

УДК 616.74-009-008.9: 547.458.6]-056.7-053.3-07-08

**І.Ю. Авраменко, Н.С. Косминіна**

## Хвороба Помпе: діагностика та сучасні підходи до терапії

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 5(109): 39-44. doi 10.15574/SP.2020.109.39

**For citation:** Avramenko IU, Kosmylnina NS. (2020). Pompe disease: diagnostics and contemporary approaches of therapy. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(109): 39-44. doi 10.15574/SP.2020.109.39

Наведено клінічний випадок дитини з інфантильною формою хвороби Помпе (ХП). У віці 5 місяців дівчинка захворіла на гострий бронхіт і виявлений дільничним педіатром ніжний систолічний шум над поверхню серця при аускультатії став причиною скерування до кардіолога. При ехокардіографії діагностовано гіпертрофічну кардіоміопатію і дитина госпіталізована для подальшого клінічного обстеження. Зі слів матері, до цього ніяких проявів хвороби не спостерігалось. Проведено консультацію невролога та генетика. Враховуючи незначно знижений м'язовий тонус, підвищені рівні трансаміназ і виявлену гіпертрофічну кардіоміопатію, вирішено провести додаткове генетичне обстеження. Виявлено патогенний варіант с.1447G>A (p.Gly483Arg) у гені GAA в гомозиготному стані і поставлено клінічний діагноз: Хвороба Помпе, інфантильна класична форма. Через місяць після встановлення діагнозу розпочато доведену замісну терапію людською рекомбінантною  $\alpha$ -глюкозидазою. За 18 місяців лікування стан дитини задовільний, не зафіксовано небажаних побічних ефектів від ферментозамісної терапії, натомість суттєво зменшилось лізосомальне глікогенне навантаження в серцевій тканині (за даними ехокардіографії). Хвороба Помпе — рідкісне генетичне захворювання, яке важливо своєчасно діагностувати. На сьогодні надзвичайно актуальним є усвідомлення лікарями своєчасності направлення в спеціалізовані центри для необхідного генетичного сканування дітей при підозрі на ХП. Діагностика ХП передбачає виявлення характерної симптоматики, підтвердження діагнозу на підставі виявленого низького рівня  $\alpha$ -глюкозидази в крові пацієнта. Призначення специфічної терапії при ХП дозволяє зупинити прогресування хвороби та суттєво покращити якість і тривалість життя таких хворих.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом зазначеної у роботі установи. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** хвороба Помпе, діагностика, лікування

### Pompe disease: diagnostics and contemporary approaches of therapy

**I.U. Avramenko, N.S. Kosmylnina**

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

The article presents a clinical case of a child with an infantile form of Pompe disease. At the age of 5 months, the girl became ill with acute bronchitis and the gentle systolic murmur over the surface of the heart detected by the district pediatrician during auscultation was the reason for referral to a cardiologist. Echocardiography diagnosed hypertrophic cardiomyopathy and the child was hospitalized for further examination. The mother did not complain. Given the slightly reduced muscle tone, elevated levels of transaminases and hypertrophic cardiomyopathy, and after consultation with a neurologist and geneticist, it was decided to conduct a genetic examination. A pathogenic variant of p.1447G>A (p.Gly483Arg) was detected in the GAA gene in a homozygous state and a clinical diagnosis was made: Pompe disease, infantile classical form. One month after diagnosis, pre-existing human recombinant  $\alpha$ -glucosidase replacement therapy was initiated. During 18 months of treatment, the child's condition was satisfactory, no adverse side effects from enzyme replacement therapy were recorded, but lysosomal glycogenic load in the heart tissue was significantly reduced (according to echocardiography).

Pompe disease is a rare genetic disease that is important to diagnose in a timely manner. Today, it is extremely important for doctors to understand the timeliness of referral to specialized centers for the necessary genetic scanning of children with suspected CP. Diagnosis of CP involves the detection of characteristic symptoms, confirmation of the diagnosis based on the detected low level of  $\alpha$ -glucosidase in the patient's blood. The appointment of specific therapy for CP can stop the progression of the disease and significantly improve the quality and life expectancy of such patients.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of these Institutes. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** Pompe disease, diagnosis, treatment

### Болезнь Помпе: диагностика и современные подходы к терапии

**И.Ю. Авраменко, Н.С. Космынина**

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

Представлен клинический случай ребенка с инфантильной формой болезни Помпе. В возрасте 5 месяцев девочка заболела острым бронхитом и обнаруженный участковым педиатром нежный систолический шум над поверхностью сердца при аускультации стал причиной направления к кардиологу. При эхокардиографии диагностирована гипертрофическая кардиомиопатия и ребенок госпитализирован для дальнейшего обследования. Мать не высказывала никаких жалоб. Учитывая незначительно сниженный мышечный тонус, повышенные уровни трансаминаз, выявленную гипертрофическую кардиомиопатию и после консультации невролога и генетика решено провести генетическое обследование. Обнаружен патогенный вариант с.1447G>A (p.Gly483Arg) в гене GAA в гомозиготном состоянии и поставлен клинический диагноз: Болезнь Помпе, инфантильная классическая форма. Через месяц после постановки диагноза начата внутривенная заместительная терапия человеческой рекомбинантной  $\alpha$ -глюкозидазой. За 18 месяцев лечения состояние ребенка удовлетворительное, не зафиксировано нежелательных побочных эффектов от ферментозаместительной терапии, зато существенно уменьшились лизосомальные гликогенные нагрузки в сердечной ткани (по данным эхокардиографии).

Болезнь Помпе — редкое генетическое заболевание, которое важно своевременно диагностировать. На сегодня чрезвычайно актуальным является осознание врачами своевременности направления в специализированные центры для необходимого генетического сканирования детей при подозрении на ХП. Диагностика ХП предполагает выявление характерной симптоматики, подтверждение диагноза на основании обнаруженного низкого уровня  $\alpha$ -глюкозидазы в крови пациента. Назначение специфической терапии при ХП позволяет остановить прогрессирование болезни и существенно улучшить качество и продолжительность жизни таких больных.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанного в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие родителей ребенка.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** болезнь Помпе, диагностика, лечение

### Вступ

**Х**вороба Помпе (ХП) (дефіцит кислотної мальтози, накопичення глікогену II типу, дефіцит лізосомальної альфа-глюкозидази) — нервово-м'язова, аутосомно-рецесивна метаболічна хвороба лізосомального зберігання, спричинена дефіцитом кислотної альфа-глюкозидази (GAA) — ферменту, який розщеплює глікоген у кислому середовищі лізосоми й кодується геном GAA. Пацієнти з ХП мають низьку або відсутню активність ферментів GAA та не можуть розщеплювати глікоген. Надлишок глікогену накопичується і зберігається в серці, скелетних м'язах та інших тканинах, викликаючи прогресуючі симптоми ХП. Втрата м'язової структури та м'язової сили пояснюється прогресивним збільшенням заповнених глікогеном лізосом у міжміофібрилярному просторі з подальшим розривом лізосоми, нагромадженням цитоплазматичного глікогену та зміщенням міофібрил.

Хвороба Помпе була названа на честь нідерландського патологоанатома Дж. Помпе, який уперше в 1932 році описав летальний випадок дівчинки 7 місяців із мультисистемним ураженням: кардіоміопатією, дихальною та печінковою недостатністю у поєднанні з прогресуючою генералізованою м'язовою слабкістю. Доктор Помпе сформував уявлення про основну біологію хвороби — масивне вакуолярне зберігання глікогену практично у всіх тканинах. Того ж 1932 року були описані подібні випадки.

Через десятиліття прорив фундаментальної науки сприяв відкриттю метаболічного шляху глікогену та нової клітинної органели, лізосоми. Лізосомальний фермент кисла  $\alpha$ -глюкозидаза, яка відсутня при ХП, була відкрита бельгійським біохіміком Анрі-Гері Герсом у 1963 році. Крім того, доктор Герс передбачив, що хвороби нагромадження (lysosomal storage diseases — LSD) можуть бути пояснені відсутністю інших лізосомальних ферментів, тим самим ініціюючи їх пошук. На сьогодні існує більше 60 хвороб лізосомального нагромадження [2].

Ген GAA, що кодує  $\alpha$ -глюкозидазу, локалізований на довгому плечі 17 хромосоми (17q25.2–q25.3), складається з 20 екзонів і має розмір 20 Кб. Ідентифіковано більш 350 мутацій даного гена, які зафіксовано в Центрі хвороби Помпе університету ім. Еразма в Роттердамі, Нідерланди. Цей Центр допомагає визначити мутації гена GAA, що вказує на прогно-

зовану важкість кожного варіанту. Сотні мутацій були описані в гені GAA на хромосомі 17 q25. Переважно мутації зустрічаються у одній сім'ї або невеликій популяції, а більшість пацієнтів — це складові гетерозиготи. Проте, відомо, що не всі варіанти послідовностей у гені GAA (SNP — single nucleotide polymorphism) асоційовані з хворобою. Деякі з них відповідають за псевдодефіцит, пов'язаний із низьким рівнем активності GAA, але не з клінічними проявами захворювання. Тому порівняно висока частота псевдодефіциту в популяціях може збільшити хибно позитивні результати скринінгу новонароджених [5].

Поширеність ХП залежить від етнічної приналежності та географії, а також від форми захворювання. Швидко прогресуюча інфантильна форма має приблизну частоту 1:138 000 серед осіб кавказького походження, 1:50 000 серед осіб китайського походження, і 1:14 000 серед осіб африканського походження, також було зазначено високу поширеність захворювання в арабських популяціях. Наразі вважається, що сумарна частота ХП складає 1:40000.

ХП має широкий клінічний спектр із різним віком виникнення, виразністю симптомів, швидкістю прогресування хвороби і класифікується на три різні підтипи: доросла, юнацька та інфантильна форми.

Переважає більшість пацієнтів із ХП — дорослі. У них дане захворювання має тривалий латентний період, і пацієнти доживають до старості. Зниження м'язової сили та слабкість розвиваються у віці 30–40 років, але ураження серця мінімальне. Повільно прогресує слабкість тазового поясу, параспінальних м'язів та діафрагми, що призводить до втрати моторної активності та дихальної функції. Більшість пацієнтів обмежуються інвалідними візками. Дихальна слабкість м'язів є головною причиною смертності.

При юнацькій формі захворювання спостерігається гіпотонія й слабкість м'язів кінцівок та тулуба. Моторний розвиток затримується, а міопатія носить більш поступовий характер. Ураження серця відсутнє. Такі пацієнти, зазвичай, помирають від дихальної недостатності.

Класична інфантильна форма ХП — це найбільш агресивна форма, яка маніфестує в період новонародженості або ж у ранньому дитячому віці (до 12 міс.). Глікоген при даній формі накопичується в скелетних м'язах, печінці, міокарді, м'язах язика. Рідше аномальні відкладення глікогену можуть зустрічатися в м'яз-

зовому шарі судинної стінки, визначаючи розвиток аневризми і мальформацій, а також у клітинах центральної і периферичної нервової системи. При огляді у педіатра мати скаржить-ся на те, що дитина погано набирає вагу, втомлюється під час годування, малоактивна, відстає в розвитку, не може утримувати голову, завжди тримає рот відкритим, язик збільшений, часті закрепи, іноді блювота. У подальшому спостерігається м'язова гіпотонія, ознаки дихальної та серцевої недостатності (як наслідок гіпертрофічної кардіоміопатії): блідість шкіри, акроціаноз, гіпергідроз, прискорене дихання, участь допоміжної мускулатури в акті дихання, деформація грудної клітки за типом «серцевого горба», розширення меж відносної серцевої тупості, послаблення периферичної пульсації, гепатомегалія, периферичні набряки. У фізичному розвитку діти відстають від однолітків, проте психічний розвиток не порушений. Підгрупа пацієнтів із подібними клінічними симптомами на першому році життя, але менш вираженою кардіоміопатією (та відсутністю обструкції відтоку лівого шлуночка) презентують неklasичну інфантильну форму ХП. Якщо при виявленні перших ознак не провести вчасно діагностику та не розпочати лікування, то діти з ХП гинуть ще протягом першого року життя.

Слід враховувати, що достатня інформованість та настороженість лікаря щодо ХП, за сукупності характерних симптомів, полегшує діагностику. Жодне зі стандартних клінічних досліджень, які використовуються в діагностиці нервово-м'язових хвороб, не є абсолютно інформативним при ХП. Рівень креатинфосфокінази (КФК) підвищується в 2–5 разів, але може бути і нормальним. Часто підвищені інші ферменти, такі як амінотрансфераза (AST), аланін-амінотрансфераза (ALT) та лактатдегідрогеназа (LDH). Більшість пацієнтів із ХП мають підвищений рівень тетрасахариду глюкози в сечі (Glc4), який у немовлят вище, ніж у дорослих. Цей тест може бути корисним для підтвердження діагнозу та для контролю ефективності лікування. Електроміографія (ЕМГ) виявляє лише первинні ознаки м'язового ураження. Виявлення на електрокардіограмі (ЕКГ) збільшення амплітуди QRS, скорочення інтервалу PQ змушує припустити наявність кардіоміопатії, яку достовірно підтверджує ехокардіографія. Як і при всіх інших міопатіях, зниження форсованої життєвої ємності легень (ФЖЕЛ) при спірометрії, а також сили

діафрагми вказує на рестриктивну дихальну недостатність. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) скелетних м'язів — є інформативним методом дослідження при ХП. МРТ в T1-режимі дозволяє легко оцінити трофіку м'язів і виявити специфічні ділянки фіброзно-жирової дегенерації, що характерно для м'язової дистрофії. Дослідження м'язового біоптату при ХП довгий час вважалося основним методом діагностики. При визначенні активності кислої фосфатази гістоферментативним методом, біопсія виявляє вакуольну міопатію лізосомальної природи, а також накопичення глікогену [13].

На даний час «золотим» стандартом лабораторної діагностики ХП є визначення активності GAA у лейкоцитах (для діагностики беруть очищені лімфоцити) або культурі фібробластів за допомогою природних або синтетичних субстратів у кислому середовищі, з додаванням інгібіторів МГА (акарбози) [11]. При дотриманні обов'язкових методологічних умов, ферментативна активність GAA у дитини з ХП, повинна бути нижче 1%. Як правило, ступінь зниження активності GAA менш виражена у підлітків та дорослих з цим захворюванням. Сучасні методи молекулярної біології дозволяють передбачити ступінь тяжкості хвороби, яка корелює із залишковим рівнем активності ферменту.

Сьогодні можлива також пренатальна діагностика за допомогою ферментативного аналізу або ДНК-аналізу ворсин хоріона, отриманих між 10–12 тижнем гестації.

Крім того, останніми роками розроблений і широко застосовується на практиці метод визначення активності GAA у сухій плямі крові (СПК). Проте цих програм недостатньо для вирішення проблем діагностики ХП, особливо якщо перші ознаки захворювання виникають у дорослому віці й воно має легкий перебіг. При ХП існує кореляція «генотип — фенотип», тому важливим є молекулярний аналіз гена GAA.

Затримка діагностики при ХП — досить поширене явище, інколи діагноз встановлюють майже через десять років з моменту виникнення перших симптомів захворювання [12]. Пілотні програми неонатального скринінгу, розробка яких триває (а подекуди — США, Тайвань — вони вже впроваджені в клінічну практику), сприятимуть своєчасній діагностиці ХП [16]. Проте програми масового неонатального скринінгу не вирішують питання діагностики ХП у вже наявних хворих різного віку, які залишаються поза межами масового неонатального скринінгу.

До появи ферментної замісної терапії (ФЗТ) лікування ХП було симптоматичним. У 2006 році замісна терапія ферментами  $\alpha$ -глюкозидази стала комерційно доступним варіантом. Рекомендована позитивна ФЗТ рекомбінантної людської кислої  $\alpha$ -глюкозидази пацієнтам із підтвердженим діагнозом ХП. ФЗТ дозволяє зберегти життя пацієнтам із ХП, покращує його якість та уповільнює прогресування хвороби. Ранній початок терапії дуже важливий, тому що дозволяє домогтися кращих клінічних результатів. Доведено, що застосування ФЗТ при інфантильній формі хвороби зменшує смертність на 99%, а необхідність у інвазивній вентиляції легенів — на 92%. Своєчасне призначення терапії  $\alpha$ -глюкозидазою викликає зворотній розвиток кардіоміопатії у пацієнтів з інфантильною формою ХП, покращує показники м'язової сили, рухової активності та стабілізує стан дихальної системи. Однак відповідь на ФЗТ прогресивно знижується через 3–5 років її застосування. Поглинання  $\alpha$ -глюкозидази відбувається за допомогою катіонезалежного маннозного 6-фосфатного (CI-M6P) рецептора з подальшим транспортуванням ферменту в лізосому. На фоні ФЗТ лізосомальне глікогенне навантаження у серцевій тканині суттєво зменшується, але в інших тканинах, включаючи скелетну мускулатуру, цей ефект є незначним. Лише 1% внутрішньовенно введеної  $\alpha$ -глюкозидази потрапляє в скелетну мускулатуру. Ймовірно повторна активація рецептора CI-M6P призводить до його насичення, десенсибілізації та нарешті резистентності, що може вимагати збільшення дози ФЗТ. Окрім цього, МРТ мозку та нейропсихологічні тести виявили зміни білої речовини та різний ступінь зниження когнітивних функцій при тривалій ФЗТ у дітей із класичною інфантильною формою ХП [7]. Ці дані підкреслюють ще одне обмеження ФЗТ — неможливість рекомбінантного ферменту перетнути гематоенцефалічний бар'єр [10].

Також цей вид терапії є дуже дорогим, і приблизно у 1% пацієнтів спостерігалися важкий анафілактичний шок та/або зупинка серця, пов'язані з інфузійним лікуванням. У деяких випадках фермент може визначатися організмом як чужорідний і розвивається стійка імунна відповідь. Практично у всіх пацієнтів з ХП виробляються антитіла до екзогенного білка, але вплив імунної відповіді особливо згубний у дітей із класичною інфантильною формою зах-

ворювання, які зовсім не синтезують ендогенно кислої  $\alpha$ -глюкозидазу. У цих пацієнтів, яких називають негативними перехресно реагуючими на імунологічний матеріал (cross-reactive immunologic material, CRIM-негативними), фіксуються високі титри антитіл, що часто призводить до смерті, незважаючи на застосовану терапію [9]. Було запроваджено декілька протоколів щодо індукції толерантності у CRIM-негативних пацієнтів. Найбільш поширеною є комбінація ритуксимабу з метотрексатом з внутрішньовенним або без внутрішньовенного введення імуноглобуліну. Додавання бортезомібу до імуномодуючої терапії у групі дітей із інфантильною формою та встановленою імунною відповіддю, пов'язаною з погіршенням стану, мало позитивний клінічний ефект [1].

Фізичні вправи та дієта є важливими незалежними та інтерактивними детермінантами балансу білка у пацієнтів із ХП [3]. Важливо зазначити, що стимулюючий ефект є більшим при застосуванні білків на основі молока, аніж рослинних (наприклад, сої). Перевага молока й яєчного білка над рослинними зумовлена більш високою біологічною цінністю перших, які містять більш збалансований набір незамінних амінокислот. Тому дієтотерапія з високим вмістом білка, збагачена амінокислотами (аланін, лейцин) допомагає зменшити катаболізм м'язового білка [15].

Фізичне навантаження також сповільнює прогресування ХП. Аномальні та функціонально змінені з віком мітохондрії, ймовірно, залишаються у скелетних м'язах, незважаючи на будь-який вид терапії, особливо зважаючи на нездатність ФЗТ повністю відновити лізосоми та автофагічний дефект у м'язах. Отже, ці порушення в клітинному енергетичному обміні можуть стати додатковою перешкодою для довготривалого ефекту лікування, а користь від лікувальної фізкультури є очевидною [14].

На сьогодні дослідження ГАА залишаються актуальними, а альтернативні підходи знаходяться на доклінічній та клінічній стадіях. Наприклад, сучасні підходи включають модифікацію гліканів на ГАА для поліпшення його поглинання лізосомою, додавання інсуліноподібних міток фактору росту II для поліпшення поглинання, генна терапія з використанням адено-асоційованих вірусних векторів, фармакологічна реакція з маломолекулярними стабілізаторами та комбінована терапія з використанням як ферментної заміни, так і фармакологічного підходу.



Але тут виникає ще багато запитань. Зокрема, щодо генної терапії ХП і безпеки та ефективності повторного введення вірусних векторів [6]. Необхідно визнати, що будь-який тип вектор-опосередкованої генної терапії є «підходом до трансплантації генів». А це призводить до стратегії імуносупресії одночасно з початком лікування.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом зазначеної у роботі установи. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків дитини.

### **Клінічний випадок дитини з інфантильною формою ХП**

*Христина М.* народилася від II вагітності (термін гестації 38 тижнів), II фізіологічних пологів, вага при народженні 3300 г. Старша сестра — здорова. Відомо, що батьки кровні родичі у III поколінні. У віці 5 місяців дівчинка захворіла на гострий бронхіт. Виявлений дільничним педіатром ніжний систолічний шум над поверхнею серця при аускультатії став причиною скерування до кардіолога. При ехокардіографії (ЕХОКГ) діагностовано гіпертрофічну кардіоміопатію, і дитина госпіталізована для подальшого обстеження.

Стан дитини розцінено як середньоважкий, стабільний. Вага 5,1 кг. Помірна м'язова гіпотонія, великий язик. Периоральний ціаноз, SpO<sub>2</sub> 97%, частота дихальних рухів 32/хв. Аускультативно в легенях пuerильне дихання. Серцеві тони ритмічні, непостійний систолічний шум 1/6 над верхівкою серця, ЧСС — 135/хв, чітка пульсація на периферичних артеріях. Печінка пальпується на 1,0 см нижче краю реберної дуги. Набряків немає.

Лабораторні обстеження: загальний аналіз крові та сечі, іонограма, сечовина, креатинін, білірубін, загальний білок у межах норми. Підвищений рівень трансаміназ; АЛТ 148 Од/л, АСТ 224 Од/л.

ЕКГ. Ритм синусовий, 130/хв, лівограма, гіпертрофія лівого шлуночка, елевация сегмента ST у відведеннях V1-V4.

ЕХОКГ. Потовщений міокард обох шлуночків. КДР лівого шлуночка 1,8 см. Товщина міжшлуночкової перетинки 1,2 м. Товщина задньої стінки лівого шлуночка 1,1 см. Градієнт тиску у вихідному тракту лівого шлуночка 7 мм рт. ст. Коронарні артерії відходять типово, по 0,2 см. Аортальний клапан тристулковий без обмеження відкриття стулок. Атріовентрикулярні

клапани без змін. Гіпертрофія міокарду правого шлуночка до 0,7 см. Легенева артерія 1,3 см, гілки по 0,6 см. ФВ 60%. Висновок: Гіпертрофічна кардіоміопатія, симетрична форма.

Рентгенографія органів грудної клітки. Судинний рисунок згущений по медіальних відділах. Тінь серця різко збільшена. КТІ 60%.

Враховуючи незначно знижений м'язовий тонус, підвищені рівні трансаміназ та виявлену при ЕХОКГ гіпертрофічну кардіоміопатію, вирішено провести генетичне обстеження. Виявлено патогенний варіант с.1447G>A (p.Gly483Arg) у гені GAA в гомозиготному стані й поставлено клінічний діагноз: ХП, інфантильна класична форма.

Через місяць після встановлення діагнозу розпочато довічне замісну терапію людською рекомбінантною  $\alpha$ -глюкозидазою (Myozyme; Sanofi Genzyme, Cambridge, MA) в дозі 20 мг/кг/кожен 2 тижень.

За 18 місяців специфічного лікування стан дитини задовільний. Не відстає у фізичному, моторному і психо-мовному розвитку від однолітків. При ЕХОКГ спостерігається суттєва позитивна динаміка — товщина міокарду лівого шлуночка зменшилась до 0,6 см.

### **Обговорення**

У віці 5 місяців дитина була направлена на консультацію до кардіолога, що стало причиною діагностики ХП. Вік захворювання та гіпертрофічна кардіоміопатія свідчать про класичну інфантильну форму захворювання. Зі слів матері, до цього ніяких проявів хвороби не спостерігалось. Дівчинка вигодовувалась грудним молоком, не відставала у фізичному та моторному розвитку. І лише у віці 7 місяців під час чергового огляду педіатр звернув увагу на відкритий рот, збільшений язик та незначну м'язову гіпотонію. Тому, якби не супутнє респіраторне захворювання, ХП була б діагностована досить пізно, що могло б мати негативні наслідки навіть при адекватно проведеній терапії. Звичайно, клінічні симптоми в поєднанні з підвищеним рівнем трансаміназ та виявленою при ЕХОКГ гіпертрофічною кардіоміопатією наштовхнули нас на думку про ХП. У зв'язку з обмеженими лабораторними можливостями ми не визначили активність GAA у лейкоцитах чи фібробластах, тому CRIM-статус дитини залишається невизначеним. Однак задовільний ефект від лікування може опосередковано вказувати на CRIM-позитивний. За 18 місяців лікування не зафіксовано небажаних побічних ефектів від ФЗТ, натомість суттєво зменши-

лось лізосомальне глікогенне навантаження в серцевій тканині (за даними ЕХОКГ).

У нещодавно проведеному дослідженні повідомлялось про покращення результатів у чотирьох пацієнтів, які отримували частіше та більш високі дози препарату (40 мг/кг/тиждень) замість рекомендованих на даний момент 20 мг/кг/кожен другий тиждень [9]. У 2017 р. групою авторів проведено аналіз результатів ФЗТ при інфантильній формі ХП і не знайдено відмінностей щодо покращення функції міокарду при різних дозах  $\alpha$ -глюкозидази [4]. У 2013 р. проведено дослідження, в якому лікування  $\alpha$ -глюкозидазою в дозі 20 мг/кг/тиждень мало позитивний ефект у дітей з CRIM-негативним статусом. У іншому дослідженні було зроблено висновок, що лікування дітей із класичною інфантильною формою ХП  $\alpha$ -глюкозидазою у вищій дозі 40 мг/кг/щотижня, як правило, добре толерується пацієнтами та подовжує термін життя з кращою моторною активністю та без необхідності ШВЛ у порівнянні з лікуванням  $\alpha$ -глюкозидазою в дозі 20 мг/кг/через тиждень. Однак, враховуючи клінічний ефект ФЗТ в нашій пацієнтки та обмежені фінансові можливості держави, збільшення дози препарату на даний момент вважаємо недоцільним. Дівчинка активна, виконує дихальні вправи. У харчуванні дитини

переважають молочні продукти та яєчний білок. Проводиться суплементція вітаміну Д у віковій профілактичній дозі.

На основі літературних даних та власного досвіду вважаємо, що попри можливу похибку, необхідно запроваджувати скринінгові обстеження новонароджених з метою своєчасного виявлення ХП. Якомога раніше розпочате лікування інфантильної класичної форми захворювання має надзвичайно важливе значення, оскільки будь-яка затримка діагностики може суттєво змінити результати лікування.

### Висновок

Хвороба Помпе — рідкісне генетичне захворювання, яке важливо своєчасно діагностувати. На сьогодні надзвичайно актуальним є усвідомлення лікарями своєчасності направлення в спеціалізовані центри для необхідного генетичного сканування дітей при підозрі на ХП. Діагностика ХП передбачає виявлення характерної симптоматики, підтвердження діагнозу на підставі виявленого низького рівня  $\alpha$ -глюкозидази в крові пацієнта. Призначення специфічної терапії при ХП дозволяє зупинити прогресування хвороби та суттєво покращити якість і тривалість життя таких хворих.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Banugaria SG, Prater SN, McGann JK. (2013). Bortezomib in the rapid reduction of high sustained antibody titers in disorders treated with therapeutic protein: lessons learned from Pompe disease. *Genet Med.* 15(2): 123–131. <https://doi.org/10.1038/gim.2012.110>.
- Barba-Romero MA, Barrot E, Bautista-Lorite J. (2012). Clinical guidelines for late-onset Pompe disease. *Rev Neurol.* 54 (8): 497–507.
- Bell KE, Snijders T, Zulyniak M. (2017). A whey protein-based multi-ingredient nutritional supplement stimulates gains in lean body mass and strength in healthy older men: A randomized controlled trial. 12(7): 28–35. doi: 10.1371/journal.pone.0181387.
- Chen M, Zhang L, Quan S. (2017). Enzyme replacement therapy for infantile-onset Pompe disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 11(2): 33–42. doi: 10.1002/14651858.CD011539.pub2.
- Chien YH, Lee NC, Chen CA. (2015). Long-term prognosis of patients with infantile-onset Pompe disease diagnosed by newborn screening and treated since birth. *J. Pediatr.* 166(4): 985–991 e1–2. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.10.068.
- Colella P, Sellier P, Costa Verdera H. (2018). AAV Gene Transfer with Tandem Promoter Design Prevents Anti-transgene Immunity and Provides Persistent Efficacy in Neonate Pompe Mice. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 12: 85–101.
- Ebbink BJ, Poelman E, Aarsen FK. (2018). Classic infantile Pompe patients approaching adulthood: a cohort study on consequences for the brain. *Dev Med Child Neurol.* 60(6): 579–586. doi:10.1111/dmcn.13740
- Gelder CM, Hoogveen-Westerveld M, Kroos MA. (2015). Enzyme therapy and immune response in relation to CRIM status: the Dutch experience in classic infantile Pompe disease. *J Inher Metab Dis.* 38(2): 305–314. doi:10.1007/s10545-014-9707-6.
- Gelder CM, Poelman E, Plug I. (2016). Effects of a higher dose of alglucosidase alfa on ventilator-free survival and motor outcome in classic infantile Pompe disease: an open-label single-center study. *J Inher Metab Dis.* 39(3): 383–390. doi:10.1007/s10545-015-9912-y.
- Kohler L, Puertollano R, Raben N. (2018). Pompe Disease: From Basic Science to Therapy Neurotherapeutics. 15: 928–942. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0655-y>.
- Leslie N, Tinkle B. (2015). Glycogen storage disease type II (Pompe disease). *Gene Reviews. Neuromuscular Disord.* 7(25): 548–553.
- Levesque S, Auray-Blais C, Gravel E. (2016). Diagnosis of late-onset Pompe disease and other muscle disorders by next-generation sequencing. *Orphanet. J. Rare Dis.* 11(2): 8–9.
- Preisler N, Lukacs Z, Vinge L. (2013). Late-onset Pompe disease is prevalent in unclassified limb-girdle muscular dystrophies. *Mol. Genet. Metab.* 3(110): 287–289.
- Schoser B. (2019). Pompe disease: what are we missing? *Ann Transl Med.* 7(13): 292. <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2019.05.29>.
- Tarnopolsky MA, Nilsson MI. (2019). Nutrition and exercise in Pompe disease. *Ann Transl Med.* 7(13): 282. doi: 10.21037/atm.2019.05.52.
- Yang C, Liu H, Hsu T. (2014). A large-scale nationwide newborn screening program for Pompe disease in Taiwan: towards effective diagnosis and treatment. *Am. J. Med. Genet. A.* 1(164): 54–61.

### Відомості про авторів:

**Авраменко Ірина Юріївна** — к. мед. н., доц. каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського НМУ імені Д. Галицького.

Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-7812-6602>.

**Косминіна Нелія Станіславівна** — к. мед. н., асистент каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського НМУ імені Д. Галицького.

Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0003-0422-7002>.

Стаття надійшла до редакції 20.05.2020 р., прийнята до друку 08.09.2020 р.