

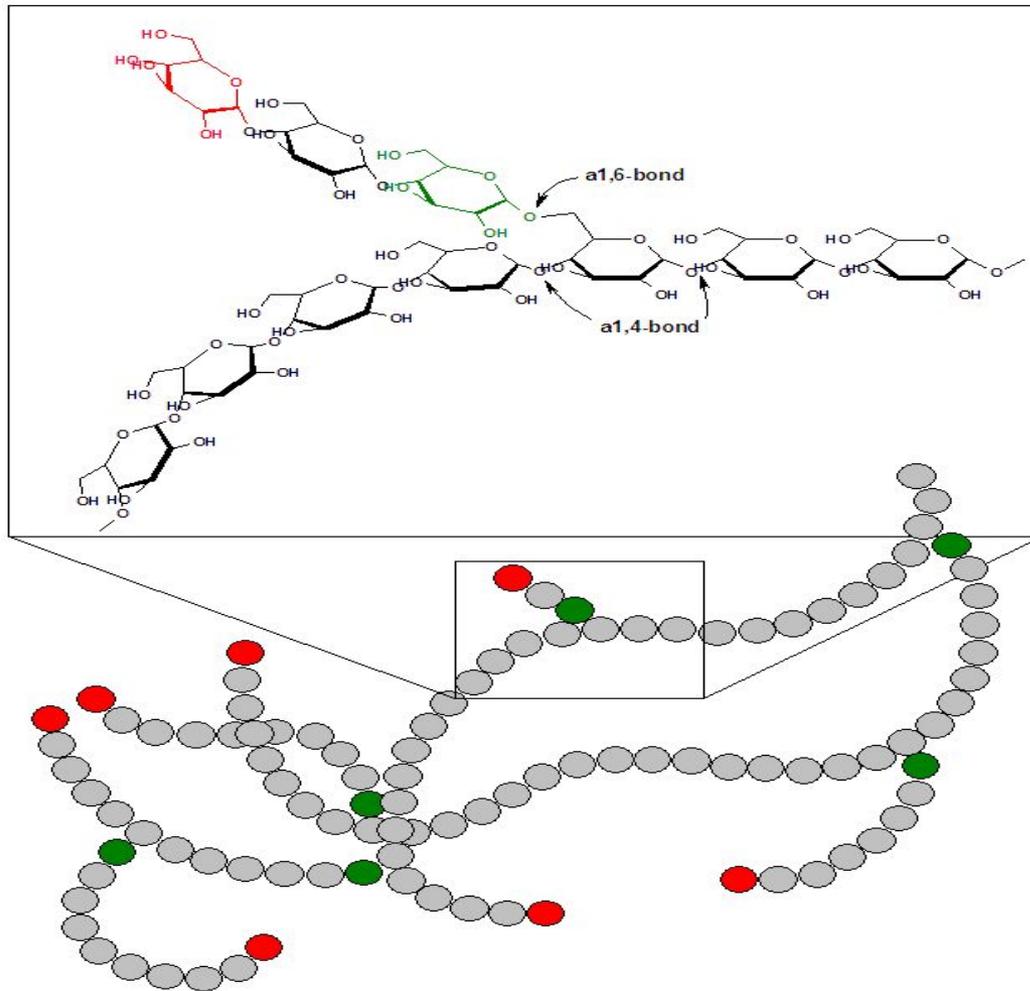
# МЫШЕЧНЫЕ ГЛИКОГЕНОЗЫ

Выполнил студент 7 курса  
2.7.53в группы  
Коваленко Игорь Александрович

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ.

- **Гликогён** – полисахарид состава  $(C_6H_{10}O_5)_n$ , образованный остатками глюкозы, соединёнными связями  $\alpha$ -1→4 (в местах разветвления –  $\alpha$ -1→6). В клетках животных служит основным запасным углеводом и основной формой хранения глюкозы. Откладывается в виде гранул в цитоплазме в клетках многих типов (главным образом в клетках печени и мышц).

# ГЛИКОГЕН.



# ОПРЕДЕЛЕНИЕ.

- **Гликогенозы** – общее название синдромов, обусловленных наследственными дефектами ферментов, участвующих в синтезе или расщеплении гликогена.

# КЛАССИФИКАЦИЯ.

Принято выделение нескольких типов гликогенозов на основании биохимической природы дефекта:

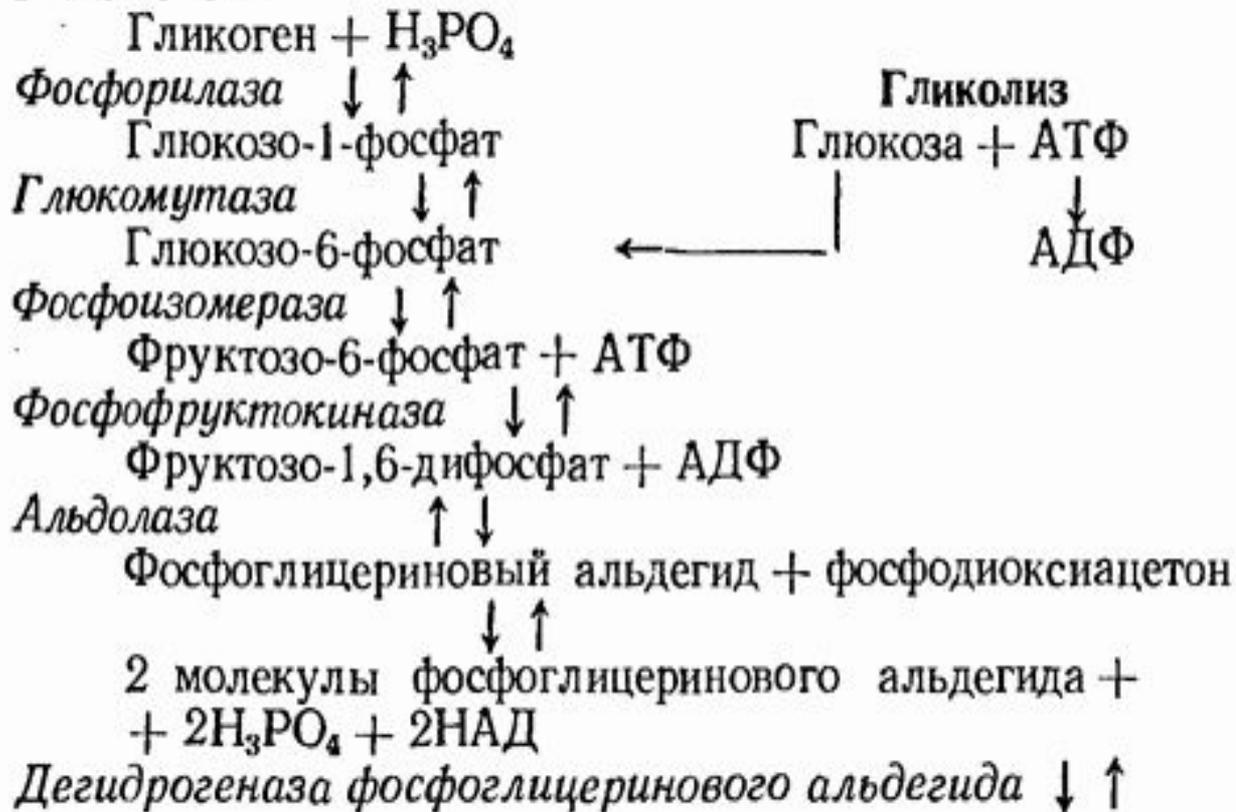
- 0 тип дефицит гликогенсинтазы (агликогеноз)
- I тип, дефект глюкозо-6-фосфатазы (болезнь Гирке)
- II тип, дефект кислой  $\alpha$ -глюкозидазы (болезнь Помпе)
- III тип дефект амило-1,6 глюкозидазы (болезнь Кори, Форбса)
- IV тип дефект 1,4  $\alpha$ -глюканветвящего фермента (болезнь Андерсена)
- V тип, нарушение мышечной фосфорилазы гликогена (болезнь Мак-Ардля)
- VI тип, дефект фосфорилазы печени (болезнь Герса)
- VII тип, дефект фосфофруктокиназы мышц (болезнь Таруи)
- VIII-IX тип, дефект киназы фосфорилазы b (болезнь Хага)

# КЛАССИФИКАЦИЯ.

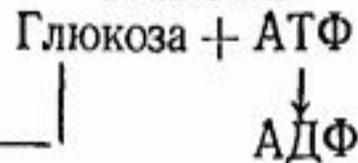
- Также выделяют печёночные( I, III, IV, VI, VIII, IX) и мышечные(II, V, VII) формы.

# ГЛИКОГЕНОЛИЗ.

## Гликогенолиз



## Гликолиз



# МЫШЕЧНЫЕ ГЛИКОГЕНОЗЫ.

Мышечные гликогенозы делятся на две группы:

- Первая характеризуется нарастающей слабостью и атрофией скелетных мышц и кардиомиопатией и связана с недостаточностью разрушающего гликоген лизосомного фермента- кислой  $\alpha$ -глюкозидазы (болезнь Помпе, II тип)
- Во второй группе нарушен энергетический обмен в мышцах, характеризуются мышечной болью, непереносимостью физической нагрузки, миоглобинурией и быстрой утомляемостью. К этой группе относятся: болезнь Мак-Ардля, тип V; болезнь Таруи, тип VII; дефект фосфоглицераткиназы.

# БОЛЕЗНЬ ПОМПЕ.

- Болезнь Помпе( 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.

# БОЛЕЗНЬ ПОМПЕ. ПАТОГЕНЕЗ.

- Генетический дефект проявляется недостаточностью фермента кислой альфа-глюкозидазы, который относится к группе лизосомальных гидролаз. В результате гликоген накапливается в лизосомах, тогда как при других гликогенозах он накапливается в цитоплазме. Ген *GAА*, кодирующий КАГ, локализован на длинном плече 17 хромосомы. Сегодня идентифицировано более 350 мутаций гена и их число постоянно растет. Заболевание моногенное, наследуется по аутосомно-рецессивному типу, частота 1: 40000- 300000.

# БОЛЕЗНЬ ПОМПЕ. КЛАССИФИКАЦИЯ.

- о Младенческая болезнь Помпе (МБП), манифестирующая в период новорожденности или младенческом возрасте. МБП характеризуется тяжелым прогрессирующим течением и быстрым развитием полиорганной патологии - мышечной гипотонии, слабости и сердечной недостаточности в результате гипертрофической кардиомиопатии, дыхательной недостаточности на фоне слабости диафрагмы и межреберных мышц, нарушений питания (трудности при вскармливании) из-за слабости лицевой мускулатуры и увеличения языка, увеличения печени. Смерть при МБП без своевременного лечения чаще всего наступает на первом году жизни от сердечно-дыхательной недостаточности.
- Болезнь Помпе с поздним началом (БППН). БППН отличается более мягкими клиническими проявлениями и течением, отсутствием полиорганной патологии (поражение сердца крайне редко) и более поздними осложнениями со стороны дыхательной системы в результате слабости мышц диафрагмы и межреберной мускулатуры. Обычно пациенты погибают от дыхательной недостаточности и инфекционных легочных осложнений. Время гибели пациентов при БППН зависит от момента начала и последующего характера течения болезни и может наступить в детстве, юношеском, взрослом или преклонном возрасте.

# КЛИНИКА. 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

# КЛИНИКА. АНАМНЕЗ.

При БППН часто имеют место следующие жалобы:

- прогрессирующая мышечная слабость (особенно мышцы поясов конечностей и проксимальные отделы мышц конечностей).
- 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

# ОСОБЕННОСТИ СЕМЕЙНОГО АНАМНЕЗА.

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 задержки физического развития в детском возрасте у родственников
- имелось ли у пациента повышение КФК в анамнезе

# КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ.

## Основные симптомы МБП :

- Синдром «вялого ребенка», быстрое прогрессирование мышечной слабости, аксиальная гипотония, снижение моторной активности, слабость мимических мышц, арефлексия в поздней стадии заболевания, икроножные мышцы плотные при пальпации
- Кардиомегалия (перкуссия) и признаки сердечной недостаточности
- Гепатомегалия (перкуссия, пальпация)
- Макроглоссия
- Трудности при вскармливании и низкая прибавка в весе
- Частые респираторные инфекции, респираторный дистресс и снижение дыхательной функции
- Быстрое и неуклонное прогрессирование заболевания

# КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ.

Основные клинические симптомы детской формы БППН :

- Прогрессирующая мышечная слабость с преимущественным поражением проксимальных отделов, снижение моторной активности, слабость в ногах больше, чем в руках, гипертрофия икроножных мышц, вовлечение параспинальных мышц (у детей постарше), гипотония, снижение сухожильных рефлексов, положительные приемы Говерса, миопатическая походка
- Нарушения дыхания, частые респираторные инфекции, дыхательная недостаточность, диспноэ при физической нагрузке, обструктивное апноэ во время сна,
- Умеренная гепатомегалия (пальпация, перкуссия)
- Лордоз, кифоз и/или сколиоз
- Нормальное психоречевое развитие, сохраннный интеллект

# ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА.

- ⦿ биохимический анализ крови с определением уровня сывороточной КФК, АЛТ, АСТ, ЛДГ
- ⦿ определение активности КАГ (кислой мальтазы) в пятнах крови, высушенной на фильтровальной бумаге, лейкоцитах периферической крови.
- ⦿ определение уровня натрийуретического пептида (NT-proBNP) - для определения степени поражения сердца
- ⦿ проведение молекулярно-генетического исследования: выявление мутаций в гене GAA

# ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА.

- ⦿ стимуляционная и игольчатая электромиографии
- ⦿ рентгенография органов грудной клетки
- ⦿ УЗИ брюшной полости
- ⦿ ЭКГ, Холтеровское мониторирование ЭКГ и ЭхоКГ
- ⦿ исследование функции внешнего дыхания (ФВД) методом спирометрии

# ЛЕЧЕНИЕ

- ◉ Рекомендована пожизненная ферментная заместительная терапия рекомбинантной человеческой кислой  $\alpha$ -глюкозидазой
- ◉ При развитии сердечной недостаточности рекомендовано применение соответствующих групп препаратов
- ◉ При развитии дыхательной недостаточности рекомендована неинвазивная кислородная поддержка
- ◉ При развитии инфекционных осложнений рекомендовано незамедлительное начало агрессивной антибактериальной терапии в максимально возможных терапевтических дозах
- ◉ Рекомендовано применение препаратов кальция, магния, витамина D, бисфосфонатов

- Рекомендована вакцинация по индивидуальному графику, которая включает в себя вакцины, включенные в национальный календарь прививок, а также вакцину против респираторно-синцитиального вируса человека, сезонную вакцину от гриппа, пневмококковую вакцину. Диагноз МБП не является противопоказанием для проведения прививок .

# БОЛЕЗНЬ МАК-АРДЛЯ(V ТИП)

- Недостаточность мышечной фосфоорилазы ограничивает образование АТФ в мышцах, приводит к накоплению гликогена.
- Наследуется как аутосомно- рецессивный признак

# КЛИНИКА.

- Симптомы чаще возникают в подростковом возрасте и включают непереносимость физической нагрузки и болезненные мышечные спазмы. Это наблюдается либо при кратковременных интенсивных усилиях, либо при длительной малоинтенсивной нагрузке.
- У 50% больных моча после нагрузки приобретает бордовый цвет (миоглобинурия).
- Активность КФК в сыворотке крови обычно повышена уже в покое и возрастает после нагрузки.

# КЛИНИКА.

- Выделяют позднюю форму гликогеноза V типа, при которой симптомы разворачиваются в зрелом возрасте и
- Раннюю, смертельную, форму, сопровождающуюся гипотонией мышц, общей мышечной слабостью и прогрессирующей дыхательной недостаточностью.

# ДИАГНОСТИКА.

- БХ исследование крови: на мышечный гликогеноз указывает отсутствие прироста лактата в крови и резкое увеличение аммиака, мочевой кислоты.
- Биопсия мышечной ткани- оценивается активность фермента.
- Молекулярно-генетическое исследование

# ЛЕЧЕНИЕ.

- Специфической терапии не существует
- Показано ограничение высокоинтенсивной нагрузки
- Во время нагрузки рекомендовано потребление углеводов
- Диета с высоким содержанием белка, с частым дробным приёмом пищи

# ПРОГНОЗ

- Благоприятный

# БОЛЕЗНЬ ТАРУИ (ГЛИКОГЕНОЗ VII ТИПА)

- Мышечная фосфофруктокиназа катализирует превращение фруктозо-1,6-дифосфата в фруктозо-1,6-дифосфат.
- Содержится в мышцах, печени и эритроцитах (обозначается M, L и P)
- В мышцах содержится только M-субъединица, тогда как в эритроцитах имеются и M и L субъединицы
- При гликогенозе VII типа дефект M субъединицы приводит к снижению активности фосфофруктокиназы в эритроцитах и полному отсутствию её в мышцах.
- Наследуется аутосомно-рецессивно, особенно распространено среди японцев и ашкенази.

# КЛИНИКА.

- Непереносимость физической нагрузки, которая выявляется в раннем возрасте, более выражена чем при гликогенозе V типа, сопровождается спазмами мышц и миоглобинурией
- Различная степень гемолиза, проявляющаяся увеличением непрямого билирубина и ретикулоцитов
- Гиперурикемия, большая чем при гликогенозе V типа
- Присутствие в мышцах гликогена напоминающего амилопектин

# КЛИНИКА

- Непереносимость физической нагрузки особенно обостряется после приёма пищи богатой углеводами, поскольку глюкоза ингибирует липолиз и тем самым лишает мышцы других субстратов окисления-жирных кислот. В отличие от этого, при гликогенозе V типа мышцы способны утилизировать глюкозу крови и введение глюкозы улучшает переносимость нагрузки.

# ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ.

- Диагностика: исследование активности М-субъединицы фосфофруктокиназы в эритроцитах; молекулярно-генетическое исследование
- Лечение: специфического лечения не существует, показано исключение тяжёлых физических нагрузок.