

СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ РЕДКОЙ ФОРМЫ ГЛИКОГЕНОВОЙ БОЛЕЗНИ



© Р.А. Атанесян^{1*}, М.В. Воронцова², Т.М. Вдовина¹, Л.Я. Климов¹, Е.И. Андреева¹, Г.А. Санеева¹, Р.И. Аракелян¹

¹Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Дифференциальная диагностика гипогликемического синдрома остается актуальной проблемой в педиатрии. В представленной статье у мальчика описан случай болезни накопления гликогена (БНГ) типа 0, который, несомненно, является редкой патологией, что затрудняет диагностику данной формы гликогеноза. В настоящем описании случай БНГ 0 типа обусловлен мутацией в гене *GYS2*, кодирующей печеночную изоформу гликогенсинтазы. Эта форма болезни, как правило, протекает бессимптомно в младенчестве. Однако ее можно заподозрить в случае, когда отказ от ночных кормлений вызывает определенные затруднения из-за возникающей у ребенка голодной кетотической гипогликемии. Первые клинические симптомы появляются в раннем детстве при включении более разнообразного питания у ребенка, увеличении промежутков между приемами пищи. Симптомы заболевания обусловлены в первую очередь гипогликемией. Необходимо отметить, что, несмотря на низкие показатели гликемии, у большинства детей нет никаких нарушений психического развития, так как повышение уровня кетоновых тел в плазме крови обеспечивает мозг альтернативным источником энергии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь накопления гликогена; гипогликемия; гиперлактатемия; клинический случай; задержка роста.

CASE OF DIAGNOSTICS OF A RARE FORM OF GLYCOGEN DISEASE

© Rosa A. Atanesyan, Maria V. Vorontsova, Tatyana M. Vdovina, Leonid Y. Klimov, Elena I. Andreeva, Galina A. Saneeva, Rafael I. Arakelyan

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Differential diagnosis of hypoglycemic syndrome remains an urgent problem in Pediatrics. In this article, a case of glycogen storage disease (BNG) type 0 is described in the boy, which is undoubtedly a rare pathology, which makes it difficult to diagnose this form of glycogenosis. In this description, the case of type 0 BNG is caused by a mutation in the *GYS2* gene encoding the hepatic isoform of glycogen synthase. This form of the disease is usually asymptomatic in infancy. However, it can be suspected in the case when the refusal of night feeding causes certain difficulties due to the hungry ketotic hypoglycemia that occurs in the child. The first clinical symptoms appear in early childhood with the inclusion of a more varied diet in the child, increasing the intervals between meals. Symptoms of the disease are primarily caused by hypoglycemia. It should be noted that, despite the low levels of glycemia, most children do not have any mental development disorders, since the increase in the level of ketone bodies in the blood plasma provides the brain with an alternative source of energy.

KEYWORDS: glycogen storage disease; hypoglycemia; hyperlactatemia; clinical case; growth retardation.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одной из важных проблем в педиатрии остается дифференциальная диагностика гипогликемического синдрома, в структуре которого особое место занимают врожденные болезни обмена. К ним в настоящее время относят около 500 нозологических форм, в том числе и болезни накопления гликогена (БНГ) [1]. БНГ представляют собой наследственные патологии углеводного обмена вследствие мутаций различных генов, кодирующих ферменты, ответственные за процессы синтеза и распада гликогена [1, 2]. Несмотря на то что симптомокомплекс достаточно специфичен, до настоящего времени в клинической практике характерна гиподиагностика этого заболевания.

БНГ типа 0 была впервые описана в 1963 г., однако в литературе зарегистрировано менее 30 случаев, что, несомненно, обусловлено редкостью патологии, а также сложностью ее диагностики [3, 4].

В исходном описании БНГ 0 типа Lewis G.M. et al. представили описание клинического случая ребенка с тяжелой гипогликемией, умственной отсталостью и рецидивирующими эпилептическими приступами [5]. В течение следующих 14 лет после первого описания не было представлено других случаев БНГ 0 типа, и исследователи предположили, что дефицит печеночной гликогенсинтазы — несовместимая с жизнью патология [6]. Однако далее стало очевидным, что БНГ 0 отнюдь не всегда сопровождается состояниями, приводящими к летальному исходу. Широкое внедрение молекулярной генетики, открытие гена *GYS2*, который кодирует специфичную для печени форму гликогенсинтазы, позволили составить фенотипический «портрет» пациента с БНГ 0 типа и уточнить клиническую характеристику заболевания, вызванного дефицитом этого фермента [7, 8].

БНГ 0 типа (агликогеноз) — аутосомно-рецессивное метаболическое заболевание, вызываемое дефицитом гликогенсинтазы в печени или в мышцах,

ассоциированное с крайне низкими запасами гликогена в гепатоцитах или миоцитах и, соответственно, в отличие от других типов, не протекающее с его избыточным отложением [1, 9]. В зависимости от локализации дефицитного фермента выделяют печеночную и мышечную формы заболевания [10]. Причиной возникновения БНГ 0 типа являются мутации в генах *GYS2* и *GYS1*, кодирующих печеночную и мышечную гликогенсинтазу соответственно. Генный локус БНГ 0 типа соответствует 12p12.1 — для печеночной формы и 19q13.33 — для мышечной [11–13].

Данная разновидность БНГ является довольно редкой формой, частота встречаемости неизвестна. В настоящем описании представлен случай БНГ 0 типа, обусловленный мутацией в гене *GYS2*, кодирующей печеночную изоформу гликогенсинтазы. Ген *GYS2* расположен на хромосоме 12p12.2, содержит 16 экзонов и занимает более 30 kb геномной ДНК [7, 14].

В настоящее время в литературе зарегистрировано более 15 различных мутаций [15]. Из них 14 мутаций уникальны в определенных семьях [14]. Единственная распространенная мутация находится в экзоне 4 (R246X). Она была обнаружена у пациентов итальянского происхождения, проживающих как в Европе, так и в Северной Америке, также случаи БНГ 0 типа были выявлены в Европе, Северной и Южной Америке [16].

Гликогенсинтаза участвует в синтезе гликогена, который представлен крупным полимером глюкозы, одним из часто встречающихся видов параплазматических включений, который содержится абсолютно во всех клетках организма и является важнейшим и наиболее легко мобилизуемым резервом углеводов [10].

Молекулярное строение гликогена делает его легкодоступным абсолютно для всех ферментов, контролирующих последовательность его распада и синтеза. Гликоген печени расщепляется для поддержания концентрации глюкозы в крови по требованию. Альтернативно, после приема пищи, избыток глюкозы в крови запускает выделение инсулина, синтез и накопление гликогена в печени и мышцах [9]. Во время стресса или коротких периодов голодания глюкагон запускает процесс расщепления запасов гликогена в глюкозу (гликогенолиз) в печени, глюкоза высвобождается в кровоток, поддерживается гомеостаз глюкозы в крови.

Нарушение активности гликогенсинтазы приводит к значительному снижению накопления гликогена в печени, что делает пациента склонным к развитию кетотической гипогликемии и низким уровням лактата на фоне продолжительного голодания [17, 18]. Эпизоды гипогликемии купируются приемом пищи, однако параллельно запускается гликолитический путь утилизации глюкозы, что объясняет транзиторную постпрандиальную гипергликемию, гиперлактатемию и гиперлипидемию [19]. Вместе с тем эта биохимическая характеристика может и отсутствовать у ряда пациентов с БНГ 0 типа, что затрудняет диагностику заболевания [20].

Эта редкая форма болезни, как правило, протекает бессимптомно в младенчестве, и чаще первые симптомы появляются в раннем детстве при переходе на более разнообразное питание и увеличении временных промежутков между приемами пищи. Вместе с тем в младенческом возрасте заболевание можно заподозрить в том случае, когда отказ от ночных кормлений становится

чрезвычайно затруднительным на фоне возникающей у ребенка голодной кетотической гипогликемии [19].

Диагностика БНГ 0 типа затруднена, так как фенотипические признаки варьируемы, а диапазон их проявления широк. Симптомы заболевания обусловлены в первую очередь гипогликемией и в остром проявлении включают в себя: глубокий сон вплоть до летаргии, бледность кожных покровов, тошноту, рвоту, боли в животе, иногда судороги в утреннее время суток до принятия пищи [1, 6, 11]. При этом у некоторых больных какие-либо отклонения лабораторных показателей от нормы отсутствуют либо слабо выражены. Хотя БНГ 0 типа включена в дифференциальный диагноз кетотической гипогликемии, она обычно не учитывается при оценке глюкозурии или постпрандиальной гипергликемии [20]. Важно отметить, что, несмотря на патологически низкие показатели гликемии, у большинства детей не установлено никаких нарушений психического развития или когнитивной дисфункции, поскольку повышение уровня кетоновых тел в плазме крови, образующихся в результате окисления жирных кислот, обеспечивает мозг альтернативным источником энергии [21].

Сходными клиническими признаками практически у всех пациентов с БНГ 0 типа являются: патологическая задержка роста при длительном течении заболевания без терапии, отсутствие выраженной гепатомегалии и остеопения [18]. Крайне редко БНГ 0 типа может манифестировать гипергликемией и глюкозурией, что способствует возникновению затруднений при постановке диагноза [20].

Таким образом, специфическими лабораторными признаками БНГ 0 типа являются: кетотическая гипогликемия после ночного голодания, нередко отсутствующая или слабо выраженная гепатомегалия и гипогликемические судороги. После приема пищи характерны высокие уровни глюкозы, лактата и аланина в крови.

Определение диагноза БНГ 0 типа у большинства детей носит случайный характер. В связи с тем что лабораторные проявления зачастую неуловимы, дети могут сначала обратиться к врачу по поводу задержки роста, дефицита веса, гиперлипидемии или повышения уровня печеночных трансаминаз. В процессе диагностического поиска постпрандиальная гипергликемия и кетонурия натощак, характерные для этого заболевания, могут расцениваться как манифестация сахарного диабета 1 типа. Очевидно, что у любого ребенка с бессимптомной гипергликемией или глюкозурией следует рассматривать БНГ 0 типа в качестве одной из возможных причин, требующих дифференциального диагноза [17]. Ввиду отсутствия специфических клинических симптомов и редкости заболевания возникают сложности в интерпретации лабораторных отклонений. Так, среди всех зарегистрированных случаев БНГ в возрасте до 2 лет диагноз был верифицирован лишь у 30% детей [21].

Как правило, постановка диагноза начинается со случайного определения низкого уровня глюкозы крови в отсутствие классических клинических симптомов гипогликемии. Дальнейший мониторинг уровня глюкозы в крови подтверждает наличие гипогликемии, определение кетоновых тел в моче часто изначально используется для скрининга этого расстройства, поскольку гипогликемия натощак и кетонурия универсальны у детей младше 5 лет.

В случае выявления кетотической гипогликемии натощак необходима оценка постпрандиальной

гиперлактатемии посредством проведения перорального теста на толерантность к глюкозе с одновременным измерением концентраций глюкозы и лактата в крови после ночного голодания [17]. Важно понимать, что стандартное исследование натощак, в котором не измеряются концентрации метаболитов в крови, и в постпрандиальном периоде зачастую не позволяют диагностировать явные гормональные или биохимические нарушения, что приводит к ошибочному диагнозу «кетотическая гипогликемия» или «ускоренное голодание».

Ранее подтверждение диагноза БНГ 0 типа требовало проведения биопсии печени. Несмотря на снижение содержания гликогена в печени, ответ на глюкагон является переменным и, по непонятным причинам, может быть даже почти нормальным. Поскольку в настоящее время нет клинических лабораторий, которые бы анализировали активность фермента, биопсия печени может быть неубедительной. В настоящее время золотым стандартом диагностики является молекулярно-генетический анализ ДНК, в частности, анализ пораженного гена, который в диагностическом алгоритме позволяет верифицировать диагноз без биопсии печени [15, 20].

К настоящему времени в литературе не так много работ, представляющих долгосрочное наблюдение за пациентами с этой патологией. Существует несколько сообщений о взрослых пациентах с БНГ 0 типа, однако возраст самого старшего из представленных пациентов составил 34 года [8]. Есть основания полагать, что прогноз у пациентов благоприятный [20]. Долгосрочные осложнения, обычно наблюдаемые при других формах накопления гликогена, такие как печеночные аденомы, цирроз печени, дисфункция почек и мышечные нарушения, не были зарегистрированы у подростков или взрослых с БНГ 0 типа, что, возможно, связано с отсутствием длительных наблюдений [1].

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

В настоящем сообщении приводится описание мальчика с генетически верифицированным случаем БНГ 0 типа на фоне случайно диагностированной гипогликемии, длительно наблюдающегося по поводу задержки роста.

Пациент Э. в возрасте 10 лет был госпитализирован в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» (г. Москва) с жалобами на задержку роста и дефицит веса, сниженные темпы роста, низкие показатели глюкозы крови по утрам с запахом ацетона изо рта, слабость, тошноту, избирательный аппетит, частые боли в животе на фоне приема пищи.

Анамнез жизни. Мальчик от 3-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания с ранних сроков, гестоза с 1-й половины беременности. Роды третьи, в срок. Масса при рождении — 2700 г (SDS=-1,2), длина тела — 47 см (SDS=-1,2), оценка по шкале Апгар – 9 баллов. Из родильного дома ребенок выписан на 5-е сутки в удовлетворительном состоянии. На грудном вскармливании до 4-месячного возраста, затем искусственное вскармливание. Нервно-психическое развитие на первом году жизни без особенностей.

Возраст матери на момент рождения ребенка составлял 32 года, отца — 37 лет. Родители мальчика соматиче-

ски здоровы, старшая сестра и брат пациента также здоровы. Родители пациента не являются родственниками.

Анамнез заболевания. Из анамнеза заболевания известно, что родители мальчика отмечают задержку роста и дефицит веса с года. В возрасте 3 лет мальчика стала беспокоить слабость в утреннее время суток, которая сопровождалась повышенным потоотделением, резким запахом ацетона в выдыхаемом воздухе. Кроме того, ребенок стал регулярно отказываться от еды из-за болей в животе вскоре после приема пищи.

Впервые мальчик был направлен к эндокринологу в возрасте 4 лет 4 месяцев с жалобами на низкие показатели глюкозы крови (глюкоза крови — 2,1 ммоль/л и менее), которые были зафиксированы случайно при ухудшении самочувствия после плановой тонзиллэктомии и аденомотомии. В возрасте 6 лет впервые консультирован генетиком, выполнено кариотипирование: 46XY. Назначено обследование с целью исключения целиакии и муковисцидоза: антитела (IgG и IgA к глиадину в норме), потовая проба без отклонений (хлориды пота — 20,9 ммоль/л). В возрасте 7 лет мальчик госпитализирован в детское эндокринологическое отделение с целью уточнения диагноза. В отделении при выполнении гликемического профиля: показатели уровня глюкозы крови в диапазоне 2,9–4,4 ммоль/л, гликированный гемоглобин — 5,7%. Выполнена МРТ головного мозга — данных за органическое поражение головного мозга не выявлено. Мальчик выписан с диагнозом «Перинатальное резидуальное органическое поражение ЦНС, синдром вегето-висцеральных нарушений (ваго-инсулярные пароксизмы)», с рекомендациями о динамическом наблюдении.

В возрасте 8 лет при плановом обследовании выполнено УЗИ органов брюшной полости, выявлены признаки умеренного увеличения размеров правой доли печени и размеров длинника желчного пузыря. В возрасте 8 лет 10 месяцев родители с мальчиком обратились в краевой эндокринологический диспансер, где при обследовании подтверждена лабораторно гипогликемия с кетонурией: глюкоза крови — 2,2 ммоль/л, гликированный гемоглобин — 5,2%, общий анализ мочи: удельный вес — 1,020, анализ на глюкозу и белок отрицательные, ацетон — положительный. В биохимическом анализе крови все показатели в пределах референсных значений. При выполнении гормонального профиля диагностировано снижение уровня инсулина натощак — 0,9 мкЕд/мл (3,0–17,0), снижение уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) — 50,2 нг/мл (55,0–222,0), показатели уровней других гормонов (тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (свТ4), антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), пролактина, кортизола) в пределах референсных значений.

В последующем мальчик неоднократно консультирован генетиком, при обследовании выполнена КТ головного мозга, по результатам которой выявлены: признаки умеренно выраженного расширения ликворных пространств лобных, теменных долей, киста прозрачной перегородки небольших размеров, умеренная асимметрия боковых желудочков мозга. Также выполнялась ТСХ (тонкослойная хроматография крови) – патологии не выявлено. Ребенку было рекомендовано дробное частое питание сложными углеводами, повторная консультация эндокринолога через 3 месяца.

В ходе очередной консультации эндокринолога при обследовании обратили на себя внимание: сохраняющаяся периодическая гипогликемия (глюкоза крови — 3,3 ммоль/л (норма 3,5–5,5 ммоль/л)), наличие кетонов в моче, сниженные показатели инсулина — 0,47 мкМЕ/мл (2,0–23,0) и С-пептида натощак — 0,44 нг/мл (1,1–4,4). Ребенку был выполнен оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ), выявлено нарушение толерантности к углеводам: глюкоза крови натощак — 2,4 ммоль/л, через 2 ч после нагрузки — 9,0 ммоль/л.

Дифференциально-диагностический поиск при наличии кетотической гипогликемии, учитывая также задержку роста и низкие показатели ИФР-1, включал исключение гипопитуитаризма (дефицита соматотропного гормона (СТГ)) и наследственных заболеваний обмена веществ. Этиологическую диагностику заболевания затрудняло прогрессивное снижение показателей С-пептида и инсулина натощак, а также выявленное нарушение толерантности к глюкозе в ходе глюкозотолерантного теста, что оценивалось как возможная манифестация сахарного диабета.

В этой связи мальчику была рекомендована госпитализация в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» (г. Москва) с целью обследования и уточнения диагноза.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Объективный статус на момент осмотра: общее состояние удовлетворительное. Антропометрические показатели: рост — 122 см (-2,35 SDS), масса тела — 23,4 кг (-2,06 SDS), ИМТ — 15,7 кг/м² (-0,39 SDS). Ребенок правильного телосложения, умеренного питания. Мышечная система развита без особенностей. Кожные покровы смуглой окраски, гиперпигментация на локтях, стопах, в области шеи и линий ладоней. Голова округлой формы.

Зубная формула: скученность зубного ряда. Фенотип синопсиз, низкий рост волос на лбу, сандалевидная щель, плосковальгусная установка стоп.

Сердечные тоны звучные, ритмичные. Систолический шум на верхушке и в V точке. Артериальное давление (АД) — 95/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) — 87 в минуту. При аускультации дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. Живот при пальпации безболезненный. Размеры печени пальпаторно не увеличены. Селезенка не увеличена. Вторичные половые признаки допубертатные (стадия по Таннеру 1), testis в мошонке.

Результаты лабораторно-инструментального исследования

Лабораторное обследование: гликированный гемоглобин — 5,2% (4–6%), общий анализ мочи: гиперстенурия (удельный вес — 1,035), кетоны — 1,5 ммоль/л (0–0,5), глюкоза — отр.

Биохимическое исследование крови: глюкоза крови — 3,51 ммоль/л, креатинин — 44,9 мкмоль/л (63,0—110,0), другие показатели без отклонений.

Гормональное исследование крови (ТТГ, свТ4, кортизол, пролактин, ИФР-1, инсулин): отклонений не выявлено.

С целью исключения дефицита гормона роста (ГР) выполнена СТГ-проба с клофелином (клофелин *per os* 0,133 мг). В результате проведенного стимуляционного теста максимальная секреция ГР на 90-й минуте составила 24,9 нг/мл, что позволило исключить дефицит ГР.

В таблице 1 представлен гликемический профиль пациента в течение пребывания в стационаре. В таблице 2 представлены результаты определения глюкозы и лактата крови натощак и через 90 мин после завтрака.

В стационаре также выполнен ОГТТ с нагрузкой 40 г глюкозы (из расчета 1,75 г на 1 кг массы тела). Результаты ОГТТ продемонстрированы в таблице 3.

Таблица 1. Гликемический профиль пациента в период пребывания в стационаре.

09.00	12.00	14.00	16.00	18.00	21.00	00.00	03.00	06.00
3,8	4,3	7,5	5,8	5,4	5,3	5,8	4,4	3,3
4,4	4,3		7,9	5,5	4,9	6,5	5,5	4,1
3,5	9,9	7,4	13,2	8,2	5,2	4,1	5,2	3,4
3,4	8,0	4,6	7,8	4,7	4,7	5,4	5,2	3,8

Таблица 2. Определение глюкозы и лактата крови.

Показатель	Натощак	Через 90 минут после еды	Норма
Глюкоза крови, ммоль/л	2,7	6,4	3,1–6,1
Лактат крови, ммоль/л	1,47	8,74	0–2,4

Таблица 3. Результаты орального глюкозотолерантного теста.

Время, мин	Глюкоза крови, ммоль/л	Инсулин, мкЕ/мл	Лактат крови, ммоль/л
0	3,02	0,425	
30-я	8,48	36,21	
60-я	10,26	40,01	
90-я	9,72	53,41	
120-я	9,32	66,94	более 16,45

Таблица 4. Гликемический профиль пациента на фоне диетотерапии в стационаре

09.00	12.00	14.00	16.00	18.00	21.00	00.00	03.00	06.00
	4,3	7,3	4,7	5,2	6,3	4,8	4,5	4,4
4,2	5,4	5,4	7,5	3,4	5,8	4,5	5,9	4,4

Рассчитаны индексы инсулинорезистентности: Matsuda — 27,35; Koro — 7,11; HOMA — 0,06.

По результатам выполненного ОГТТ диагностированы следующие отклонения: гипогликемия натощак, гипергликемия на 120-й минуте, что является проявлением нарушения толерантности к глюкозе. Уровень лактата на 120-й минуте пробы составил более 16,45 ммоль/л, что значительно превышает допустимые значения показателя.

УЗИ брюшной полости: эхо-признаки гепатомегалии, деформации желчного пузыря.

Дифференциальная диагностика

Результаты пробы с клофелином, отсутствие лабораторных критериев недостаточности других тропных гормонов аденогипофиза, нормальный уровень ИФР-1 (SDS ИФР-1=–0,7) в совокупности позволили исключить гипопитуитаризм как возможную причину кетотической гипогликемии и задержки физического развития.

По результатам проведенного ОГТТ диагностировано нарушение толерантности к глюкозе (гликемия на 120-й минуте — 9,32 ммоль/л), многократно определялось повышение лактата после нагрузки пищей и глюкозой.

Наличие кетотической гипогликемии, нарастание лактата после нагрузки завтраком, отсутствие гипопитуитаризма, задержка физического развития и умеренная гепатомегалия позволили заподозрить у мальчика БНГ 0 типа.

В ФГБУ «Медико-генетический научный центр» в лаборатории селективного скрининга выполнено генетическое исследование. В образце ДНК пациента методом массового параллельного секвенирования (прибор Ion S5) проведен анализ 56 ядерных генов, ассоциированных с развитием наследственных форм гипогликемий. В ходе анализа выявлено изменение нуклеотидной последовательности в гене **GYS2: NM_021957: exon 7c. G1015C:p.A339P rs121918421 CM980966** в гомозиготном состоянии.

Ранее описанная миссенс-мутация в 7 экзоне (Ala339 Pro) была представлена зарубежными коллегами, в России описаний данной мутации нет [4].

Таким образом, выполненное молекулярно-генетическое исследование позволило подтвердить предполагаемый диагноз и определить тактику ведения пациента.

ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время доказано, что неотъемлемой частью терапии считается добавление в рацион сырого кукурузного крахмала, в особенности на ночь, что дает положительные результаты, начиная с 6–8-месячного возраста. В связи с тем, что кукурузный крахмал медленно и непрерывно расщепляется панкреатической амилазой, удовлетворительный уровень гликемии сохраняется более длительное время, в среднем около 4 ч. С 2007 г. при диетотерапии БНГ применяется новый вид крахмала

(необработанного модифицированного кукурузного — обозначение «WMHM20»). Использование его в диете в дозе 2,0 г/кг (смешанного с водой) у большинства наблюдаемых пациентов с Ia, Ib и III типами гликогенозов приводило к достижению большей продолжительности нормогликемии и более благоприятному метаболическому контролю (по сравнению с применением традиционного кукурузного крахмала) [1]. Очевидно, что при диетотерапии гликогенозов важно соблюдение лечебного режима питания. В частности, исключение коротких углеводов, а завершающий прием пищи за день должен приходиться на 22.00–23.00 ч.

В отделении ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» ребенок переведен на диетотерапию, исключены простые углеводы, рекомендовано частое дробное питание в течение дня и использование кукурузного крахмала перед сном.

Исход и результаты последующего наблюдения

Результаты гликемического профиля после диетотерапии представлены в таблице 4.

Сравнительный анализ показателей глюкозы крови мальчика до и после введения кукурузного крахмала наглядно демонстрирует нормализацию гликемии, купирование гипогликемий в утреннее время суток (06.00, 09.00).

Осенью того же года мальчик госпитализирован повторно в ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Выполнена эластография печени: общий результат исследования с наибольшей вероятностью соответствует гистологической стадии фиброза F0 (по Metavir). Уровень стеатоза 173 соответствует степени стеатоза S0.

При выписке пациенту даны рекомендации: кормление каждые 3 ч, поздний ужин в 21.00, глюкоза до 15–20 г/сут (добавлять в каши), кукурузный крахмал 15 г — в 22.00, 20 г — в 03.00.

В настоящее время состояние мальчика удовлетворительное, показатели гликемического профиля в течение дня стабильные, однако до 2–3 раз в неделю отмечается гипогликемия натощак, в домашних условиях ацетон в моче отрицательный. Ростовые показатели демонстрируют положительную динамику — SDS роста=–2,11.

ОБСУЖДЕНИЕ

БНГ 0 типа является редкой патологией, которая сложно поддается дифференциальной диагностике. Вместе с тем возможно предположить, что при улучшении диагностики будет увеличиваться и количество наблюдаемых пациентов. Клинические проявления мягкие, но длительное отсутствие правильной диеты может приводить к ряду осложнений, в частности, к нарушению функции печени и задержке роста.

Специфического лечения БНГ 0 типа до настоящего времени не разработано. Основным видом терапии

является режим питания, направленный на предупреждение гипогликемии, метаболического ацидоза, кетоза, гиперлипидемии, а также на коррекцию нарушений функционального состояния гепатобилиарной системы.

Для достижения этой цели пациентам рекомендуют диету с высоким содержанием белка и сложных углеводов с низким гликемическим индексом. В свою очередь, также уменьшается зависимость от окисления жирных кислот, что снижает синтез кетонов. Купирование гиперкетонемии предотвращает системный ацидоз, но также усиливает глюконеогенез, поскольку из скелетных мышц может высвобождаться больше аланина [21]. У маленьких детей гипогликемия может возникать на фоне диеты с высоким содержанием белка, а сырой кукурузный крахмал (1–1,5 г/кг), вводимый перед сном и каждые 6 ч во время инфекционных заболеваний, предотвращает утреннюю гипогликемию и кетоз. Дневная гипогликемия обычно не выражена, и прием пищи каждые 2–4 ч обычно предотвращает гипогликемию. У детей, которые особенно активны, доза кукурузного крахмала утром или за 1 ч до напряженной длительной физической активности может улучшить выносливость. Простые углеводы должны быть ограничены, так как они могут увеличить концентрацию лактата в крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай БНГ 0 типа представляет интерес не только в структуре синдрома гипогли-

кемии, но также при обследовании детей с задержкой роста, и, очевидно, требует включения в дифференциально-диагностический поиск синдрома низкорослости.

БНГ 0 типа не предусматривает медикаментозной коррекции, поскольку к настоящему времени она не разработана. Однако строгое выполнение рекомендаций в отношении режима питания ребенка и ежедневное использование кукурузного крахмала позволяют купировать гипогликемию, гиперкетонемию, гиперлактатемию, что, в свою очередь, улучшает физическое развитие детей, показатели минеральной плотности костной ткани, способствуя благоприятному прогнозу и повышению качества жизни пациентов с этим заболеванием.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Рукопись подготовлена на личные средства авторов.

Согласие пациента. Официальный представитель добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Проблемы эндокринологии».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Благодарности. Предоставляется возможность выразить слова благодарности тем, чей вклад в написание рукописи был недостаточен для признания их соавторами, но вместе с тем считается авторами значимым (консультации, техническая помощь, переводы и пр.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Kanungo S, Wells K, Tribett T, et al. Glycogen metabolism and glycogen storage disorders. *Ann Transl Med.* 2018 Dec;6(24):474. doi: 10.21037/atm.2018.10.59
- Ellingwood SS, Cheng A. Biochemical and clinical aspects of glycogen storage diseases. *J Endocrinol.* 2018;238(3):R131–R141. doi: 10.1530/JOE-18-0120
- Gitzelmann R, Spycher MA, Feil G, et al. Liver glycogen synthase deficiency: a rarely diagnosed entity. *Eur. J. Pediatr.* 1996;155:561–567. doi: 10.1007/bf01957905
- Orho M, Bosshard NU, Buist NR, et al. Mutations in the liver glycogen synthase gene in children with hypoglycemia due to glycogen storage disease type 0. *J Clin Invest.* 1998;102:507–515. doi: 10.1172/jci2890
- Lewis GM, Spencer-Peet J, Stewart KM. Infantile hypoglycaemia due to inherited deficiency of glycogen synthetase in liver. *Arch. Dis. Child.* 1963;38:40–48. doi: 10.1136/adc.38.197.40
- Aynsley-Green A, Williamson DH, Gitzelmann R. Hepatic glycogen synthetase deficiency. Definition of syndrome from metabolic and enzyme studies on a 9-year-old girl. *Arch. Dis. Child.* 1977;52:573–579. doi: 10.1136/adc.52.7.573
- Nessa A, Kumaran A, Kirk R, et al. Mutational analysis of the GYS2 gene in patients diagnosed with ketotic hypoglycaemia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25:963–967. doi: 10.1515/jpem-2012-0165
- Laberge AM, Mitchell GA, van de Werve G, et al. Long-term follow-up of a new case of liver glycogen synthase deficiency. *Am J Med Genet A.* 2003;120A:19–22. doi: 10.1002/ajmg.a.20110
- Roach PJ, Depaoli-roach AA, Hurley TD, et al. Glycogen and its metabolism: some new developments and old themes. *Biochem J.* 2012;441:763–787. doi: 10.1042/bj20111416
- Wolfsdorf JL, Weinstein DA. Glycogen storage diseases. *Rev Endocr Metab Disord.* 2003;4:95–102. doi: 10.1023/a:1021831621210
- Rutledge SL, Atchison J, Bosshard NU, et al. Case report: liver glycogen synthase deficiency – a cause of ketotic hypoglycemia. *Pediatrics.* 2001;108:495–497. doi: 10.1542/peds.108.2.495
- Cameron JM, Levandovsky V, MacKay N, et al. Identification of a novel mutation in GYS1 (muscle-specific glycogen synthase) resulting in sudden cardiac death, that is diagnosable from skin fibroblasts. *Mol Genet Metab.* 2009;98:378–382. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.07.012
- Sukigara S, Liang WC, Komaki H, et al. Muscle glycogen storage disease 0 presenting recurrent syncope with weakness and myalgia. *Neuromuscul Disord.* 2012;22:162–165. doi: 10.1016/j.nmd.2011.08.008
- Szymańska E, Rokicki D, Wątrobinska U, et al. Pediatric patient with hyperketotic hypoglycemia diagnosed with glycogen synthase deficiency due to the novel homozygous mutation in GYS2. *Mol Genet Metab Rep.* 2015;4:83–86. doi: 10.1016/j.ymgmr.2015.07.003
- Hacıhamdioğlu B, Özgürhan G, Çaran B, et al. Glycogen storage disease type 0 due to a novel frameshift mutation in glycogen synthase 2 (GYS2) gene in a child presenting with fasting hypoglycemia and postprandial hyperglycemia. *Turkish Journal of Pediatrics.* 2018;60:581–583. doi: 10.24953/turkjped.2018.05.018
- Soggia AP, Correa-Giannelli ML, Fortes MA, et al. A novel mutation in the glycogen synthase 2 gene in a child with glycogen storage disease type 0. *BMC Med Genet.* 2010;11(1). doi: 10.1186/1471-2350-11-3
- Weinstein DA, Correia CE, Saunders AC, et al. Hepatic glycogen synthase deficiency: an infrequently recognized cause of ketotic hypoglycemia. *Mol Genet Metab.* 2006;87(4):284–288. doi: 10.1016/j.ymgme.2005.10.006
- Kasapkar ÇS, Aycan Z, Açoğlu E, et al. The variable clinical phenotype of three patients with hepatic glycogen synthase deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30(4):459–62. doi: 10.1515/jpem-2016-0317
- Spiegel R, Mahamid J, Orho-Melander M, et al. The variable clinical phenotype of liver glycogen synthase deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20:1339–1342. doi: 10.1515/jpem.2007.20.12.1339
- Bachrach BE, Weinstein DA, Orho-Melander M, et al. Glycogen synthase deficiency (glycogen storage disease type 0) presenting with hyperglycemia and glucosuria: report of three new mutations. *J Pediatr.* 2002 Jun;140(6):781–783. doi: 10.1067/mpd.2002.124317
- Brown LM, Corrado MM, van der Ende RM, et al. Evaluation of glycogen storage disease as a cause of ketotic hypoglycemia in children. *J Inher Metab Dis.* 2015;38:489–493. doi: 10.1007/s10545-014-9744-1

Рукопись получена: 16.09.2020. Одобрена к публикации: 04.10.2020. Опубликовано online: 01.11.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Атанесян Роза Артуровна**, к.м.н. [**Rosa A. Atanesyan**, MD, PhD]; адрес: Россия, 355017, Ставрополь, ул. Мира, д. 310 [address: 310 Mira street, 355017 Stavropol, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5811-0024>; eLibrarySPIN: 8508-1027; e-mail: rozaatanesyan@rambler.ru

Воронцова Мария Владимировна, к.м.н. [Maria V. Vorontsova, MD, PhD]; ORCID: 0000-0002-9124-294X; eLibrarySPIN-код: 4168-6851, e-mail: maria.v.vorontsova@mail.ru

Вдовина Татьяна Михайловна, к.м.н. [Tatyana M. Vdovina, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0355-3116>; eLibrarySPIN: 2345-2185; e-mail: vdovina.71.71@mail.ru

Климов Леонид Яковлевич, к.м.н., доцент [Leonid Y. Klimov, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7248-1614>; eLibrarySPIN: 5396-7746; e-mail: klimov_leo@mail.ru

Андреева Елена Ивановна, к.м.н., доцент [Elena I. Andreeva, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0034-8616>; eLibrarySPIN: 4891-8156; e-mail: eandreeva-doctor@yandex.ru

Санеева Галина Александровна, к.м.н., доцент [Galina A. Saneeva, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0489-254X>; eLibrarySPIN: 6229-7352; e-mail: sun-stav@yandex.ru

Аракелян Рафаэл Исаакович [Rafael I. Arakelyan]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5680-1999>; eLibrarySPIN: 4145-2184; e-mail: r.arakelyan20@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ

Атанесян Р.А., Воронцова М.В., Климов Л.Я., Вдовина Т.М., Андреева Е.И., Санеева Г.А., Аракелян Р.И. Случай диагностики редкой формы гликогеновой болезни // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т.66. — №5. — С. 79–85. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12668>

FOR CITATION

Atanesyan RA, Vorontsova MV, Vdovina TM, Klimov LY, Andreeva EI, Saneeva GA, Arakelyan RI. Case of diagnostics of a rare form of glycogen disease. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(5):79–85. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12668>