

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

Тема: Гликогеноз II типа (болезнь Помпе).

Выполнила: ординатор 2 года обучения
кафедры нервных болезней с курсом ПО
специальности 31.08.42 Неврология
Парамонова А.И

Красноярск 2022

Содержание.

1. Введение.....	3
2. Патогенез	3
3. Клиника.....	4
4. Диагностика	6
5. Лечение.....	7
6. Прогноз.....	8
7. Список литературы.....	9

Введение

Среди большой группы наследственных лизосомных болезней накопления болезнь Помпе (болезнь накопления гликогена, тип II) занимает особое место. Эта тяжелая патология имеет прогрессирующее течение, как правило, приводящее к ранним летальным исходам (младенческая форма) или инвалидизации больных, существенно снижающей качество их жизни.

Болезнь Помпе – редкое мультисистемное заболевание, обусловленное накоплением гликогена лизосомами в результате мутации гена GAA и снижением активности фермента кислой α -1,4-глюкозидазы (кислой мальтазы, КАГ). По данным разных авторов частота болезни, в зависимости от страны и этнической принадлежности, варьирует в диапазоне от 1:40.000 до 1:300.000.

Впервые заболевание описано в 1932 году голландским патологом J.C. Pompe в статье “Over idiopathische hypertrophie van het hart” (“Об идиопатической гипертрофии сердца”) на примере случая патолого-анатомического исследования тела 7-месячной девочки, у которой при жизни наряду с сердечной недостаточностью отмечалась мышечная слабость. Им была обнаружена гипертрофическая кардиомиопатия и массивная вакуолизация практически всех тканей, особенно скелетных мышц и миокарда.

В 1963 г. бельгийский биохимик H.G. Hers открыл фермент кислую мальтазу и доказал, что этот фермент является единственным лизосомальным ферментом, ответственным за расщепление гликогена и у пациентов с БП активность этого фермента резко снижена или практически отсутствует.

Патогенез.

В норме фермент кислая α -1,4-глюкозидаза (КАГ) расщепляет α -1,4- и α -1,6-гликозидные связи в молекулах гликогена, обеспечивая высвобождение свободной глюкозы. Ген GAA, кодирующий КАГ, локализован на длинном плече 17 хромосомы (17q25.2-q25.3), состоит из 20 экзонов и имеет размер около 20 000 пар нуклеотидов. Идентифицировано более 580 мутаций гена и их число постоянно растет. Хотя некоторые мутации гена GAA встречаются преимущественно в определенной этнической группе, для большинства популяций отсутствуют так называемые «мажорные», составляющие сколько-нибудь значимую долю всех мутаций популяции и потому целесообразные для прицельного выявления.

Младенческая форма БП (МБП) развивается при значительном снижении или полном отсутствии активности КАГ, БП с поздним началом (БППН) – при менее выраженном дефиците активности КАГ, обусловленном «мягкими» мутациями гена GAA

Дефицит фермента приводит к избыточному депонированию гликогена в клетках различных органов и тканей с преимущественным вовлечением скелетных мышц, миокарда, мышечных слоев прямой кишки и мочевого пузыря, гладкомышечных клеток сосудов, печени, нервной системы.

Клиника.

Клинические проявления болезни Помпе вариабельны и во многом определяются выраженностью дефицита фермента КГА и возрастом манифестации заболевания. при обеих формах в патологический процесс вовлекаются опорно-двигательный аппарат, органы дыхания и пищеварительная система, в то время как поражение сердца и сосудов характерно только для болезни Помпе с ранним дебютом.

Младенческая форма манифестирует на 1 году жизни и характеризуется признаками выраженной сердечной недостаточности с кардиомегалией, гепатоспленомегалией и миопатическим синдромом, нарушением дыхания. Наблюдается задержка психомоторного развития: ребенок не держит голову, не сидит, снижена спонтанная и произвольная двигательная активность, выражен синдром «вялого ребенка».

Миопатический синдром носит генерализованный характер с преимущественным поражением мышц туловища и проксимальных групп мышц конечностей, быстрым прогрессированием мышечной слабости, включая дыхательную мускулатуру. При исследовании выявляется глубокая мышечная слабость с характерным запрокидыванием головы и позы «лягушки». Возможна избирательная гипертрофия мышц нижних конечностей, но при пальпации гипертрофированные мышцы плотные, структура однородная. Рефлекторная деятельность в дебюте заболевания сохранная, но по мере прогрессирования процесса угасает. Выявляются трудности вскармливания за счет дисфагии. Характерными признаками заболевания являются макроглоссия, гипотония мышц лица с широко открытыми глазами, раздувание ноздрей, повышенное слюноотделение и нарушением актов сосания и глотания. Дети плаксивы, плохо прибавляют в массе, подвержены частым респираторным заболеваниям с длительным течением бронхо-легочной патологии.

При манифесте БППН в детском возрасте, но после первого года жизни (иногда в литературе эту форму БППН называют ювенильной, для того, чтобы подчеркнуть, что болезнь манифестировала в детстве, но после первого года жизни), обнаруживается миопатический синдром, умеренная органомегалия. Наблюдается задержка формирования двигательных навыков. Вовлечение в патологический процесс сердечной мышцы вариабельно, чаще развивается дыхательная недостаточность в результате слабости диафрагмы

и межреберных мышц. У ребенка развивается нарушение осанки, появляется гиперлордоз, сколиоз, походка становится вперевалку (утиная походка). Мышц 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 асимметричный) увеличение языка, снижение сухожильных рефлексов и остеопения также должны насторожить в плане наличия у ребенка БППН.

Для Болезни Помпе с поздним началом нехарактерна полиорганность патологии, как это имеет место при младенческой форме; при более позднем дебюте заболевания отмечается более доброкачественное течение, во многом соответствующее фенотипу пояснично-конечностной мышечной дистрофии, что служит причиной диагностических ошибок. Ранние симптомы представлены появлением слабости и повышенной утомляемости длинных мышц спины (параспинальной мускулатуры), слабости в проксимальных отделах ног, боли в мышцах спины и конечностей, снижением толерантности к привычным физическим нагрузкам. По мере прогрессирования заболевания возникают трудности при подъеме по лестнице, вставании из положения “на корточках”, присоединяется одышка при привычной физической нагрузке. Со временем походка пациента всё более соответствует типичной “утиной” походке, характерной для пояснично-конечностных миодистрофий, развивающейся вследствие слабости проксимальных мышц ног и тазового пояса.

Формируется заметный гиперлордоз поясничного отдела позвоночника. Вставание с кровати из положения лежа на спине пациент осуществляет с использованием “миопатических” приемов самопомощи, например “лестничным” способом Говерса. Отдельные мышцы и целые мышечные группы пояса верхних и нижних конечностей атрофируются и замещаются жировой тканью, пациенты существенно худеют, при длительном течении заболевания выглядят кахексичными. Нередко существенно страдает оромандибулярная мускулатура и другие мимические мышцы, а также мышцы глотки и гортани, что создает трудности при пережевывании пищи, глотании, попытке полностью вывести из полости рта язык, посвистеть и т.д. Для БППН характерно развитие слабости дыхательной мускулатуры и нарушений функции внешнего дыхания, что выявляется на ранних стадиях только при проведении функциональной диагностики (спирографии).

Симптомы сердечной недостаточности при БППН встречаются значительно реже, чем при инфантильной форме заболевания.

Диагностика.

Во всех случаях при подозрении на МБП обязательным является уточнение семейного анамнеза (выявление ранних смертей в семье, гибели детей в раннем детском возрасте, необычных мышечных проявлений, миопатии), с учетом развития полиорганной патологии показано расширенное лабораторное и инструментальное обследование.

С целью подтверждения диагноза всем пациентам с клиническими симптомами, характерными для БП, проводится определение активности КАГ в пятнах высушенной крови с помощью тандемной масс-спектрометрии. По рекомендациям международной группы экспертов, для подтверждения диагноза БП после выявления снижения активности фермента в образце крови, необходимо провести повторное определение активности фермента в другом образце биоматериала (предпочтительно мышечная ткань, культура кожных фибробластов) или подтвердить биохимический диагноз методами ДНК-диагностики (проведение молекулярно-генетического анализа гена GAA)

Всем пациентам проводится биохимический анализ крови с определением уровня сывороточной креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ). Характерное для БП нарушение работы печеночной и мышечной ткани приводит к повышению активности «печеночных ферментов» в сыворотке крови. 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 младенческой БП. По данным литературы активность сывороточной КК обратно пропорциональна возрасту, длительности болезни и наличию атрофии мышц.

Согласно рекомендациям всем пациентам с БП рекомендовано исследование уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови с целью выявления дисфункции миокарда, сердечной недостаточности (не позднее 3 месяцев от момента постановки диагноза (пациентам до 1 года) или не позднее 6 месяцев после первого года жизни)

Для выявления первично-мышечного поражения проводится стимуляционная и игольчатая ЭНМГ. Также среди инструментальных методов обязательно применяются ЭКГ и ЭхоКГ. Всем пациентам также проводится УЗИ органов

брюшной полости с выявлением умеренной гепатомегалии, рентгенография органов грудной клетки, кардиореспираторный мониторинг, оценка функции внешнего дыхания для выявления степени поражения бронхо-легочной системы и пульсоксиметрия, капнография. Необходим мониторинг костной структуры с целью раннего выявления и коррекции остеопении.

Лечение.

Единственным препаратом для патогенетической ФЗТ болезни Помпе является аглюкозидаза альфа, препарат зарегистрирован в Российской Федерации. Препарат аглюкозидаза альфа рекомбинантный фермент, синтезируемый клеточной линией, полученной из яичников китайских хомячков. Аглюкозидаза 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.

Препарат выпускается во флаконах, количество лиофилизата в которых эквивалентно 50 мг активного вещества. Вводится в/в капельно в дозировке 20 мг/кг веса пациента. Раннее начало терапии очень важно, так как позволяет добиться наиболее лучших клинических исходов. Введение ФЗТ проводится регулярно при наличии показаний в случае осложненного течения болезни - в условиях круглосуточного стационара, в стабильном состоянии – в стационаре дневного пребывания или амбулаторно 1 раз в 2 недели.

Препараты, улучшающие метаболизм миокарда, препараты для лечения сердечной недостаточности, антиаритмические препараты назначают в соответствии с клиническими рекомендациями, разработанными для соответствующей патологии. Рекомендовано назначение препаратов витамина D, кальция, бифосфонатов по тем схемам, рекомендованным для общей популяции для предотвращения развития остеопороза и включение в рацион специализированных высококалорийных и высокобелковых смесей для поддержания мышечной массы, антирефлюксных смесей в целях профилактики аспирации

Прогноз.

При младенческой форме без патогенетической терапии смерть больных наступает в возрасте 12-18 месяцев жизни от сердечной или сердечно-легочной недостаточности.

Пациенты с БП с поздним началом на фоне проводимой фермент-заместительной терапии могут доживать до преклонного возраста с хорошими показателями качества жизни, при этом на фоне непрерывной терапии нарастает мышечная сила, двигательная активность, стабилизируется функция внешнего дыхания. Без лечения заболевание неуклонно прогрессирует, смерть обычно наступает при явлениях дыхательной недостаточности.

Список литературы.

1. «Болезнь Помпе». Клинические рекомендации Союза педиатров России 2019г.
2. «Болезнь помпе – орфанное заболевание». Г.А. Мухамбетова, Р.Б. Усембаева, Е.О. Казанцев, М.М. Жуманазарова; Казань, Вестник КазНМУ, №2(1)- 2014г, стр. 161-165.
3. «Болезнь накопления гликогена, тип II (болезнь Помпе) у детей». А.Н. Семячкина, В.С. Сухоруков, Т.М. Букина, М.И. Яблонская, Е.С. Меркурьева; Москва, Российский вестник перинатологии и педиатрии, 4, 2014, стр. 48-55.
4. «Нейрометаболические заболевания у детей и подростков». С.В. Михайлова, Е.Ю. Захарова, А.С. Петрухин; М., Литера, 2019г, стр.225-234.