

Гликогеновая болезнь X типа у ребенка 4 лет: клинический пример

О.В. Первишко^{✉1}, Н.Г. Соболева², А.А. Евглевский¹, Т.Г. Баум¹

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

²Клиника «G8 Centre», Краснодар, Россия

Аннотация

Нарушение метаболизма гликогена, обусловленное генетическими наследственными дефектами, – редкое заболевание, приводящее к патологическому накоплению вещества в печени, мышечной ткани. В связи с расширением генетических обследований можно подтвердить диагноз и определить тип гликогеновой болезни. Приводим клинический пример гликогеновой болезни X типа у девочки 4 лет.

Ключевые слова: заболевания печени, гликогеновая болезнь, дети

Для цитирования: Первишко О.В., Соболева Н.Г., Евглевский А.А., Баум Т.Г. Гликогеновая болезнь X типа у ребенка 4 лет: клинический пример. Педиатрия. Consilium Medicum. 2021; 1: 84–86. DOI: 10.26442/26586630.2021.1.200705

CASE REPORT

The accumulation of glycogen in neutrophilic granulocytes in children with glycogen disease

Olesia V. Pervichko^{✉1}, Natalia G. Soboleva², Andrei A. Evglevsky¹, Tamara G. Baum¹

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

²Clinic “G8 Center”, Krasnodar, Russia

Abstract

Glycogen metabolism disorder due to genetic inherited defects is a rare disorder leading to pathological accumulation of the substance in liver, muscle tissue. Due to the expansion of genetic testing, it is possible to confirm the diagnosis and determine the type of glycogen storage disease. Here is a clinical example of type X glycogen disease in a 4-year-old girl.

Keywords: liver disease, glycogen disease, children

For citation: Pervichko OV, Soboleva NG, Evglevsky AA, Baum TG. The accumulation of glycogen in neutrophilic granulocytes in children with glycogen disease. Pediatrics. Consilium Medicum. 2021; 1: 84–86. DOI: 10.26442/26586630.2021.1.200705

Введение

Наличие у ребенка наследственных болезней с поражением печени ставит много вопросов по диагностике, лечению и наблюдению за таким контингентом пациентов.

Одну группу наследственных заболеваний составляют пациенты с нарушением углеводного обмена, в частности гликогеновой болезнью.

Углеводы играют существенную роль в росте и развитии ребенка, являясь обязательным и наиболее значительным компонентом пищи. С учетом высокой интенсивности метаболизма в организме ребенка даже небольшие отклонения в углеводном обмене могут привести к нарушению других видов обмена веществ и должного обеспечения жизнедеятельности организма [1–3]. Нарушенный метаболизм гликогена, обусловленный наследственными дефектами сложнейших процессов регуляции, приводит к изменению структуры и патологическому его накоплению в органах и тканях.

Гликоген образует электронно-плотные гранулы неправильной формы (частицы) диаметром 20–40 нм, которые объединяются в L-частицы, чей диаметр достигает 200 нм. Частицы нередко собираются в розеткообразные структуры

диаметром 0,2–0,4 нм [4, 5]. В клетке различают стабильный гликоген, входящий в состав структур в виде симпласта, и лабильный (временно откладывающийся) гликоген [6].

Сложные механизмы метаболизма гликогена включают различные ферменты, гормоны, белковые ингибиторы и активаторы энзимов, а также ионы различных металлов. Нарушения в любом из звеньев этих механизмов, которые вызваны мутациями структурных или регуляторных генов, ответственных за синтез или регуляцию активности ферментов, приводят к аномальному повышению или снижению содержания гликогена, а иногда к изменениям его структуры [3, 7].

Современные методы молекулярно-генетических исследований выявляют до 15 типов ферментативных дефектов, при этом клиническая картина данной группы заболеваний очень вариабельна, но их всех объединяет разрыв цепи реакций от гликогена до лактата с сопутствующей неспособностью окислять НАД-Н [8].

Наличие клинических проявлений в виде гепатомегалии, сопровождающихся повышением сывороточных трансаминаз, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспаргатамино-трансферазы (АСТ), гипогликемией, является первым при-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Первишко Олеся Валерьевна – канд. мед. наук, доц. каф. детских инфекционных болезней ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: ole-pervishko@yandex.ru

Соболева Наталья Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., гл. педиатр Клиники «G8 Centre»

Евглевский Андрей Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. гистологии с эмбриологией ФГБОУ ВО КубГМУ

Баум Тамара Гивиевна – канд. мед. наук, доц. каф. детских инфекционных болезней ФГБОУ ВО КубГМУ

[✉]Olesia V. Pervichko – Cand. Sci. (Med.), Kuban State Medical University. E-mail: ole-pervishko@yandex.ru

Natalia G. Soboleva – D. Sci. (Med.), Prof., Clinic “G8 Center”

Andrei A. Evglevsky – Cand. Sci. (Med.), Kuban State Medical University

Tamara G. Baum – Cand. Sci. (Med.), Kuban State Medical University

знаком поражения печени и относится к печеночно-гипогликемическим аномалиям.

Поражение мышечной ткани при гликогеновой болезни относится к мышечно-энергетическим нарушениям с жалобами детей на появление болей в мышцах, слабости при тяжелой физической нагрузке.

Лабораторные данные выявляют миоглобинурию, наличие неизменяющегося уровня лактата при физической нагрузке, что и является опорными признаками заболевания. Имеются данные о наличии нескольких ферментных дефектов у одного и того же больного, но в связи трудностями определения изменений в тканях в большинстве случаев невозможно определить их причину [7].

Приводим **клинический пример** истории болезни ребенка с гликогеновой болезнью X типа.

Из анамнеза известно, что девочка А. 4 лет родилась в семье курдов. Наследственность по данной патологии родители отрицают, первый ребенок (со слов матери) здоров, генетическое обследование ему не проводилось.

Девочка от 2-й беременности, протекавшей с гестозом 2-й половины, вторых срочных родов путем кесарева сечения. Масса при рождении 3380 г, длина 52 см, по Апгар на 7–8 баллов. В период новорожденности отмечалась конъюнкционная желтуха до 1,5 мес, получала фототерапию в течение 5 дней. С рождения мама отмечала увеличение размеров живота ребенка. В возрасте 8 мес А. обследована впервые по месту жительства: в общем анализе крови показатели в пределах нормы, в биохимических исследованиях АЛТ, АСТ, γ -глутамилтранспептидаза, показатели α_1 -антитрипсина (ААТ), меди и церулоплазмину в пределах нормы. Исследование гуморального иммунитета выявило снижение иммуноглобулина (Ig) А, IgG в сыворотке крови до нижней границы возрастной нормы (см. таблицу).

Исследование липидного обмена (холестерин, триглицериды, липопротеины высокой и низкой плотности) изменений не выявило. Маркеры вирусных гепатитов В, С и герпетических инфекций (цитомегаловирусная инфекция, вирус простого герпеса 1, 2-го типа, вирус простого герпеса 6-го типа, вирус Эпштейна–Барр) – отрицательные.

В возрасте 1 года по данным ультразвукового исследования брюшной полости диагностирована выраженная гепатомегалия на фоне значимых диффузных изменений паренхимы.

Из перенесенных заболеваний мать отмечает частые респираторные инфекции ребенка в виде obstructивных бронхитов до 4–5 раз в год, пневмонии, отита.

Объективно: состояние ребенка относительно удовлетворительное, самочувствие не страдает. Антропометрические данные: рост 98 см, масса тела 17 кг. Ребенок имеет «кукольное лицо», большой живот, X-образную деформацию нижних конечностей. Кожные покровы бледно-розовые, чистые, с «мраморным» рисунком. Зубная эмаль имеет дефекты, а 4 зуба – признаки кариеса. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца громкие, ритмичные. Живот увеличен в объеме, при поверхностной пальпации безболезненный, размеры печени по Курлову +11,0, +9,0, +9,0, соответствуют параметрам взрослого человека, плотно-эластической консистенции. Селезенка плотно-эластическая, 1,5 см ниже реберной дуги, край безболезненный. Стул оформленный 1 раз в день, без патологических примесей (рис. 1).

Девочка прошла обследование в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», где суточное мониторирование гликемии выявило склонность к гипогликемии натощак (3–3,3 ммоль/л). В мазках крови ШИК-реакцией по Мак-Манусу определяли накопление клетками гликогена. При уточнении среднего цитохимического показателя

Показатели гуморального иммунитета Indicators of humoral immunity		
Показатель, мг/дл	Значение в сыворотке крови	Норма
ААТ	113,0	88–174
Церулоплазмин	40,7	22–58
IgA	21,5	23–190
IgG	483	500–1300
IgM	131	50–199

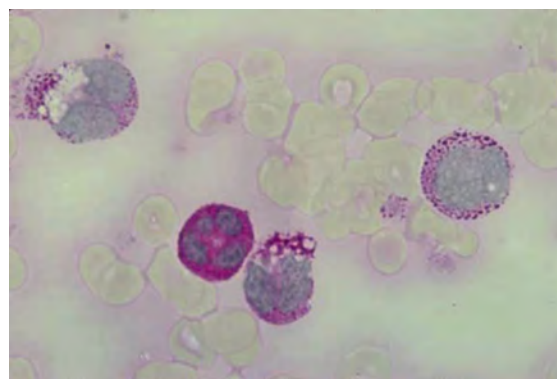
Рис. 1. Девочка 4 лет с гликогеновой болезнью X типа.

Fig. 1. Girl 4 years old with glycogen type X disease.



Рис. 2. Гликоген в нейтрофильных гранулоцитах у ребенка с гликогеновой болезнью X типа (ШИК-реакцией по Мак-Манусу).

Fig. 2. Glycogen in neutrophilic granulocytes in a child with glycogen disease X type (Schick reaction by McManus).



(СЦП) визуально определено накопление гликогена в клетках периферической крови; оценивали полуколичественным методом с вычислением по формуле Астальди и Верга (1957 г.):

$$\text{СЦП} = (0a + 1b + 2c + 3d) : 100,$$

где 0 – отсутствие гранул в клетке; 1 – гранулами занято <25% площади цитоплазмы; 2 – гранулами занято 25–50% площади цитоплазмы; 3 – гранулами занято >50% площади цитоплазмы.

Вывод: накопление гликогена в нейтрофильных гранулоцитах крови показало, что практически вся цитоплазма клеток занята гранулами гликогена различной величины. Единичные клетки имеют полное однородное окрашивание (рис. 2).

Выявленные изменения определяют патологическое накопление гликогена по сравнению с нормальными величинами, что, возможно, способствует нарушению механизмов процессов переваривания при фагоцитозе.

Данные компьютерной томографии: увеличение печени (размеры 170/109/167 мм), контуры четкие, ровные; при нативном исследовании печень неоднородной сниженной плотности, от 20 до 41 HU, контрастное вещество накапливается неоднородно, определяются немногочисленные гиповаскулярные зоны с неровными четкими контурами, преобладающими в правой доле. Сосудистый рисунок при нативном исследовании дифференцируется, он не грубо деформирован. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены. Диаметр *v. portae* – 8 мм. В воротах печени единичные лимфатические узлы, достигающие в диаметре 4–5 мм. Желчный пузырь S-образной формы, стенки его не утолщены, содержимое однородное. Портокавально вдоль брыжеечных сосудов обнаружено скопление мелко-нодулярных включений, что, очевидно, обусловлено расширенными коллатеральными венами и увеличенными лимфоузлами до 5 мм в диаметре.

Результаты эластометрии печени по данным FIBRO-SCAN свидетельствуют о стадии фиброза F3 по METAVIR.

Исключены: болезнь Гоше, Ниманна–Пика типы А и В (β -D-галактозидаза, β -D-глюкозидаза, хитотриозидаза, сфингомиелиназа в пределах нормы), дефицит ААТ (ДНК-диагностика), муковисцидоз (ДНК-диагностика частых мутаций в гене *CFTR*), наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии, дефекты митохондриального β -окисления.

Методом секвенирования нового поколения на базе платформы Ion S5 с использованием технологии таргетного обогащения NimbleGen исследованы таргетные участки генома, мутации в которых приводят к развитию гликогеновой болезни. В промоторной области гена *G6PC* (OMIM 613742) выявлена нуклеотидная замена *c.-77G>A* в гетерозиготном состоянии. В экзоне 01 гена *TGFB1* выявлен полиморфизм *c.74G>C* в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотной замене *p.R25P*. В экзоне 03 гена *PGAM2* выявлена дупликация *c.687dup* в гетерозиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания *p.M230Hfs*6*. По данным компьютерного анализа (Alamut Visual) дупликация является патогенной. Согласно базе данных OMIM мутации в этом гене описаны у пациентов с гликогеновой болезнью, тип 10 (OMIM 261670), наследуемой по аутосомно-рецессивному типу.

Клинический диагноз: гликогеновая болезнь X типа, цирроз печени в исходе наследственного заболевания обмена углеводов, компенсированный, низкой степени активности.

За время нахождения в стационаре ребенку назначена диетотерапия и препараты урсодезоксихолиевой кислоты, витаминотерапия. Длительные рекомендации касались наблюдения показателей биохимического анализа, в частности, дан-

ных АЛТ, АСТ, общего билирубина, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, γ -глутамилтрансферазы, лактата, глюкозы, С-пептида. С улучшением и рекомендациями девочку выписали под наблюдение по месту жительства.

Таким образом, данное клиническое наблюдение демонстрирует особенности течения гликогеновой болезни X типа у ребенка, важность ранней диагностики и назначения своевременной специализированной медицинской помощи. Диспансерное динамическое наблюдение, контрольные лабораторно-инструментальные обследования позволят минимизировать патологическое влияние накопления гликогена. Катамнестические наблюдения за данной редкой патологией позволят выработать тактику ведения пациентов с редким генетическим дефектом углеводного обмена.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. Учебник. Т. 1. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002; с. 266–300 [Litvitskii PF. Patofiziologiya. Uchebnik. Vol. 1. Moscow: GEOTAR-MED, 2002; p. 266–300 (in Russian)].
2. Литвицкий П.Ф. Алгоритмы образовательных модулей по клинической патофизиологии (профессиональные задачи и тестовые задания). М.: Практ. медицина, 2015; с. 131–9 [Litvitskii PF. Algorithms of training modules on clinical pathophysiology (professional tasks and test tasks). Moscow: Practical medicine, 2015; p. 131–9 (in Russian)].
3. Литвицкий П.Ф., Мальцева Л.Д. Расстройства углеводного обмена у детей: гипогликемия, гипергликемия, гликогеноз, агликогеноз, гексоземия. Вopr. соврем. педиатрии. 2017; 16 (5): 362–9 [Litvitskii PF, Maltseva LD. Disorders of carbohydrate metabolism in children: hypoglycemia, hyperglycemia, glycogen storage disease, glycogens, hexosamine. Issues of Modern Pediatrics. 2017; 16 (5): 362–9 (in Russian)]. DOI: 10.15690/vsp.v16i5.1800
4. Кюнель В. Цветной атлас по цитологии, гистологии и микроскопической анатомии. Пер. с англ. Е. Поросян. М., 2007 [Kuehnel V. Color Atlas of Cytology, histology and microscopic anatomy. Translated from English Ye. Poghosyan. Moscow, 2007 (in Russian)].
5. Мари Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека: в 2 т. Т. 1. Пер. с англ. М.: Мир, 1993 [Marie R, Grenner D, Meyes P, Rodwell V. Human Biochemistry: in 2 vol. Vol. 1. Translated from English. Moscow: Mir, 1993 (in Russian)].
6. Комарова Т.М. Удержание гликогена в летках моноцитарного ростка костного мозга и периферической крови. Вестн. Челябинского государственного университета. 2015; 21 (376). Биология; 3: 112–6 [Komarova TM. Glycogen Retention in the Letki of monocytic bone marrow germ and peripheral blood. Bulletin of Chelyabinsk state University. 2015. № 21 (376). Biology; 3: 112–6 (in Russian)]. DOI: 10.14529/hsm160107
7. Сурков А.Н., Черников В.В., Баранов А.А., и др. Результаты оценки качества жизни детей с печеночной формой гликогеновой болезни. Педиатр. фармакология. 2013; 10 (4): 90–4 [Surkov AN, Chernikov VV, Baranov AA, et al. The results of the evaluation of the quality of life of children with hepatic form of glycogen storage disease. Pediatric pharmacology. 2013; 10 (4): 90–4 (in Russian)]. DOI: 10.15690/pf.v10i4.759
8. Наследственные болезни и медико-генетическое консультирование: под ред. Шаболина В.Н. М., 1991 [Hereditary diseases and genetic counselling. Ed. Shabalin VN. Moscow, 1991 (in Russian)].
9. Маянский А.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Новосибирск: Наука, Сиб. отд-ние, 1989 [Maianiskii AN. Essays on neutrophils and macrophages. Novosibirsk: Science: Sib. otd-nie, 1989 (in Russian)].
10. Бутенко З.А. Цитохимия и электронная микроскопия клеток крови и кроветворных органов. Киев: Наукова думка, 1974 [Butenko ZA. Cytochemistry and electron microscopy of blood cells and blood-forming organs. Kyiv: Naukova Dumka, 1974 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.03.2021



OMNIDOCTOR.RU