200 до 45 пг/мл.

Чрезвычайно важно и то, что на фоне проводимой ФЗТ у девочки значительно уменьшилась толщина миокарда. Однако такое улучшение возникает лишь через несколько месяцев после начала ФЗТ, что необходимо учитывать при планировании терапии.

Даже с появлением первого препарата для патогенетической терапии болезни Помпе лечение заболевания остается чрезвычайно сложным, предполагающим участие ряда специалистов. Пульмонолог, невролог, психолог, кардиолог, физиотерапевт и, разумеется, врач-координатор должны объединить усилия для достижения результата. Профессор Е.Н. Басаргина подчеркнула, что лечение инфантильной формы болезни Помпе надлежит проводить в специализированных лечебных учреждениях, сотрудники которых обладают всеми необходимыми навыками и опытом для назначения адекватной терапии детям с данным диагнозом. При этом лечение надо начинать быстро, в первые месяцы жизни. Это позволит достичь значительного улучшения состояния пациента. К сожалению, пока своевременная постановка диагноза «болезнь Помпе» скорее исключение, чем правило. Хотя инфантильная форма заболева-



Сателлитный симпозиум компании «Джензайм»

ния имеет четко выраженную яркую клиническую картину, педиатры не обладают всей необходимой информацией и направляют детей с данным диагнозом

либо к кардиологу, либо к неврологу, теряя драгоценное время. Своевременная диагностика болезни Помпе особенно важна сегодня, когда в распоряжении врачей по-

явился препарат Майозайм® для ФЗТ, позволяющий в ряде случаев остановить прогрессирование заболевания и предотвратить летальный исход в раннем возрасте.

Инфантильная форма болезни Помпе

Многие болезни накопления (группа наследственных заболеваний, характеризующихся нарушением метаболизма и постепенным накоплением в органах и тканях неметаболизированных соединений) в той или иной степени воздействуют на сердце и сердечно-сосудистую систему (ССС). На это обратила внимание участником симпозиума д.м.н., профессор Мария Константиновна СОБОЛЕВА (Новосибирский государственный медицинский университет). Однако болезнь Помпе (наряду с болезнью Фабри) поражает ССС в наибольшей степени. Она приводит к развитию кардиомиопатии, нарушениям сердечного ритма, болезням клапанов, артериальной гипертензии и другим расстройствам.

Особенно заметно выражено поражение сердечной мышцы при инфантильной форме болезни Помпе, развивающейся в первые месяцы жизни ребенка.

Генетические мутации, приводящие к развитию болезни Помпе, уже определены, однако более глубокое изучение вопроса показало, что корреляция между генотипом

заболевания и его фенотипическими проявлениями выражена слабо.

В качестве примера профессор М.К. Соболева привела клинический случай пациентки, которой гипертрофическая кардиомиопатия была диагностирована внутриутробно.

В двухдневном возрасте девочке были сделаны рентгенограмма и эхокардиограмма, показавшие кардиомегалию. Во время консультации в НИИ патологии кровообращения им. Мешалкина в шестидневном возрасте пациентке поставили диагноз «гипертрофическая кардиомиопатия левого желудочка без обструкции выходного отдела левого желудочка. Аномалии хордального аппарата левого желудочка. Хроническая сердечная недостаточность». После этого ребенок был выписан домой с назначениями медикаментозной терапии и рекомендацией повторно пройти консультацию через месяц.

На момент госпитализации девочка находилась в тяжелом состоянии. Наблюдалась грубая неврологическая симптоматика и сердечная недостаточность,



Профессор
М.К. Соболева

резкая двигательная заторможенность, выраженная мышечная гипотония, амимия, бледность кожных покровов, цианоз. Девочка не держала голову и практически не реагировала на внешние раздражители.

Собранный анамнез и результаты клинико-лабораторных исследований позволили предположить у пациентки наличие одного из двух диагнозов – синдрома врожденной краснухи и болезни Помпе.

В ожидании результатов анализов состояние пациентки ухудшалось (нарастала сердечная недостаточность, увеличивалась гипертрофия стенок левого и правого желудочков, уменьшались их полости). Переломный момент наступил, когда диагноз болезни Помпе был подтвержден результатами генетического исследования и девочке назначили ФЗТ препаратом Майозайм®. Препарат был предоставлен компанией «Джензайм» в рамках благотворительной программы.

Поздняя постановка диагноза в сочетании с инфантильной формой болезни, считающейся фатальной, привела к уменьшению результативности лечения. Тем не менее врачам удалось продлить жизнь больной.

Поздняя постановка диагноза в сочетании с инфантильной формой болезни, считающейся фатальной, а также задержка с назначением терапии приводят к развитию необратимых изменений на клеточном уровне. Позднее начало лечения снижает эффективность терапии в целом. Именно поэтому все внимание сейчас необходимо сконцентрировать на своевременной диагностике болезни Помпе



Д.м.н.
Н.А. Маянский

Доклад д.м.н. Николая Андреевича МАЯНСКОГО (НЦЗД РАМН) был посвящен лизосомным болезням накопления (ЛБН), к которым, в частности, относится болезнь Помпе. На долю этих болезней приходится до 50% всех наследственных болезней обмена веществ. Отдельные ЛБН встречаются достаточно редко. Однако в совокупности эта группа болезней достаточно распространена: заболеваемость составляет 1:5000–7000. Как правило, ЛБН наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

Поскольку программы скрининга данной группы заболеваний не разработаны или не внедрены в клиническую практику, можно предположить, что реальная частота некоторых ЛБН в популяции в 2–4 раза выше предполагаемой. Чтобы определить реальную распространенность мутаций, вызывающих ЛБН, необходима генетическая, а не клиническая диагностика.

Своевременная диагностика лизосомных болезней накопления, особенно при наличии препарата Майозайм® для ферментозаместительной терапии, способна изменить прогноз и увеличить продолжительность жизни пациентов с болезнью Помпе

Совершенствование диагностики лизосомных болезней накопления в России

После появления препарата для ФЗТ точная оценка распространенности ЛБН, в том числе болезни Помпе, в популяции чрезвычайно важна. Более того, уже разработаны методы исследования, позволяющие в массовом порядке обследовать новорожденных с целью выявления у них болезни Помпе. Достаточно перспективным в этом плане является так называемый метод неонатальных сухих пятен крови.

Между тем повсеместное внедрение скрининговых программ также чревато негативными последствиями. На одного пациента с инфантильной формой болезни Помпе, как правило, приходится два человека с предрасположенностью к этому заболеванию. Последняя в свою очередь может проявиться в подростковом или во взрослом возрасте, а может не развиваться совсем. Но положительный результат скринингового исследования способен сделать детей неполноценными в их собственных глазах и в глазах окружающих.

Лабораторная диагностика, проводимая при наличии подозрений на болезнь Помпе, принципиально отличается от скрининга. Она предполагает поиск избытка субстрата, недостаточности лизосомального фермента и, наконец, выявление мутаций.

Избыток субстрата может быть определен через выявление избытка полисахаридов в моче, а для определения активности фермента используется флюорогенный субстрат или тандемная масс-спектрометрия.

Измерение активности альфа-глюкозидазы независимо от метода проведения анализа по-прежнему считается «золотым стандартом» диагностики болезни Помпе.

Следующим (и окончательным) этапом диагностики является генетическое тестирование, выявляющее наличие или отсутствие изменений на 17-й хромосоме в ло-

кусе, кодирующем синтез фермента альфа-глюкозидазы. Без этого исследования диагноз не может считаться окончательным, поскольку в ряде случаев наблюдается псевдодефицит фермента, не приводящий тем не менее к развитию болезни. Для генетического исследования используется метод полного секвенирования кодирующих областей гена GAA.

При подозрении на ЛБН врачи должны использовать имеющиеся скрининговые методы. При подозрении на мукополисахаридоз пациент должен сдать анализ мочи. Во всех остальных случаях в лабораторию отправляется образец венозной крови с консервантом этилендиаминтетраацетатом кальция-натрия или пятна крови, высохшие на воздухе при комнатной температуре в течение четырех часов. Своевременная диагностика ЛБН при наличии препарата Майозайм® для ФЗТ способна изменить прогноз и увеличить продолжительность жизни пациентов с болезнью Помпе.

Заключение

Болезнь Помпе (особенно инфантильная форма) в отсутствие патогенетического лечения становится тяжелейшим заболеванием с неблагоприятным прогнозом. Кроме того, поздняя постановка диагноза и задержки с назначением терапии приводят к развитию необратимых изменений на клеточном уровне, а позднее начало лечения снижает эффективность терапии в целом. Именно поэтому все внимание сейчас необходимо сконцентрировать на своевременной диагностике болезни Помпе и обеспечении всех детей, страдающих этим редким заболеванием, препаратом Майозайм® – единственным средством для патогенетической терапии болезни Помпе. *