

Ферментнозамісна терапія — патогенетичний метод ефективного лікування хвороби Помпе

Однією з важливих тем сучасної педіатрії є рання діагностика та своєчасне лікування рідкісних захворювань. Саме обговоренню цих гострих питань була присвячена науково-практична онлайн-конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної педіатрії», яка відбулася 23-24 червня 2020 року в м. Львів за ініціативи Університету здорової дитини Наньковських.



На важливому значенні основних етапів діагностики та застосування ферментнозамісної терапії (ФЗТ) у лікуванні пацієнтів із хворобою Помпе наголосила доцент кафедри педіатрії № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, кандидат медичних наук **Наталія Іванівна Сінчук**.

— Сьогодні оцінка фізичного та нервово-психічного розвитку є одним із важливих етапів огляду дитини при первинному зверненні батьків до лікаря-педіатра. Основними ознаками синдрому «млявої дитини» у пацієнтів віком до 1 року є: слабка фіксація голови, провисання голови та ніг у положенні лежачи на животі (у вигляді літери С), «поза жабки» у положенні на спині та невідповідність появи моторних функцій віку дитини або їхня втрата. Також у випадку відставання малюка у нервово-психічному розвитку диференційну діагностику необхідно проводити з перинатальним ураженням центральної нервової системи, доброякісною вродженою міопатією, вродженою структурною міопатією, периферичною міопатією, мітохондріальним захворюванням та хворобами накопичення.

Рідкісне аутосомно-рецесивне, часто смертельне захворювання з переважним ураженням м'язової тканини — хвороба Помпе. У пацієнта з цією патологією виникає мутація, яка призводить до дефіциту фермента кислоти альфа-глюкозидази (GAA), що супроводжується накопиченням глікогену в лізосомах практично в усіх тканинах, особливо у кардіоміоцитах, скелетних та дихальних м'язах. Клінічні прояви можуть бути відсутні, але із накопиченням глікогену в м'язах симптоми захворювання прогресують та врешті-решт можуть призвести до розвитку тяжкої міопатії, руйнування фібрил та порушення функції м'язів.

Спектр клінічних ознак захворювання залежить від активності ферменту. У випадку, якщо рівень GAA є низьким (<1%) або взагалі не визначається, прояви хвороби Помпе у немовлят з'являються протягом перших місяців життя та супроводжуються швидкопрогресуючим перебігом із високим ризиком ранньої смерті. Якщо активність ферменту складає 1-30% від норми, то перебіг захворювання відбувається повільно та поступово з появою симптомів у різних вікових періодах. Тому залежно від віку та кількості ферменту GAA розрізняють дві форми захворювання: інфантильну з маніфестацією до 1 року та хворобу Помпе з пізнім початком.

У випадку маніфестації клінічних проявів до 1 року відзначається наявність м'язової слабкості, яка швидко прогресує (симптомокомплекс «млявої дитини»), вираженої кардіомегалії, кардіоміопатії, труднощі під час годування, затримки розвитку, частих респіраторних інфекцій, порушень дихання уві сні.

Приблизно у 92% немовлят із медіаною віку 4 місяці відзначається значне збільшення розмірів серця, що з часом призводить до розвитку серцевої недостатності. При пізній маніфестації хвороби Помпе у пацієнтів розвивається слабкість у проксимальних м'язах, порушення ходи (хода Тренделенбурга), біль у м'язах, труднощі під час ходіння, піднімання по сходах, вставання зі стільця чи підлоги (симптом Говерса), порушення дихання уві сні/нічна гіповентиляція, задишка при фізичному навантаженні, порушення харчування та ковтання, повільне збільшення маси тіла.

Клінічний випадок

Дівчинка. Народилася від першої вагітності, яка перебігала на тлі анемії та передчасного відшарування плаценти. Дитина недоношена, маса тіла при народженні 830 г, ріст 34 см. Стан при народженні був тяжким, супроводжувався дихальними порушеннями, зумовленими розвитком респіраторного дистрес-синдрому та пневмонією. Протягом 30 днів новонароджена знаходилася на респіраторній підтримці. Згодом почався період відносної стабілізації (постнатальний вік складав 1-2,5 міс., постконцептуальний — 29-36 тижнів вагітності), який був пов'язаний із деяким покращенням стану, при якому дитина не потребувала ШВЛ, проте знаходилася на кисневій підтримці. Лікарі припускали наявність вродженої вади серця в зв'язку з наявністю шумів у серці при аускультативному дослідженні. Дитина була проконсультована в Інституті серця Міністерства охорони здоров'я України, проте діагноз вроджена вада серця не підтвердився. Погіршення стану почалося у постнатальному віці, який склав 2,5 міс., що відповідав постконцептуальному — 36 тижнів вагітності та супроводжувався розвитком дихальної недостатності внаслідок бронхо-легеневої дисфункції. Почала прогресувати серцева недостатність, у зв'язку з чим дитина потребувала постійної респіраторної підтримки. Прогрес погіршення стану дитини почався у 3,5 міс. постнатального віку, що відповідав постконцептуальному — 38-39 тижнів вагітності та був пов'язаний із розвитком серцево-судинної та дихальної недостатності. Дитина померла. При проведенні патоморфологічного дослідження було виявлено накопичення глікогену в м'язах, що свідчило про наявність у дитини хвороби Помпе.

Сьогодні на першому етапі лабораторної діагностики у пацієнтів з підозрою на хворобу Помпе відзначають підвищення рівня креатинфосфокінази, лактатдегідрогенази, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) у сироватці крові, а також виявляють міопатичний патерн під час проведення міографії скелетних м'язів кінцівок та розлади дихання, особливо уві сні.

Важливим у виявленні хворих із цією патологією є також визначення групи ризику, до якої можна віднести пацієнта в залежності від наявних симптомів: м'язова слабкість тазового та плечового поясу, яка наростає, труднощі під час ходіння, піднімання по сходах, підведенні з положення сидючи, болі у м'язах, дихальна недостатність, ортопное, часті інфекційні захворювання дихальних шляхів, нічна гіповентиляція легень, гіпотрофія.

На другому етапі діагностики всім пацієнтам групи ризику визначають активність кислоти мальтази в крові методом сухих плям (використовується для скринінгу) з подальшою діагностикою за цільною кров'ю.

На третьому етапі діагностичного процесу в разі типової клінічної картини на тлі «нормальної» активності кислоти мальтази в крові показане проведення ДНК-діагностики дефектного гена (GAA). Крім того, іноді проводять біопсію м'язової тканини з подальшим морфологічним аналізом, який дозволяє виявити специфічні зміни, відсутність яких не виключає наявності хвороби Помпе.

Важливе значення має правильний забір матеріалу для ферментного аналізу методом сухої плями крові з використанням карт для забору біоматеріалу. Така діагностика є скринінговим методом і надається безкоштовно компанією ТОВ «Санofi Авентіс-Україна».

Основною метою терапії пацієнтів із хворобою Помпе є уповільнення прогресування міопатичного процесу залежно від стадії прогресування захворювання та тяжкості стану пацієнта і покращення якості його життя.

До основних критеріїв, що визначають необхідність початку терапії хвороби Помпе, відносять: підтверджений діагноз хвороби Помпе, наявність у пацієнта специфічних симптомів захворювання, таких як слабкість скелетних м'язів або залучення м'язів дихальної мускулатури, письмово надана згода хворого/опікунів на лікування, дотримання режиму введення лікарського засобу (1 раз кожні 2 тижні) та щорічне обстеження, наявність функціональної та клінічно значущої залишкової скелетної й респіраторної м'язової функції, яку можна зберегти або покращити, відсутність інших захворювань, що становлять загрозу для життя (за наявності яких лікування хвороби Помпе не впливає на тривалість і якість життя пацієнта). До критеріїв, які визначають можливість припинення лікування, належать: наявність тяжких, асоційованих з інфузіями реакцій, які не піддаються медикаментозному контролю, високі титри антитіл до препарату, що значно впливають на ефективність лікування, недотримання пацієнтом або його родичами режиму лікування й обстеження, наявність інших захворювань, що становлять загрозу для життя і при яких лікування хвороби Помпе не впливає на тривалість та якість життя, відсутність стабілізації чи покращення через 2 роки від початку терапії.

Сьогодні у світі існує єдиний метод лікування хвороби Помпе, який полягає у застосуванні ФЗТ алглюкозидазою альфа (препарат **Міюзим***), яка виробляється за ДНК-рекомбінантною технологією. Механізм дії цього лікарського засобу полягає в розщепленні глікогену до глюкози по аналогії з дією нативного ферменту GAA. Препарат **Міюзим** (Sanofi Genzyme) є зареєстрованим на території України. Рекомендована схема прийому алглюкозидази альфа становить 20 мг/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні.

Ефективність препарату **Міюзим** також була підтверджена результатами клінічних досліджень. У дослідженні P.S. Kishnani et al. (2007) за участю 18 немовлят у віці молодше 6 місяців із хворобою Помпе через 52 тижні ФЗТ лікарським засобом було встановлено зменшення вираженості гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) у 100% пацієнтів та покращення моторної функції у 72%. Вживаність у віці 18 міс. складала 100% (без ШВЛ — 83%). У 2009 р. ці ж науковці продовжили працювати над вивченням ефективності ФЗТ та отримали результати у малюків віком молодше 7 місяців, які свідчили про зменшення ГЛШ у 94% пацієнтів та покращення моторних навичок у 61%. Тобто було встановлено невелике зниження ефективності терапії при більш пізньому початку лікування препаратом **Міюзим** у хворих з інфантильною формою хвороби Помпе. У дослідженні M. Nicolino et al. (2009) за участю малюків у віці від 3 до 43 місяців, яким проводили ФЗТ, загальна виживаність наприкінці дослідження склала 71%. Зменшення вираженості ГЛШ відзначалося у 81% та покращення моторних навичок у 62%.

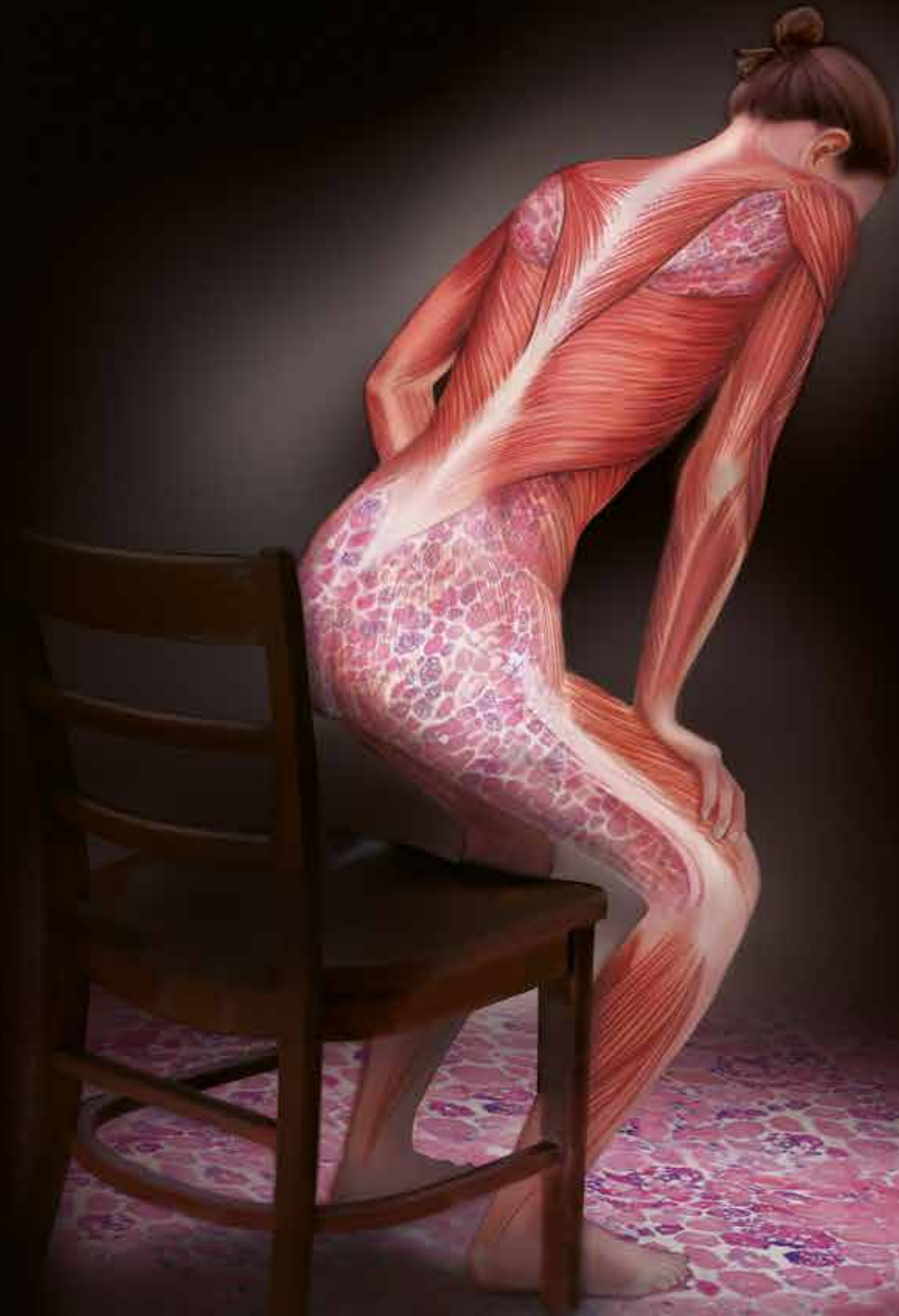
Отримані результати досліджень свідчать про кращу виживаність при ранньому призначенні ФЗТ пацієнтам із інфантильною формою хвороби Помпе.

Згідно з результатами дослідження J.M. de Vries et al. (2012), у пацієнтів із пізньою формою хвороби Помпе було отримано дані, які свідчили про зростання пройдені дистанції (за даними 6-хвилинного тесту), що говорить про зменшення вираженості міопатичного синдрому. Крім того, при призначенні препарату **Міюзим** у 91% пацієнтів відмічалися позитивні зміни м'язової сили та у 86% спостерігалось покращення форсованої життєвої ємності легень.

Отже, терапія препаратом **Міюзим** сприяє зростанню виживаності у малюків, уповільнює прогресування дихальної недостатності при ранньому початку лікування в дитячому віці та істотно впливає на покращення якості життя дітей та дорослих.

*Лікарський засіб Міюзим, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 50 мг, зареєстрований в Україні. Р.П. № UA/11618/01/01. Наказ МОЗ України № 1166 від 03.11.2016, зміни внесені Наказ МОЗ України № 577 від 27.02.2020.

ПОМПЕ



**ЧИ ЗМОЖЕ ВОНА
ПІДВЕСТИСЯ ТА ЖИТИ –
ЗАЛЕЖИТЬ ВІД ТОЧНОСТІ
ВАШОГО ДІАГНОЗУ**

Змініть
майбутнє
пацієнтів із
хворобою
Помпе

Хвороба
ПОМПЕ

SANOFI GENZYME 