

Опыт применения таргетной терапии при болезни Помпе

Н. М. Лаптева, М. А. Скачкова, В. Г. Корнеев, Н. Ф. Тарасенко, Е. Г. Карпова

Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России

Цель статьи: поделиться опытом ведения ребенка с орфанным заболеванием — болезнью Помпе.

Основные положения. Болезнь Помпе — генерализованный гликогеноз, возникающий в результате мутации в гене, кодирующем лизосомную кислотную альфа-D-глюкозидазу. Дефицит фермента, проявляющийся с рождения (инфантильная форма), ассоциирован с тяжелым течением, прогрессированием сердечной и дыхательной недостаточности и смертельным исходом на первом году жизни ребенка. Таргетная (ферментозаместительная) терапия является единственным специфическим способом лечения. В статье рассмотрены особенности клинического течения и диагностики данной патологии, представлен опыт применения таргетной терапии рекомбинантной кислотной альфа-D-глюкозидазой у пациента с инфантильной формой болезни Помпе.

Заключение. Болезнь Помпе — редкая генетическая патология с многообразной клинической картиной. Использование биохимических методов диагностики позволяет выявить заболевание на ранних стадиях. Раннее начало терапии повышает ее эффективность. В связи с полисистемным характером заболевания пациенты нуждаются в комплексном лечении и динамическом наблюдении.

Ключевые слова: болезнь Помпе, дети, гликогеноз, таргетная (ферментозаместительная) терапия.

Experience with Targeted Therapy in Pompe Disease

N. M. Lapteva, M. A. Skachkova, V. G. Korneev, N. F. Tarasenko, E. G. Karpova

Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia

Purpose of the Paper: To describe the authors' experience in following up a child with an orphan condition (Pompe disease).

Key Points: Pompe disease is a generalized glycogen-storage disease caused by a mutation of the lysosomal acid alpha-D-glucosidase gene. Enzyme deficiency that presents at birth (infantile form) is associated with severe manifestations and a worsening of cardiac and respiratory failure; it ultimately leads to death within the first year of life. Targeted (enzyme-replacement) therapy is the only specific treatment option. This paper describes the characteristic clinical features of this condition and specific diagnostic approaches. It also summarizes the authors' experience of using targeted therapy with recombinant acid alpha-D-glucosidase in a patient with the infantile form of Pompe disease.

Conclusion: Pompe disease is a rare genetic disorder with various clinical manifestations. Biochemical diagnostic techniques help detect this condition in its early stages. Early therapy improves treatment outcomes. Since Pompe disease affects several body systems, patients require a combination treatment and periodic follow-up.

Keywords: Pompe disease, children, glycogen-storage disease, targeted (enzyme-replacement) therapy.

В связи с развитием современных методов аналитической биохимии и молекулярной генетики возможность заподозрить и диагностировать орфанные заболевания у детей биохимическим методом появилась и в областных центрах. Более 70% из них манифестируют в раннем возрасте, приводя к тяжелым инвалидизирующим расстройствам (у 65% детей) и являясь причиной смерти пациентов на первом году жизни в 35% случаев [7]. Благодаря развитию молекулярной медицины сформировались новые представления о патогенезе различных заболеваний. Лекарственное воздействие на конкретные молекулы, молекулярные комплексы или субклеточные структуры, дефекты которых обуславливают развитие болезни, в последние годы получило название «таргетная терапия» [9].

Лизосомные болезни накопления — группа наследственных метаболических заболеваний, связанных с нарушением активности лизосомных гидролаз или системы транспорта белков и субстратов в лизосомы [3]. Гликогенозы представляют собой группу заболеваний, в основе которых лежит нарушение распада гликогена, приводящее к накоплению его в различных органах. Тип наследования аутосомно-рецессивный, ген картирован на хромосоме 17q25. Распространенность

гликогенозов варьирует от 1 : 14 000 до 1 : 300 000 [11]. Истинная частота встречаемости в России неизвестна [6].

Гликогеноз II типа (болезнь Помпе) — это генерализованный гликогеноз, возникающий в результате мутации в гене GAA, кодирующем фермент кислотную альфа-глюкозидазу (кислотную мальтазу). Его дефицит ассоциирован со значительным спектром клинических проявлений: от тяжелого и стремительного течения с выраженной мышечной гипотонией и гипертрофической кардиомиопатией (с летальным исходом на первом году жизни) до медленно прогрессирующей миопатии с поражением дыхательной мускулатуры. В зависимости от возраста больного на момент дебюта болезни выделяют две формы заболевания — младенческую (инфантильную) и форму болезни с поздним началом. Клинические симптомы при инфантильной форме проявляются практически с рождения (чаще в возрасте 1–2 месяцев) в виде мышечной гипотонии, макроглоссии, гепатомегалии, кардиомиопатии с прогрессирующей сердечной недостаточностью, приводящей к смерти на первом году жизни [2, 4]. В биохимическом анализе крови характерно повышение уровней трансаминаз, КФК и ЛДГ. При проведении ЭКГ выявляются укорочение интервала PQ (гликоген стимулирует процессы проводимости),

Карпова Елена Георгиевна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: peditric_hospital@mail.ru

Корнеев Вадим Геннадьевич — к. м. н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: peditric_hospital@mail.ru

Лаптева Нина Михайловна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: peditric_hospital@mail.ru

Скачкова Маргарита Александровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: peditric_hospital@mail.ru

Тарасенко Наталья Федоровна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: peditric_hospital@mail.ru

гипертрофия левого желудочка, высокий вольтаж комплекса QRS, при ЭхоКГ — нарастающая гипертрофия миокарда [1]. Для подтверждения заболевания используют определение активности кислой альфа-D-глюкозидазы в различных тканях (кровь, мышцы). Снижение активности фермента в крови является ведущим доказательством диагноза. Разработана молекулярно-генетическая диагностика болезни Помпе, к настоящему моменту известно более 200 мутаций гена [5]. Дифференциальная диагностика проводится с миопатиями, заболеваниями ЦНС, кардиомиопатиями другой этиологии [8].

Долгое время оказание медицинской помощи пациентам с болезнью Помпе ограничивалось симптоматической терапией. На сегодняшний день единственным специфическим физиологическим способом лечения является таргетное воздействие, или ферментозаместительная терапия (ФЗТ). За рубежом этот способ лечения используется с 2006 г., доказаны его эффективность и целесообразность применения с максимально ранних стадий болезни. Аллглюкозидаза альфа (Санofi Джензайм, США) — рекомбинантная кислая глюкозидаза — применяется для лечения всех форм гликогеноза II типа (инfantильной и формы болезни с поздним началом). Наиболее благоприятные результаты достигаются при начале терапии в раннем возрасте, до развития значительного повреждения скелетной мускулатуры [10]. В России одними из первых лечение рекомбинантной кислой глюкозидазой по витальным показаниям получили четыре ребенка с infantильной формой болезни Помпе в кардиологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН (далее — НЦЗД РАМН) с 2011 по 2013 г. [1, 2].

Цель статьи: поделиться опытом ведения ребенка с orphanным заболеванием — болезнью Помпе.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Вася Т. — ребенок от третьей беременности, протекавшей с угрозой прерывания на всем ее протяжении, вторых срочных родов. Родился с весом 2930 г, ростом 51 см, с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов. За первый месяц прибавил в весе 1200 г, вырос на 5 см. К концу первого месяца жизни появилась одышка при кормлении и беспокойстве. Мальчик впервые лечился в отделении детей раннего возраста детского стационара в детской городской клинической больнице г. Оренбурга (далее — МАУЗ «ДГКБ» г. Оренбурга) в возрасте полутора месяцев (январь 2011 г.) с диагнозом: *Гипертрофическая симметричная (концентрическая) кардиомиопатия без обструкции выводного тракта левого желудочка. Врожденный порок сердца — умеренная коарктация аорты; вторичный дефект межпредсердной перегородки 5,5 мм. Умеренная легочная гипертензия. Недостаточность кровообращения III степени. Перинатальное поражение ЦНС, синдром мышечной гипотонии.* Получал лечение: спиронолактон, пропранолол, гопантеновую кислоту, ИФН- α -2b, триметазидин. В 2 месяца ребенка консультировали в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева. Было рекомендовано продолжить лечение спиронолактоном и триметазидином.

В 4 месяца мальчик повторно поступил в МАУЗ «ДГКБ» г. Оренбурга в связи с ухудшением состояния: выросла сердечная недостаточность, присоединился коронарный синдром. При осмотре состояние тяжелое, бледен, пониженного питания, отмечены пастозность голеней, макроглоссия, мышечная гипотония. Вес 5630 г, рост 57 см. Голову держал плохо, переворачивался с трудом. Одышка смешанного характера до 68 в минуту, втяжение уступчивых мест грудной

клетки при дыхании. Границы относительной сердечной тупости расширены влево — на 3–3,5 см кнаружи от левой срединно-ключичной линии. Тоны сердца громкие, выслушивался систолический шум вдоль левого края грудины без иррадиации. ЧСС до 160 в минуту. Нижний край печени выступал на 3 см ниже края реберной дуги.

Результаты лабораторного и инструментального обследования. Биохимический анализ крови: АЛТ — 117 Ед/л, АСТ — 232 Ед/л, ЛДГ — 949 Ед/л, КФК — 796 Ед/л. ЭКГ: синусовая брадикардия с ЧСС 103–142 в минуту, укорочение интервала PQ до 0,07 секунды, комбинированная гипертрофия желудочков и левого предсердия, признаки субэндокардиальной ишемии. ЭхоКГ: гипертрофическая симметричная (концентрическая) кардиомиопатия с утолщением межжелудочковой перегородки до 11 мм, задней стенки левого желудочка до 10 мм, передней стенки правого желудочка до 5 мм; фракция выброса — 78%, давление в правом желудочке — 32 мм рт. ст. УЗИ внутренних органов: увеличение размеров печени, повышение эхогенности печени, почек. Рентгенография грудной клетки: усиление легочного рисунка в прикорневых зонах, увеличены все отделы сердца, кардиоторакальный индекс — 64%.

Проведено лечение: цефтриаксон, ИФН- α -2b, спиронолактон, триметазидин, пропранолол, изосорбида динитрат, ацетилсалициловая кислота, левокарнитин, бифидобактерии бифидум, мельдоний внутривенно.

С учетом поражения сердца, мышечной гипотонии, увеличения печени, повышенной активности ферментов в сыворотке крови (АЛТ — в 3, АСТ — в 5, ЛДГ и КФК — в 4 раза) выполнялся дифференциальный диагноз с митохондриальными заболеваниями (содержание лактата в крови оказалось в пределах нормы) и гликогенозом.

Положительный результат исследования крови на кислую мальтазу методом сухих пятен свидетельствовал в пользу болезни Помпе. Для дальнейшего лечения ребенок в возрасте 4,5 месяца был направлен в кардиологическое отделение НЦЗД РАМН с диагнозом: *Гипертрофическая симметричная (концентрическая) кардиомиопатия без обструкции кровотока, осложненная коронарным синдромом. Врожденный порок сердца: гипоплазия перешейка аорты, аномалия строения аортального клапана, укорочение правой коронарной створки. Умеренная легочная гипертензия. Недостаточность кровообращения III степени. Группа риска по синдрому внезапной смерти. Последствия перинатального поражения ЦНС, синдром нарушения мышечного тонуса. Риск гипотиреоза. Гипотрофия I степени, пре-, постнатальная, смешанной этиологии. Болезнь Помпе (?)*

Энзимодиагностика проведена в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра (г. Москва). Выявлено снижение альфа-D-глюкозидазы до 0,4 нмоль/мг/ч (при норме 13,00–53,66 нмоль/мг/ч), что было подтверждено в Университетском медицинском центре г. Гамбурга (ФРГ). Получены отрицательные результаты анализов крови на органические аминокислотурии и наследственные аминокислотопатии. Диагноз болезни Помпе был подтвержден генетически: обнаружена мутация в гене GAA в гетерозиготном состоянии — p.Cys103Gly/c.1030_1039del. Данная мутация описана в международной базе данных и ассоциирована с потенциально менее тяжелым течением заболевания [2]. Окончательный диагноз: *Гипертрофическая кардиомиопатия, специфическая, необструктивная форма. Недостаточность аортального клапана. Гипоплазия перешейка аорты. Феномен укорочен-*

ченного интервала PQ. Недостаточность кровообращения III степени. Болезнь Помпе. Вторичная миопатия. Задержка моторного развития. Риск синдрома внезапной смерти.

С 4,5 до 9 месяцев жизни (с апреля по сентябрь 2011 г.) ребенок периодически находился в кардиологическом отделении НЦЗД РАМН, получал только симптоматическую терапию: каптоприл, пропранолол, спиронолактон, ацетилсалициловую кислоту, триметазидин, урсодезоксихолевую кислоту. К 8 месяцам выросла мышечная гипотония, мальчик перестал переворачиваться, возникли проблемы с глотанием, отмечалась потеря в весе. На ЭКГ сохранялись признаки гипертрофии обоих желудочков и выраженные нарушения процессов реполяризации, появились признаки гипертрофии межжелудочковой перегородки. При проведении ЭхоКГ также наблюдалась отрицательная динамика: толщина задней стенки левого желудочка увеличилась до 12 мм, межжелудочковой перегородки — до 14 мм, передней стенки правого желудочка — до 11 мм, фракция выброса возросла до 80%. При КТ грудной клетки и брюшной полости данных за сужение аорты получено не было.

Только с 9-месячного возраста в кардиологическом отделении НЦЗД РАМН был начат курс ФЗТ алглукосидазой альфа в дозе 20 мг/кг с кратностью введения 1 раз в 14 дней. До 1 года 5 месяцев данное лечение проводилось в Москве. В дальнейшем (с мая 2012 г.) ребенок получал ФЗТ в условиях палаты интенсивной терапии МАУЗ «ДГКБ» г. Оренбурга, с августа 2013 г. — через инфузионную порт-систему. Тем не менее для проведения полного обследования и коррекции терапии мальчик регулярно (с интервалом в 3–6 месяцев) госпитализировался в кардиологическое отделение НЦЗД РАМН. Помимо ФЗТ пациент постоянно получал бета-адреноблокаторы (бисопролол), антиагреганты (ацетилсалициловую кислоту), урсодезоксихолевую кислоту, ангиопротекторы (пентоксифиллин); курсами — препараты кардиометаболического действия, нейропептиды, сосудистые лекарственные средства и ноотропы (триметазидин, тиоктовую кислоту, пиридоксин + тиамин + цианокобаламин + лидокаин (раствор для внутримышечного введения), Кортексин, этилметилгидроксипиридина сукцинат, гопантевовую кислоту). В питание была включена лечебная смесь «Педиашур», проводились ЛФК, массаж, занятия с логопедом. За время наблюдения (с 1 года 5 месяцев до 3 лет 3 месяцев) ребенок 5 раз перенес ОРВИ, в 2 года — обструктивный бронхит.

На фоне таргетной терапии (начатой с 9-месячного возраста) у пациента к полутора годам по результатам инструментальных исследований сохранялась кардиомегалия (рис. 1, 2), хотя было отмечено уменьшение толщины задней стенки левого желудочка с 12 мм до 7 мм и межжелудочковой перегородки сердца с 14 мм до 7 мм. Клинические признаки сердечной недостаточности уменьшились, двигательная активность увеличилась: мальчик стал самостоятельно сидеть с 1 года; ходил с поддержкой с 1 года 10 месяцев, самостоятельно — с 2 лет; бегал, забирался по лестнице с 3 лет. Уменьшились признаки задержки нервно-психического развития: ребенок с 2 лет говорил отдельные слова, с 3 лет играл с детьми, у него имелись все навыки самообслуживания.

При осмотре в 3 года 1 месяц: вес 13,7 кг, рост 96 см, несколько пониженного питания. Отмечались бледность кожных покровов, периоральный цианоз, макроглоссия, гиперсаливация, признаки мышечной гипотонии, псевдогипертрофии икроножных мышц, выраженная эквиноварусная деформация правой и плосковальгусная деформация левой стопы. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца

средней громкости, выслушивался короткий систолический шум, не проводившийся за пределы сердца. Частота дыхания и ЧСС в пределах возрастной нормы. Исчезла гепатомегалия.

В биохимическом анализе крови сохранялось повышение активности ферментов: АЛТ — в 5, АСТ — в 10, ЛДГ — в 9 раз. На ЭКГ — гипертрофия обоих желудочков, левого предсердия, выраженные нарушения процессов реполяризации, укорочение интервала PQ до 0,08–0,10 секунды (рис. 3). На ЭхоКГ сохранялись признаки гипертрофической симметричной кардиомиопатии без признаков обструкции выходных отделов; толщина межжелудочковой перегородки 7–8 мм (норма — 3–4 мм), задней стенки левого желудочка — 7–8 мм (норма — 3–4 мм), передней стенки правого желудочка — 5 мм (норма); фракция выброса — 66%. Рентгенография грудной клетки: очагово-подобные тени до 5 мм, кардиоторакальный индекс — 61%.

В 3 года 2 месяца ребенку проводилась правосторонняя ахиллотомия по поводу эквиноварусной деформации стопы.

В 3 года 3 месяца мальчик заболел ОРВИ, лечился амбулаторно (цефтазидим внутримышечно, ацетилцистеин, ИФН-α-2b). На 6-й день болезни произошло резкое ухудшение состояния, выросла дыхательная недостаточность. Машиной скорой помощи ребенок был доставлен в стационар МАУЗ «ДГКБ» г. Оренбурга в крайне тяжелом состоянии: конечности холодные, диффузный цианоз, самостоятельное дыхание затрудне-

Рис. 1. Эхокардиограммы больного Васи Т. в возрасте 1 года 2 месяцев на фоне получаемой в течение 5 месяцев ферментозаместительной терапии (слева) и здорового ребенка в возрасте 1 года (справа). Фото Н. М. Лантевой, 2012 г.

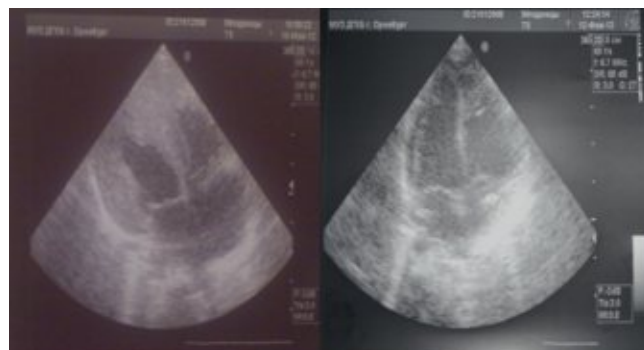
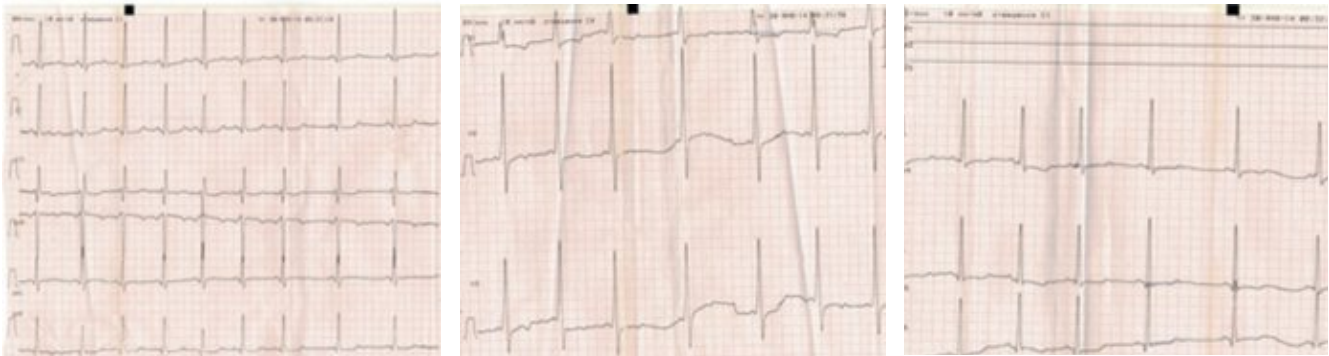


Рис. 2. Рентгенограмма грудной клетки больного Васи Т. на фоне получаемой в течение 5 месяцев ферментозаместительной терапии. Усиление легочного рисунка в прикорневых зонах, увеличение всех отделов сердца. Фото Н. М. Лантевой, 2012 г.



Рис. 3. Электрокардиограмма больного Васи Т. в возрасте 3 лет. Гипертрофия обоих желудочков и левого предсердия, выраженные нарушения процессов реполяризации, укорочение интервала PQ до 0,08–0,10 секунды.

Фото Н. М. Лантевой, 2014 г.



но, выраженная мышечная гипотония. Проведены интубация трахеи и подключение к аппарату ИВЛ. В легких ослабленное дыхание с мелкопузырчатыми влажными хрипами. Тоны сердца средней громкости, ритмичные, выслушивался короткий систолический шум, не проводившийся за пределы сердца. Нижний край печени выступал на 2 см ниже края реберной дуги. Центральная гемодинамика нестабильная, ЧСС — 180 в минуту, частота дыхания — 40 в минуту, артериальное давление — 108/64 мм рт. ст., SaO₂ — 52–100%.

В биохимическом анализе крови уровень АЛТ повышен в 4, АСТ — в 8 раз. Проведено микробиологическое исследование мокроты, выделен *Acinetobacter calcoaceticus* в титре более 10⁶. Рентгенография грудной клетки: по всем легочным полям определялись множественные очаговые тени, местами сливного характера. ЭКГ: синусовая аритмия — 118–185 в минуту, интервал PQ 0,09 секунды, гипертрофия правого и левого желудочков, выраженное нарушение процессов реполяризации. ЭхоКГ: снижение фракции выброса до 60%; в динамике появилось экзосвободное пространство в области верхушки (7 мм) и по задней стенке левого желудочка (7 мм). УЗИ внутренних органов: диффузные изменения печени, поджелудочной железы, почек.

В связи с диагностированной внебольничной двусторонней полисегментарной пневмонией тяжелой степени, наличием токсикоза III степени и дыхательной недостаточности III степени была проведена антибактериальная терапия (цефтазидим, амикацин, ванкомицин, меропенем, ципрофлоксацин); ребенок получал глюкозо-солевые растворы внутривенно капельно, препараты калия, дексаметазон, фуросемид, дигоксин, амиодарон, альбумин, свежезамороженную плазму; ему проводили ИВЛ (505 часов). Несмотря на лечение, состояние прогрессивно ухудшалось: угнетение сознания до комы III степени, появились ДВС-синдром, полиорганная недостаточность. Гемодинамика оставалась стабильной только на дофаминовой поддержке. На 23-й день госпитализации произошла остановка сердечной деятельности. Секционного исследования не проводилось по просьбе родителей.

Обсуждение

Наличие у ребенка при повторной госпитализации в 4 месяца полисистемного поражения в виде гиперпро-

фической кардиомиопатии с прогрессирующей сердечной недостаточностью, симптомов мышечной гипотонии, макроглоссии, гепатомегалии, гипотрофии в сочетании с повышением уровней трансаминаз, ЛДГ и КФК, а также положительный результат анализа крови на кислоту мальтазу заставили заподозрить гликогеноз II типа.

В последующем в кардиологическом отделении НЦЗД РАМН диагноз был подтвержден биохимическим (снижение активности альфа-D-глюкозидазы) и генетическим методами. Там же с 9-месячного возраста по витальным показаниям начата таргетная терапия рекомбинантной человеческой кислотой альфа-глюкозидазой. Помимо ФЗТ, ребенок постоянно получал бета-адреноблокаторы, антиагреганты, урсодезоксихолевую кислоту, ангиопротекторы; курсами — нейрорепептиды, ноотропы, сосудистые лекарственные средства и препараты кардиометаболического действия; проводились ЛФК, массаж, занятия с логопедом. В результате у пациента уменьшились признаки сердечной недостаточности, увеличилась двигательная активность, однако сохранялись поражение скелетной мускулатуры (псевдогипертрофия икроножных мышц) и макроглоссия.

Особенностью данного случая является ранняя диагностика гликогеноза II типа, позволившая начать ФЗТ с возраста 9 месяцев. Выявленные мутации гена GAA, характерные для болезни Помпе, в гетерозиготном состоянии ассоциированы с потенциально менее тяжелым течением заболевания. Несмотря на эффективность таргетной терапии, развившаяся двусторонняя пневмония у данного пациента привела к летальному исходу в возрасте 3 лет 3 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Помпе — редкая генетическая патология, ранняя диагностика которой затруднена в связи с многообразием клинической картины. Распространение информации об этом заболевании во врачебной среде и использование биохимических методов диагностики позволяют выявить его на ранних стадиях. Таргетная терапия является единственным специфическим методом лечения. Раннее начало терапии — способ повысить ее эффективность. В связи с полисистемным характером заболевания пациенты нуждаются в комплексном лечении и динамическом наблюдении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Басаргина Е. Н., Архипова Е. Н., Ермоленко В. С. Болезнь Помпе — новый взгляд на проблему // Фарматека. 2014. № 1. С. 29–32.
2. Басаргина Е. Н., Жарова О. П., Архипова Е. Н., Сугак А. Б. и др. Опыт применения ферментозаместительной терапии рекомбинантной человеческой кислотой альфа-глюкози-

дазой у детей с инфантильной формой болезни Помпе // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2013. № 6. С. 58–66.

3. Захарова Е. Ю. Лечение лизосомных болезней накопления // Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2008. Т. 7. № 4. С. 18–22.

4. Ковалев И. А., Мурзина О. Ю. Генетическая патология под маской гипертрофической кардиомиопатии. Клинический случай // *Здравоохранение и социальное развитие Башкортостана. Спецвыпуск. 2011. С. 49–50.*
5. Ковалев И. А., Мурзина О. Ю., Соколов А. А., Фадеев М. В. и др. Болезнь Помпе у детей первого года жизни // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2012. № 1. С. 70–74.*
6. Мазанкова Л. Н., Котлукова Н. П., Сорока С. Г., Попова М. В. и др. Трудности диагностики болезни Помпе у детей грудного возраста // *Педиатрия. 2005. № 6. С. 89–92.*
7. Новиков П. В. Редкие (орфанные) заболевания в Российской Федерации: актуальная проблема и возможные пути ее решения // *Мед. генетика. 2013. № 9. С. 3–9.*
8. Сухоруков В. С., Харламов Д. А., Перевезенцев О. А., Мамедов И. С. Диагностика болезни Помпе // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2010. № 6. С. 23–34.*
9. Царегородцев А. Д., Сухоруков В. С. Проблемы и перспективы таргетной терапии наследственных болезней у детей // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2013. № 4. С. 6–13.*
10. Angelini C., Semplicini C. Enzyme replacement therapy for Pompe disease // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2012. Vol. 12. N 1. P. 70–75.*
11. Pompe disease / Ed. by M. Baethmann, V. Straub, A. Reuser. Bremen: UNI-MED Science, 2008. 104 p. ■

Библиографическая ссылка:

Лаптева Н. М., Скачкова М. А., Корнеев В. Г., Тарасенко Н. Ф. и др. Опыт применения таргетной терапии при болезни Помпе // *Доктор.Ру. 2016. № 6 (123). С. 24–28.*

Особенности терапии болезни Крона осложненного течения у девочки 17 лет

А. В. Горелов^{1,2}, Е. А. Яблокова¹, Е. В. Борисова¹, Е. Ю. Полотнянко¹, А. А. Каншина¹, А. П. Зинкевич¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России

² Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва

Цель статьи: продемонстрировать особенности клинического течения осложненной болезни Крона (БК) у девочки-подростка на фоне прерванного курса биологической терапии инфликсимабом.

Основные положения. Рост заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника, и особенно БК, происходит во всем мире. В детском возрасте болезнь протекает более агрессивно, с ранним развитием осложнений. Лечение активных перианальных осложнений у детей включает хирургическое вмешательство, антибактериальную и биологическую терапию ингибиторами фактора некроза опухоли. В статье описан случай БК у девочки 17 лет с илеоколитом, осложненным стенозом баугиниевой заслонки и перианальной фистулой. Применение инфликсимаба у пациентки (2 инфузии) привело к клиническому улучшению — закрытию свища. А преждевременная отмена препарата повлекла за собой обострение кишечных проявлений и перианальных осложнений основного заболевания.

Заключение. Отклонения от принятой схемы проведения биологической терапии недопустимы, так как они негативно влияют на клиническое течение основного заболевания.

Ключевые слова: болезнь Крона, биологическая терапия, инфликсимаб.

Complicated Crohn's Disease in 17-Year Old Girl: Specific Treatment Aspects

A. V. Gorelov^{1,2}, E. A. Yablokova¹, E. V. Borisova¹, E. Yu. Polotnyanko¹, A. A. Kanchina¹, A. P. Zinkevich¹

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

² Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance, Moscow

Purpose of the Paper: To demonstrate the specific clinical features of complicated Crohn's disease (CD) in a teenage girl whose course of biological treatment with infliximab was stopped.

Key Points: The incidence of inflammatory bowel disease, especially that of Crohn's disease, is increasing worldwide. In children, this disorder is more aggressive and is associated with early complications. For children, treatment options for active perianal complications include surgery, antibacterial therapy, and biological (tumor necrosis factor inhibitors) agents. This paper describes the case of a 17-year-old girl with CD — ileocolitis complicated by stenosis of the ileocecal valve and perianal fistula. After infliximab treatment (two infusions), she experienced a clinical improvement — her fistula closed. However, a premature discontinuation of this therapy led to a worsening of her intestinal symptoms and perianal complications of the underlying disease.

Conclusion: Deviations from the approved biological-therapy regimen are unacceptable as they negatively affect the clinical course of the underlying disease.

Keywords: Crohn's disease, biological therapy, infliximab.

В последние годы по всему миру отмечается неуклонный рост распространенности и заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника, для индустриально развитых стран данный вопрос является особенно острым. При этом болезнь Крона во всех странах имеет более высокие темпы заболеваемости, чем язвенный колит,

Борисова Елена Васильевна — к. м. н., заведующая отделением гастроэнтерологии Университетской детской клинической больницы ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: bor-len@yandex.ru (Окончание на с. 29.)