

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Министерства здравоохранения России

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

Зав. кафедрой: д.м.н, профессор

Прокопенко С.В.

Реферат на тему:

«Болезнь Помпе»

Выполнила: ординатор 2 года обучения

кафедры нервных болезней с курсом ПО

специальности 31.08.42

Неврология Туник М.Е.

Красноярск, 2021

Содержание

Введение.....	3
Этиология.....	4
Патофизиология.....	5
Диагностика	6
Лечение	8
Список литературы.....	9

Введение

Болезнь Помпе (БП), также широко известная как гликогеноз II типа, относится к редким мультисистемным наследственным болезням накопления, связанным с дефицитом фермента кислой мальтазы (кислой альфа-глюкозидазы) в лизосомах. Преимущественное накопление гликогена отмечено в скелетных мышцах, но в разной степени может обнаруживаться и в других органах и тканях, включая сердечную мышцу, печень, нервную систему, гладкую мускулатуру и т.п.

Этиология

Генетический дефект при БП проявляется недостаточностью фермента кислой альфаглюкозидазы (КАГ), который относится к группе лизосомальных гидролаз. Ген GAA, кодирующий КАГ, локализован на длинном плече 17 хромосомы (17q25.2-q25.3), состоит из 20 экзонов и имеет размер 20 Кб. Сегодня идентифицировано более 350 мутаций гена и их число постоянно растет. Хотя некоторые мутации гена GAA встречаются преимущественно в определенной этнической группе, для большинства популяций отсутствуют так называемые founder-мутации, составляющие сколько-нибудь значимую долю всех мутаций популяции и потому целесообразные для прицельного выявления. Заболевание моногенное, наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Патофизиология

Мутации в двух копиях гена GAA, кодирующего лизосомальный фермент GAA, отвечающий за деградацию гликогена в лизосомах, приводят к разной степени дефицита фермента. Младенческая форма БП (МБП) развивается при значительном снижении или полном отсутствии активности КАГ, болезнь Помпе с поздним началом (БППН) – при менее выраженном дефиците активности КАГ, обусловленном «мягкими» мутациями гена GAA. Больше всего гликоген накапливается в скелетных мышцах и печени. Отложение или утилизация гликогена зависят от потребности организма в глюкозе. Биохимические превращения гликогена в печени способствуют поддержанию нормального уровня глюкозы в крови. В скелетных мышцах при метаболизме гликогена образуется глюкозо-6-фосфат, участвующий в процессе окисления и продукции энергии, необходимой для нормальной работы мышц (ее сокращения и расслабления). Метаболизм гликогена происходит путём последовательного отщепления остатков глюкозы в виде глюкозо-1-фосфата. Гликозидная связь расщепляется с использованием неорганического фосфата и фермента гликогенфосфорилазы. Гликогенфосфорилаза расщепляет только α -1,4-гликозидные связи.

Отсутствие или значимый дефицит КАГ приводит к массивному накоплению гликогена в лизосоме и ее перерастяжению, вплоть до разрушения. При болезни Помпе, независимо от формы, гликоген может накапливаться практически в любых тканях, но при этом имеется преимущественное скопление гликогена в разных органах и тканях, которое уже зависит от формы болезни. Так, при МБП гликоген накапливается в скелетной мускулатуре, сердечной мышце, печени, мышцах языка. Реже аномальные отложения гликогена могут встречаться в мышечном слое сосудистой стенки, определяя развитие аневризм и мальформаций, а также – в клетках центральной и периферической нервной системы. При БППН, в отличие от МБП, больше всего страдает скелетная мускулатура, в то время как поражение остальных органов и тканей встречается значительно реже и по тяжести поражения не сопоставимо с МБП. На далеко зашедших стадиях БППН снижение слуха, нарушение мочеиспускания и дефекации, а также случайно выявляемые внутримозговые сосудистые мальформации чаще всего являются проявлениями основного генетического дефекта. Вторичные факторы могут влиять на клиническое течение БП у пациентов с одинаковыми генетическими мутациями, что соответствует слабой корреляции между генотипом и фенотипом. Несмотря на разнообразие клинической картины, БП характеризуется неуклонно прогрессирующим течением с разными вариантами прогрессирования.

Диагностика

1. Жалобы и анамнез

При МБП мать часто жалуется на то, что ребенок: стал плохо брать грудь и отстаёт в весе, плохо глотает, быстро устает при сосании, малоактивен, отстаёт в развитии, раздражителен, повышена потливость, не держит голову, не может сам переворачиваться, не может сесть, часто болеет респираторными инфекциями, всегда держит рот приоткрытым, язык увеличен, имеет частое дыхание, часто бывают запоры, иногда рвота, имеет сниженный слух. При БППН часто имеют место следующие жалобы: прогрессирующая мышечная слабость (особенно мышцы поясов конечностей и проксимальные отделы мышц конечностей).

2. В большинстве случаев максимальная слабость касается параспинальных мышц и мышц передней стенки живота, мышц проксимальных отделов ног и мышц плечевого пояса. Слабость проксимальных отделов преобладает над снижением силы в дистальных мышцах (если таковая наблюдается). Более того, в случае обнаружения слабости мышц конечностей и ее оценки через год после первого осмотра больного, прогрессирующее снижение мышечной силы отмечено больше для ног, чем для рук. Описано большее симметричное вовлечение отводящих мышц бедер и ягодич при относительной сохранности мышц сгибателей бедра, относительная сохранность мышц бедер по сравнению с мышцами тазового пояса и слабостью мышц разгибателей бедра; изменение походки (иногда по типу утиной), быстрое уставание при ходьбе; невозможность сесть, встать из положения лежа без помощи рук; повышенная утомляемость, непереносимость физических нагрузок, головная боль; одышка, затруднение дыхания, чувство неполного вдоха; увеличение языка; слабые или умеренные хронические боли в мышцах

3. Особенности сбора семейного анамнеза при подозрении на БП. Следует выяснить: имели ли место быть ранние смерти в семье, гибель детей в раннем детском возрасте, наличие необычных мышечных проявлений, миопатии у родственников, наблюдалась ли задержка физического развития в детском возрасте у родственников; имелось ли у пациента повышение КФК в анамнезе

4. Физикальное обследование

Особенности физикального обследования при МБП Первые признаки и симптомы МБП появляются уже на 2-3 месяцах жизни. При осмотре на педиатрическом приеме обращает внимание мышечная гипотония и прогрессирующая мышечная слабость. Лицо ребенка приобретает характерный вид: рот приоткрыт, полость рта заполнена увеличенным языком (у 1/3 младенцев), мимика ослаблена. Дальнейший осмотр выявляет плотность мышц, обнаруживаются признаки дыхательной и сердечной недостаточности: бледность кожи, центральный и акроцианоз, гипергидроз, стонущее учащенное дыхание, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, деформация 11 грудной клетки по типу «сердечного горба», расширение границ относительной сердечной тупости, ослабление периферической пульсации, гепатомегалия, периферические отеки. Аускультативно в легких жесткое дыхание, часто - проводные хрипы, ослабление дыхания слева, тахипноз; тоны сердца глухие, систолический шум над всей областью сердца,

нарушение ритма сердца (тахикардия, брадикардия, желудочковая аритмия). При более позднем дебюте МБП - в анамнезе частые респираторные инфекции. Неврологический осмотр обнаруживает выраженную задержку физического развития в виде нарушения формирования моторных навыков: снижена спонтанная и произвольная двигательная активность, ребенок не держит голову, не переворачивается самостоятельно, не сидит. Слабость проксимальных мышц в положении лежа придает ребенку характерную "позу лягушки", при попытке поднять его за руки голова откидывается назад. При удержании ребенка на руке - типичный вид "вялого ребенка". Возможна избирательная гипертрофия и пальпаторная плотность мышц нижних конечностей. Сухожильные рефлексы в дебюте могут быть сохранены, но по мере прогрессирования заболевания угасают. Достаточно часто к описанным выше изменениям присоединяются неспецифические нарушения в виде общего недомогания, раздражительности ребенка, повышенной потливости, рвоты и запоров. Редким, но настораживающим признаком полиорганной патологии является снижение слуха. В результате нарушения резорбции спинномозговой жидкости развивается гидроцефалия.

Родители часто неправильно оценивают состояние ребенка, считая его "ленивым" и не обращаются к специалисту. В последующем у ребенка развивается нарушение осанки, появляется гиперлордоз, сколиоз, походка становится вперевалку (утиная походка). Мышцы ног и тазового пояса поражаются больше, чем мышцы плечевого пояса. У детей часто развивается регионарная псевдогипертрофия мышц спины, а также симптомы ригидного позвоночника. Прогрессирование болезни приводит к нарушениям дыхания, чаще всего в форме ночных гиповентиляций, частых простудных заболеваний и аспирационной пневмонии. Ребенок может предъявлять жалобы на головную боль, в поведении отмечается быстрая утомляемость и снижение устойчивости к привычным нагрузкам, в основном, - к бегу и другим активным играм. Слабость мимических мышц, умеренный птоз (часто 14 асимметричный) увеличение языка, снижение сухожильных рефлексов и остеопения также должны насторожить в плане наличия у ребенка БППН. При поздней форме (БППН), в отличие от младенческой (МБП) кардиомиопатия встречается значительно реже и практически никогда заболевание не проявляется патологией со стороны сердца.

5. Лабораторная диагностика

Рекомендуется проведение биохимического анализа крови с определением уровня сывороточной КФК, АЛТ, АСТ, ЛДГ. Следует отметить, что при БП с дебютом в детском возрасте в 95% случаев отмечается умеренное повышение уровня сывороточной креатинкиназы (КК) (в 2-10 раз), а значительное повышение (2000 Ед/л и выше) характерно для МБП. По данным литературы активность сывороточной КК обратно пропорциональна возрасту.

Лечение

1. Консервативное лечение. Рекомендована пожизненная ферментная заместительная терапия (ФЗТ) рекомбинантной человеческой кислой α -глюкозидазой пациентам с подтвержденным диагнозом болезни Помпе. Алглюкозидаза альфа восполняет активность лизосомальной КАГ, что приводит к стабилизации или восстановлению функции сердечной и скелетных мышц (включая дыхательные мышцы). Препарат хорошо переносится, не имеет выраженных побочных эффектов. Показан для долговременной ФЗТ у пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Помпе всех возрастов. На данный момент эффективность и безопасность алглюкозидазы альфа оценены в клинических исследованиях как у детей, так и у взрослых пациентов.

Доказано, что применение ферментной заместительной терапии при младенческой форме болезни уменьшает риск смерти на 99%, а риск смерти или необходимости в инвазивной вентиляции легких – на 92%.

Особенности проведения ФЗТ при МБП: 1) не кормить ребенка за 3-4 часа до проведения инфузии (предупреждение аспирации, возможное проведение реанимационных мероприятий); 2) Разведение препарата в минимальном объеме; 3) Введение препарата при первых инфузиях должно проводиться в центральный венозный катетер или - при введении в периферический венозный катетер 21 необходимо иметь два доступа, в дальнейшем рекомендуется установка инфузионной порт-системы; 4) Инфузии с ограниченной скоростью (повышение на 0,5-1мл/ч каждые 30-60 мин), учитывая высокий риск декомпенсации сердечной недостаточности на фоне гиперволемии; 5) Проведение первых 3-х инфузий в ОРИТ с участием реаниматолога. 6) Нахождение в ОРИТ в течение 3-6 часов после завершения процедуры;

2. Хирургическое лечение. Обычно не требуется.

Список литературы:

1. Никитин С.С., Куцев С.И., Басаргина Е.Н., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Ларионова В.И., Полякова С.И., Котлукова Н.П., Архипова Е.Н., Ковальчук М.О., Бучинская Н.В. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам с болезнью Помпе. *Нервно-мышечные болезни*. 2016;6(1):11-43. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2016-6-1-11>
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 декабря 2012 г. № 1047н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям по профилю "неврология"
3. Никитин С.С., Ковальчук М.О. и др. Болезнь Помпе с поздним началом: первое клиническое описание в России. *Нервно-мышечные болезни*, №1 – 2014. С. 62 – 68

РЕЦЕНЗИЯ

на реферативную работу Туник Марии Евгеньевны

«Болезнь Помпе»

Болезнь Помпе (генерализованный гликогеноз, гликогеноз II типа) — редкое наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным механизмом наследования, связанное с повреждением мышечных и нервных клеток по всему организму. Клиническая картина данной патологии обусловлена накоплением гликогена в лизосомах, вызванным недостаточностью лизосомного фермента — кислой α -1,4-глюкозидазы. Различают быстро прогрессирующую (классическую) и медленно прогрессирующую формы болезни Помпе. Несмотря на широкий спектр клинических проявлений гликогеноза II типа, в основе всех форм болезни лежит дефицит одного фермента, кодируемого геном GAA.

В реферате освещены вопросы этиологии, патогенеза, диагностики, а также лечения болезни Помпе. Выполненная реферативная работа структурирована, написана грамотным, научным языком, полностью отвечает требованиям, предъявляемым к данному виду работ.

Ассистент кафедры нервных болезней с курсом ПО

Субочева С.А.