

Болезнь Помпе

В.В. Скворцов, А.Р. Пономарева

Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России

Информация об авторе

1. Скворцов Всеволод Владимирович, д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, vskvortsov1@ya.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2164-3537>

2. Пономарева Анастасия Романовна, студентка, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, anastasia075@mail.ru

Резюме

Болезнь Помпе (гликогеноз II типа) – редкое наследственное (орфанное) заболевание системного характера, имеющее аутомно-рецессивный механизм передачи. Эта болезнь наблюдается при врожденном дефиците фермента – кислой 1,4-гликозидазы, который содержится в лизосомах, механизм действия состоит в отщеплении глюкозных остатков от молекул гликогена. Из-за мутации в гене GAA, который кодирует этот фермент, гликоген накапливается в различных органах: сердце, скелетные мышцы, печень, головной мозг. Длительное отложение гликогена в органах-мишенях приводит к нарушению их функции и к неблагоприятному течению, который может закончиться смертью.

Ключевые слова: болезнь Помпе, дефицит кислой 1,4-гликозидазы, полиорганный тропизм, диагностика, лечение.

Для цитирования: Скворцов В.В., Пономарева А.Р. Болезнь Помпе. Медицинская сестра, 2021; 5 (23): 51–53, DOI: <https://doi.org/10.29296/25879979-2021-05-11>

Pompe disease

V.V. Skvortsov, A.R. Ponomareva

Volgograd state medical university, Russian Health Ministry

Information about the author

1. Vsevolod V. Skvortsov, Dr. of Medical sciences, Associate Professor at Propaedeutic of Internal Medicine Department, Volgograd State Medical University, Russian Health Ministry, vskvortsov1@ya.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2164-3537>

2. Anastasia R. Ponomareva, student, FSBEI HE «Volgograd state medical university», Russian Health Ministry, anastasia075@mail.ru

Abstract

Pompe disease (glycogenosis type II) is an autosomal recessive rare hereditary disease of a systemic nature. This disease is all about deficiency of the alpha-glucosidase enzyme which accumulate in lysosomes; a-1,4-glucosidase helps to break down glycogen. Because of

mutation in the gene GAA which encodes enzyme glycogen accumulate in various organs such as heart, muscle, liver, brain. The build-up of glycogen causes dysfunction organs which can be over dead.

Key words: Pompe disease, deficiency acid 1,4-glucosidase, multiple organ, diagnosis, treatment.

For citation: Skvortsov V.V., Ponomareva A.R. Pompe disease. The Nurse, 2021; 5 (23): 51–53, DOI: <https://doi.org/10.29296/25879979-2021-05-11>

Болезнь Помпе (БП) – генетическое заболевание с распространенностью 1 на 145 тыс. новорожденных детей. Независимо от пола, географии или этноса частота встречаемости составляет 1 на 14–300 тыс.

Этиология

За появление болезни Помпе ответственна мутация в гене GAA, который локализуется на 17q25.2-25 хромосоме.

Патогенез

Белок-предшественник массой 110 КДа синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме. В аппарате Гольджи он гликозилируется и переносится в лизосомы, где его распознают катионезависимые рецепторы маннозо-6-фосфатазы, что в конечном итоге приводит к протеолизу белка и его активации. Главная функция белка GGA состоит в том, что он расщепляет гликозидные связи (α -1,4 и α -1,6) гликогена с образованием глюкозы, которая свободно транспортируется через мембрану клетки посредством переносчика. В случае мутации белка GAA происходит его разрушение в цитозоле, что ведет к накоплению гликогена в лизосомах.

Все клинические проявления построены на патологическом накоплении гликогена, хотя это и не охватывает весь патогенез заболевания. [2]

Гликогеноз II типа имеет аутомно-рецессивный тип наследования. Чтобы разобраться в этом вопросе, можно предположить, что оба родителя являются носителями дефектных генов, но самой болезни у них нет, данная ситуация наиболее распространена при данной патологии:

- 25% вероятность того, что у ребенка проявится болезнь Помпе,

- 50% вероятность того, что он будет носителем, то есть может передать её своим детям,
- 25% вероятность того, что он полностью избежит заболевания (не больной, не носитель).

Клиническая картина

Выделяют три формы болезни Помпе – младенческую, юношескую и взрослую, последние две объединяют в одну позднюю форму. Младенческая форма наиболее злокачественная, дети с таким диагнозом часто умирают в первые месяцы жизни, так как развивается сердечно-легочная недостаточность, возникают частые инфекции дыхательных путей, прогрессирующая кардиомегалия, кардиомиопатия. Дети имеют сниженный мышечный тонус, с течением времени как гликоген откладывается в мышечных клетках, мышцы теряют способность долго оставаться в тонусе, особенно это касается мышц лица и рта, также важным признаком является увеличение объема языка (макроглоссия) – сосание, глотание становится очень трудным (симптомокомплекс «вялого ребенка») [5].

Взрослая форма развивается в 20–50 лет и характеризуется прогрессирующей мышечной слабостью, болями в мышцах, возникновением неустойчивой походки, частым развитием искривления позвоночника, поражением дыхательной мышцы – диафрагмы, также страдают ещё 3 типа мышц, участвующие в процессе дыхания (межреберные мышцы, мышцы живота и добавочная мускулатура) соответственно дыхание становится затруднительнее [4].

С прогрессом болезни Помпе, дыхательные мышцы все больше ослабевают, что ведет к уменьшению жизненной емкости легких, меняется состав газов в крови (увеличивается процент углекислого газа). Пациент не может откашливаться, это ведёт к накоплению слизистого отделяемого в легких и к высокой вероятности появления инфекций. Всё вышесказанное является признаком развития дыхательной недостаточности, состояние при котором отсутствие лечение влечёт за собой летальный исход для пациента. Основными признаками дыхательной недостаточности являются:

- Снижение трудоспособности (невозможность сосредоточиться, быстрое появление чувства усталости).
- Чувство нехватки воздуха при физической нагрузке и в спокойном состоянии.
- Чувство тревоги перед сном.
- Тревожность.
- Головная боль по утрам.

Диагностика

При младенческой форме БП обращают на себя внимание следующие моменты:

- Ребенок плохо берет грудь, затруднен процесс глотания.

- Малоактивен, частые простудные заболевания.
- Повышена потливость.
- Держит рот приоткрытым.
- Запоры, рвота.

В большинстве случаев в раннем возрасте родители не обращают внимания на состояние ребенка, считая его просто «вялым», ленивым и не обращаются к врачу. В дальнейшем у ребенка нарушается осанка, появляется сколиоз, также могут проявиться симптомы ригидного позвоночника. Прогрессирующая болезнь, приводит к нарушению дыхания, частым простудам, может возникнуть аспирационная пневмония. В поведении можно заметить резкую усталость, после непродолжительных физических нагрузках, которые ранее переносились хорошо. Обнаруживается слабость мышц плечевого пояса, часто слабость и уменьшение или увеличение (псевдогипертрофия) могут быть ассиметричными, что проявляется в симптоме крыловидной лопатки (лопатка отстает от грудной клетки) [4]

При БП с поздним началом пациенты жалуются на прогрессирующую слабость в мышцах, особенно в конечностях. Мышцы передней стенки живота и спинальные мышцы могут поражаться на ранних стадиях, что также ведет к плохому переносу нагрузок. У пациентов с БП с поздним началом обнаруживается слабость межреберных мышц и диафрагмы. На первичном этапе инструментальной диагностики рекомендуется проведение стимуляционной и игольчатой ЭМГ, данный метод позволяет дифференцировать БП от других заболеваний опорно-двигательной системы, для уточнения диагноза проводят дополнительные исследования:

- рентгенография органов грудной клетки;
- УЗИ брюшной полости;
- ЭКГ, Холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ;
- исследование функций внешнего дыхания методом спирометрии, а также дополнительно можно использовать пульсоксиметрию, капнографию и полисомнографию.[1]

Из лабораторных методов следует отметить наиболее достоверный (уровень достоверности – В) – метод секвенирования кодирующих областей: выявление мутаций в гене GAA, но для полной картины необходимо использовать дополнительные лабораторные анализы:

- определение натрийуретрического пептида;
- определение активности кислой мальтазы (КАГ);
- Биохимическая диагностика:
 - Младенческая форма – повышение лактатдегидрогеназы, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, креатинфосфокиназы. Повышен уровень олигосахаридов в моче и плазме.

- Взрослая форма – повышен уровень креатинфосфокиназы в 1,5–15 раз; уровень аспартатаминотрансферазы выше, чем уровень аланинаминотрансферазы.

Исследование мышечного биоптата долгое время считалось основным методом диагностики. Данный метод обнаруживает вакуольную миопатию лизосомальной природы при определении активности кислой фосфатазы, а так же положительная PAS-реакция при определении гликогена. Электронная микроскопия выявляет в вакуолях плотные тела, цитоплазматические осколки и мультиламеллярные структуры.

Отмечается наличие скопления аутофагированного материала наподобие липофусцина. Также отмечается пролиферация аппарата Гольджи и аномальная экспрессия кавеолина. С каждым годом диагностическое исследование биоптата проводится всё меньше. Это связано с повышением использования определения активности фермента и ДНК-диагностики. На сегодняшний день нет необходимости проводить биопсию мышечной ткани при БП.[1,2]

Лечение

В случае БП лучшим вариантом является консервативное лечение, рекомендована пожизненная заместительная энзимотерапия с помощью рекомбинантной человеческой кислой α-глюкозидазы. На данный момент этот метод позволяет сохранить жизнь пациентам с БП, улучшает её качество и замедляет течение заболевания. Ферментная заместительная терапия при данной патологии базируется на применении препарата с содержанием фермента глюкозидаза альфа. Данный фермент восполняет активность лизосомальной КАГ, что приводит к стабилизации и восстановлению морфологически-функциональной структуры сердечной и скелетной мышц. Показан для долговременной ферментозаместительной терапии (ФЗТ) у пациентов с подтвержденным диагнозом БП всех возрастов, это следствие хорошей переносимости препарата, и небольшой выраженности побочных эффектов. [2-3]

Так же при развитии различных осложнений рекомендуется незамедлительная симптомокомплексная терапия:

- дыхательная недостаточность — неинвазивная кислородная поддержка;
- инфекционные осложнения — незамедлительная антибактериальная терапия;
- скопление секрета, рефлюкс — санация дыхательных путей;
- снижение минеральной плотности костей — применение препаратов кальция, магния, витамина D, бисфосфонатов, в частности, рекомендуется применение препарата Остеомед-форте [11–16];

- сердечная недостаточность — применение соответствующих групп препаратов (сердечные гликозиды, диуретики, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента).

Хирургическое лечение обычно без необходимости, но при затруднительном состоянии вследствие нарушения дыхательной проходимости рекомендуется максимально избегать интубации или минимизировать длительность её проведения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья не имеет спонсорской поддержки.

The authors declare no conflict of interest.

The article is not sponsored.

Литература

1. Союз педиатров России. Клинические рекомендации. Болезнь Помпе. 2017, С.9-19.
2. Центр нервно-мышечных болезней, Университетский госпитальный центр; Медицинский факультет, Ницца, Франция. Поздняя форма болезни Помпе: диагностические и терапевтические подходы. 2012, С.22-24.
3. Ключников С.А., Загоровская Т.Б., Курбатов С.А., Кротенкова И.А., Захарова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Клинический случай болезни Помпе с поздним началом. Нервные болезни. 2015; (2): 41-42.
4. Семьякина А.Н., Сухоруков В.С. и др. Болезнь накопления гликогена, тип II (болезнь Помпе) у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014. № 4. С.48-50.
5. Балко О.А., Сапожников В.Г. Некоторые конституциональные особенности течения хронического гастродуоденита у детей (поперечное исследование). Врач, 2021; (1): 42-45 <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-01-08>
6. Леденцова С.С., Гуляев Н.И., Селиверстов П.В. Клиническая характеристика внекишечных проявлений и оптимизация терапевтических мероприятий у больных целиакией. Врач, 2020; (12): 46-51 <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-12-10>
7. Черноусов А., Хоробрых Т., Зубарева М., Вычужанин Д., Горбунов А., Уддин Н., Абдулхакимов Л., Хоробрых В., Гельмутдинова Э. Актуальные проблемы хирургического лечения постгастрорезекционных синдромов. Врач, 2019; (6): 3-9 <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-06-01>
8. Каткова А. Интерактивный опрос больных воспалительными заболеваниями верхнего отдела желудочнокишечного тракта с помощью автоматизированной системы «Электронная поликлиника». Врач, 2019; (8): 66-73 <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-08-15>
9. Материалы сайта <http://www.worldpompe.org>
10. Материалы сайта <https://www.rlsnet.ru>
11. Струков В. Новый подход в лечении пресенильного и сенильного остеопороза / В. И. Струков [и др.] // Врач. — 2013. — № 10. — С. 39–41
12. Струков В. Остеопороз: диагностика и эффективное лечение. В. И. Струков [и др.] // Врач. — 2014. — № 4. — С. 52–54.
13. Прохоров М. Влияние Остеомеда на консолидацию переломов костей / М. Прохоров, А. Кислов, В. Струков [и др.] // Врач. — 2016. — № 2. — С. 68–69.
14. Струков В. И. Способ уменьшения сроков иммобилизации при переломах костей / В. И. Струков [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2013. — № 9. — С. 124–126.
15. Самылина И.А., Струков В.И. Остеопротекторные свойства комбинации HDBA комплекса с витаминами D3 и B6 (Остео-Вит D3) / И.А. Самылина, В.И. Струков [и др.] // Фармация. — 2020. — Т.69 — № 1. — С. 48–56.
16. Strukov V. I., Kislov A. I., Eremina N. V., Deriabina G. P., Sergeeva-Kondrachenko M. Yu., Antropov A. Yu., Kuzmina Ya. V., Tayrova K. R., Petrova E. V., Elistratov D. G., Strukova-Jones O. V. The use of Bone Tissue Non-Steroid Anabolizers in Treatment of Osteoporosis. Research J. Pharm. and Tech. 2019; 12