

KLİNİK MÜŞAHİDƏLƏR

БОЛЕЗНЬ ПОМПЕ, ИНФАНТИЛЬНАЯ ФОРМА.

ГУЛИЕВ Н.Д., НЕМАТОВА Р.И., АЛИЕВА А.Г

*Научно - Исследовательский Институт Педиатрии им. К. Фараджевой
(Баку, Азербайджан)*

Ключевые слова: *болезнь Помпе, вторичная миопатия, кислая альфа-гликозидаза.*

Болезнь Помпе (БП), или гликогеноз II типа - аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с накоплением гликогена в лизосомах тканей различных органов. БП является достаточно редким заболеванием, что затрудняет его своевременную диагностику и существенно понижает эффективность лечения. Ниже приводим описание клинического случая инфантильной формы болезни Помпе. Уделяется особое внимание разнообразию клинической картины, необходимости своевременной постановки диагноза и улучшению исхода заболевания при проведении ферментзаместительной терапии (ФЗТ).

Введение

Болезнь Помпе (БП) или гликогеноз II типа - редкое генетическое заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу и характеризующееся дефицитом кислой альфа-гликозидазы (КАГ). Органами-мишенями являются скелетные мышцы, печень, сердечная мышца [1]. Болезнь впервые была описана голландским патологоанатомом Г.К.Помпе в 1932-ом году. В 1963-ем году же была обнаружена связь между причиной этой болезни и дефицитом фермента в лизосомах [1-3].

Эпидемиология и генетика

По различным данным, в зависимости от страны, частота встречае-

мости БП варьирует от 1:14 000 до 1:300 000 [8]. Суммарная частота всех форм БП составляет 1:40 000 [7]. Ген, кодирующий данный фермент, расположен на 17-ой хромосоме и наследуется по аутосомно-рецессивному типу [6].

Клинические проявления

В зависимости от сроков проявления симптомов болезни, выделяют 2 клинические формы: раннюю (инфантильную) и позднюю (юношескую и взрослую). Инфантильная форма манифестирует на 1-ом году жизни, характеризуется быстро прогрессирующим течением и высокой частотой летального исхода. Наиболее частыми симптомами являются миопатия, макроглоссия, гипертрофическая кардиомиопатия, частые инфекции дыхательных путей. Миопатия, являясь одним из важнейших симптомов БП, носит прогрессирующий характер, охватывая мышцы нижних конечностей, туловища и диафрагмы, тем самым приводя к дыхательной недостаточности в конечном итоге. Накопление гликогена же в миокарде приводит к утолщению стенок желудочков и межжелудочковой перегородки, в результате формируется гипертрофическая кардиомиопатия, которая со временем переходит в дилатационную. Повреждение печени при БП сопровождается гепатомегалией, повышением уровней аланинаминотрансферазы (АлАт), аспартатаминотрансферазы (АсАт), креатинфосфокиназы (КФК). Поздняя форма БП

может дебютировать в любом возрасте – с первых лет до взрослого возраста. Практически у всех пациентов миопатия развивается медленно, кардиомиопатия не характерна. В целом, поздняя форма БП характеризуется сравнительно легким течением и наиболее благоприятным прогнозом. Диагноз заболевания ставится на основании клинических проявлений (макроглоссия, миопатия, кардиомиопатия, гепатомегалия, задержка психомоторного развития, частые инфекции дыхательных путей), лабораторных данных (повышенные уровни КФК, АлАт, АсАт), результатов молекулярно-генетического исследования (наличие мутаций гена GAA) [4]. Лечение БП заключается в пожизненном проведении фермент-заместительной терапии (ФЗТ) и симптоматической терапии, устраняющей дыхательную и сердечно-сосудистую недостаточность. ФЗТ включает в себя введение рекомбинантной КАГ, полученной из клеточной линии яичника китайского хомяка [5].

Ниже приводим клиническое наблюдение больного ребенка с инфантильной формой БП.

Больная, Ф. А., 08.12.2011 года рождения, поступила в НИИ Педиатрии им. К.Я. Фараджевой по поводу нарастающей дыхательной недостаточности.

Анамнез жизни: ребенок от первой долгожданной беременности (через 5 лет после заключения брака). Брак неродственный. Мать на всем сроке беременности находилась на сохранении в связи с предложением плаценты. Роды были в срок, на 38-ой неделе, путем кесарева сечения. Масса тела

ребенка при рождении 3400 гр., длина 50 см. На 2-ые сутки после рождения наблюдалась физиологическая желтуха. Грудь сосала слабо, вследствие этого были низкие прибавки в весе (в 1 год-8кг., в 1 год 6 мес-10кг). Держала голову в 5-6 месяцев, затем навык был утрачен. Не сидит, не ходит.

Анамнез болезни: со слов мамы, с рождения был пониженный аппетит, низкие прибавки в весе, постоянно открытый рот, большой язык, общая вялость, периодически отмечался цианоз носогубного треугольника, во сне мама обращала внимание на сильные сердцебиения у ребенка. В 3 месяца после прививки АКДС был подъем температуры выше 38°C, получала симптоматическое лечение. Находилась постоянно под контролем врача. В один год жизни в связи с появлением мелко-точечной сыпи на теле проведено обследование для исключения аллергического заболевания. С ноября 2013-ого года (1год 11мес) появилась одышка, отеки нижних конечностей, лихорадка. Родители самостоятельно обратились в отделение неотложной педиатрии Научного Центра Здоровья Детей Российской Академии Медицинских Наук (НЦЗД РАМН) г. Москвы для обследования. На электрокардиографическом исследовании (ЭКГ) были выявлены признаки выраженной гипертрофии задней стенки левого желудочка (ЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП). В биохимическом анализе отмечено повышение АлАт, АсАТ, КФК. Принимая во внимание наличие вышеперечисленных лабораторных показателей, данных анамнеза и клинического обследования (утрата приобретен-

ных навыков, затруднение при кормлении, отставание в психомоторном развитии), было заподозрено нейродегенеративное заболевание из группы наследственных болезней обмена (болезнь Помпе), что было подтверждено результатом энзимодиагностики (активность фермента альфа-1,4-гликозидазы 0.38 мкмоль/л/ч при норме >2.64 мкмоль/л/ч) и молекулярно-генетическим исследованием (мутации локусов с.1210G>A и с.2853G>T гена GAA). Больному был назначен препарат «Майозайм» с целью ферментзаместительной терапии (ФЗТ) по жизненным показаниям (20 мг/кг каждые 2 недели). Учитывая наличие тяжелой дыхательной недостаточности, ребенок был переведен в режим ИВЛ. Проводились неоднократные попытки экстубации, однако наблюдалось быстрое нарастание гиперкапнии. Учитывая длительность ИВЛ и возможность сопутствующих осложнений, больной была наложена трахеостома (05.03.2015) при помощи трахеостомической трубки Shiley №4,5.

В течение последующих 3-х месяцев в связи с отсутствием препарата ребенок был направлен по месту жительства в НИИ Педиатрии им. К. Фараджевой Азербайджанской Республики с целью дальнейшего лечения. При поступлении в отделение реанимации и интенсив-

ной терапии состояние ребенка крайне тяжелое. На первом плане были явления острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. Девочка стонала. Кожный покров с сероватым оттенком, отмечался выраженный цианоз в покое, макроглоссия, гипергидроз, гипертрихоз. Подкожная клетчатка развита недостаточно. Дыхание учащенное, на аускультации легких проводилось жесткое дыхание с наличием влажных хрипов в нижних долях обоих легких. Тоны сердца приглушены, пульс учащен, слышен систолический шум. Границы относительной тупости сердца расширены влево. Частота сердечных сокращений 130 ударов в минуту. Печень выступает из-под края реберной дуги на 4 см., селезенка не пальпируется. Диурез и стул адекватные.

Инструментальные исследования:

ЭКГ: признаки гипертрофии правого предсердия (ПП), обоих желудочков, межжелудочковой перегородки (МЖП), неполная блокада правой ножки пучка Гиса (НБНППГ), синдром преждевременного возбуждения желудочков.

ЭхоКГ: повышение давления в системе легочной артерии, регургитация митрального и трикуспидального клапанов, сепарация листков перикарда 2-3мм (рис.1).



Рис.1 Гипертрофия миокарда

УЗИ печени: увеличение линейных размеров печени, при доплерографическом исследовании отмечалась низкая васкуляризация (рис.2).

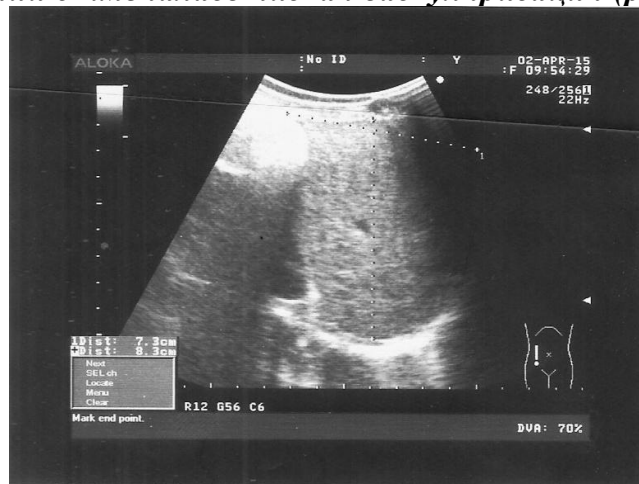


Рис.2 Увеличение размеров печени

Рентгенография органов грудной клетки: расширение границ сердца влево, усиление легочного рисунка (рис.3).

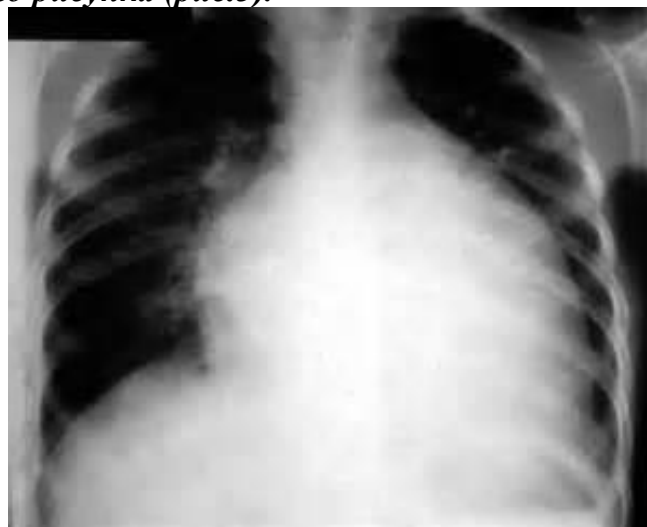


Рис.3 Кардиомегалия

Лабораторные исследования:

Таб.1

Биохимический анализ крови (в динамике на фоне проводимой ФЗТ)

	Норма	30.04.2015	15.05.2015	31.05.2015
АсАт	<44 Ед/л	64	59	56
АлАт	<40 Ед/л	66	62	58
КФК	40-235 Ед/л	604	580	518
СРБ	< 1мг/л	2.81	1.07	1.02

Диагноз: Болезнь Помпе, инфантильная форма. Вторичная миопатия. Гипертрофическая кардиомиопатия, вторичная необструктивная форма. Недостаточность трикуспидального и митрального клапанов. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Хроническая сердечная недостаточность 2Б. Задержка психо-речевого и моторного развития. Дисплазия тазобедренных суставов.

Терапия: ФЗТ заключалась в введении препарата «Майозайм» в дозе 20 мг/кг каждые 2 недели. Патогенетическая терапия была направлена на устранение дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. К трахеостомической трубке был подключен аппарат СРАР, проведена коррекция сердечной недостаточности (дигоксин, конкор, капотен, панангин, предуктал), начата антибактериальная терапия.

Обсуждение

На фоне проводимой ФЗТ и симптоматической терапии состояние больной улучшилось, лабораторные и гемодинамические показатели стабилизировались, уменьшились явления дыхательной недостаточности. Больная стала уверенно сидеть, играть с игрушками, рисовать. Была переведена на спонтанное дыхание через трахеостому, периодически проводилась санация верхних дыхательных путей. На ЭхоКГ-ом исследовании отмечалось улучшение систолической функции левого

желудочка, понижение давления в системе легочной артерии. На УЗИ печени обнаружено уменьшение ее линейных размеров, улучшение васкуляризации, нормализация портального кровотока. На данный момент пациентка продолжает получать внутривенные инфузии препарата КАГ, что в будущем существенно улучшит показатели здоровья и качество жизни.

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, гликогенозы, другие нейромышечные заболевания. 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 медико-генетических методов исследования, а также промышленному производству аналога фермента КАГ стало возможным увеличение продолжительности и качества жизни детей с БП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Котлукова Н. П. Инфантильная форма болезни Помпе- дифференциальный диагноз в инфек-

ционной практике. Сборник аннотированных докладов V Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей» 2012. С.34-36

2. Краснополянская К. Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. М., 2005. 364 с.

3. Мазанкова Л. Н., Котлуков Н. П., Сорока С. Г. и др. Трудности диагностики болезни Помпе у детей грудного возраста. Педиатрия 2015; 3:89-92

4. Михайлова С. В., Захаров Е. Ю., Петрухин А. С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению. Практическое руководство. М.: Литера, 2011. 352 с.

5. Rossi M., Parenti G., Della R. et al. Long-term enzyme replacement

therapy for Pompe disease with recombinant human alfa- glucosidase derived from Chinese Yamster Ovary cells. J Child Neural 2007;22:565-73.

6. Hermans M. M., van Leenen D., Kroos M. a. et al. Twenty two novel mutations in the lysosomal alpha- glucosidase gene in glycogen storage disease type II. Hum Mutat 2004;23:47-56

7. Martiniuk F., Chen A., Mack A. Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. Am J Med Genet 1998; 79:69-72.

8. Hirschhorn R., Reuter A. J. Glycogen storage disease type II: acid alpha- glucosidase deficiency. In: C. R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S . Sly et al., eds. NY: Mc Graw, 2001; p 3389-3420.

XÜLASƏ

POMPE XƏSTƏLİYİ, İNFANTİL FORMA.

Quliyev N. C., Nemətova R.İ., Əliyeva A.Q

K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu (Bakı, Azərbaycan)

Açar sözlər: *Pompe xəstəliyi, ikincili miopatiya, turşu alfa-glikozidaza.*

Pompe xəstəliyi (PX) və ya II-ci tip glikogenoz- müxtəlif toxumaların lizosomlarında glikogenin toplanması ilə əlaqədar olan autosom-recessiv xəstəlikdir. PX çox nadir xəstəlikdir, bu da onun vaxtında diaqnostikasını çətinləşdirir və müalicənin effektivliyini əhəmiyyətli dərəcədə azaldır. Aşağıda PX –nin infantil formanın klinik hadisəsi təsvir olunur. Klinik şəklinin müxtəlifliyinə, diaqnozun vaxtında qoyulmasının zəruriliyi və fermentəvəzədicə terapiya (FƏT) zamanı xəstəlik nəticəsinin yaxşılaşmasına xüsusi diqqət göstərilmişdir.

SUMMARY

POMPE'S DISEASE, INFANTILE FORM.

Guliyev N.J., Nematova R.I., Aliyeva A.G

*Scientific-Research Institute of Pediatrics named after K. Farajova
(Baku, Azerbaijan)*

Keywords: *Pompe's disease, secondary myopathy, acid alpha-glycosidase.*

Pompe's disease (PD), or type II glycogenosis, – is an autosomal-recessive disease relating to accumulation of the glycogen in the lysosomes of tissues of different organs. PD is a rare enough disease, and this complicates its timely diagnostics and significantly reduces efficiency of the treatment. Below we give description of clinical event of the infantile form of the Pompe's disease. The special attention is paid to diversity of the clinical presentation, to necessity of the modern diagnosing and improvement of outcome of the disease by conduction of enzyme-substitution therapy (EST).