

БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.153.455-008.64-053.2-074

Кондрахина И.И.¹, Сурков А.Н.¹, Намазова-Баранова Л.С.^{1,2,3}, Батырова А.С.¹, Сновская М.А.¹,
Кожевникова О.В.¹, Потапов А.С.^{1,2}**ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИСТЕМЫ НЕПРЕРЫВНОГО МОНИТОРИНГА СОДЕРЖАНИЯ ГЛЮКОЗЫ У ДЕТЕЙ С ГЛИКОГЕНОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ**¹ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, г. Москва; ²ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва; ³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва

На основании обследования 23 детей, страдающих гликогеновой болезнью (ГБ), с помощью системы непрерывного мониторинга содержания глюкозы, примененного в течение 72 ч, выявлена гипогликемия у 19 (82,6%), из них у 7 (30,4 %) уровень глюкозы опускался ниже определяемого диапазона (< 2,2 ммоль/л). У пациентов, не соблюдающих рекомендации, выраженность гипогликемии была значимо выше, чем у детей, соблюдавших диету и рекомендации врача; у первичных пациентов по сравнению с повторными частота и длительность гипогликемии и активность АСТ в сыворотке крови также достоверно выше. Независимо от этого чем чаще развивалась гипогликемия, тем более выраженной была гипогликемия. Таким образом, непрерывный мониторинг содержания глюкозы в межклеточной жидкости является эффективным инструментом для определения степени компенсации углеводного обмена у пациентов с ГБ. Суточный непрерывный мониторинг уровня глюкозы позволяет дать наиболее полную картину колебаний гликемии в течение суток и на основании полученных данных сформировать оптимальный алгоритм диетотерапии.

Ключевые слова: система непрерывного мониторинга содержания глюкозы; гликогеновая болезнь; гипогликемия; диагностика; дети.

Kondrakhina I.I.¹, Surkov A.N.¹, Namazova-Baranova L.S.^{1,2,3}, Batirova A.S.¹, Snovskaia M.A.¹, Kojevnikova O.V.¹,
Potapov A.S.^{1,2}

THE EXPERIENCE OF APPLYING SYSTEM OF CONTINUOUS MONITORING OF CONTENT OF GLUCOSE IN CHILDREN WITH GLYCOGEN DISEASE

¹The research center of children health, Moscow, Russia; ²The I.M. Sechenov first Moscow medical university of Minzdrav of Russia, 119992, Moscow, Russia; ³The N.I. Pirogov Russian national research medical university Minzdrav of Russia, 117997 Moscow, Russia

The sampling included 23 children with glycogen disease. All patients were examined using system of continuous monitoring of content of glucose applied during 72 hours. It was established that hypoglycemia was detected in 19 (82.6%) children. At that, in 7 (30.4%) children the level of glucose was below detected range (<2.2 mmol/l). In patients ignoring proposed recommendations (lack of compliance) expression of hypoglycemia was reliably higher than in children being on a diet and following recommendations of physician. In primary patients as compared with secondary patients rate and duration of hypoglycemia in blood serum activity of aspartate aminotransferase also was reliably higher. Independently of all that, the more frequently hypoglycemia developed the more expressed hypoglycemia was. Therefore, continuous monitoring of content of glucose in intercellular fluid is an effective instrument for detecting degree of compensation of carbohydrate metabolism in patients with glycogen disease. The day continuous monitoring of level of glucose permits to provide the most complete picture of fluctuations of glycaemia during a day. The obtained data can be used as a basis for composing an optimal algorithm of diet therapy.

Key words: system of continuous monitoring; content of glucose; glycogen disease; hypoglycemia; diagnostic; children

Введение. Гликогеновая болезнь (ГБ) – общее название наследственных болезней углеводного обмена, обусловленных недостаточностью или дефектами ферментов, участвующих в синтезе и расщеплении гликогена [1]. Среди них для нашего исследования интерес представляли Ia, Ib, III, VI и IX типы ГБ, течение которых сопровождается развитием гипогликемических состояний.

Общими клиническими симптомами этих типов ГБ

являются дебют болезни в грудном или раннем детском возрасте, гипогликемия, проявляющаяся рвотой, судорогами, потерей сознания, резкой потливостью и слабостью, гепатомегалия разной степени выраженности, аномальное распределение подкожного жира и замедление роста [1, 2].

Разделение на типы ГБ осуществлено в соответствии с выявленным ферментным дефектом (табл. 1), а также на основе клинических и биохимических данных. Так, для ГБ I типа, помимо значительной гепатомегалии и гипогликемии, характерны лактатацидоз, гиперлипидемия и гиперурикемия. Пациенты с этим типом ГБ, имеющие высокую концентрацию лактата, липидов и мочевой кислоты в крови и не получающие необходимого лечения, подвергаются повышенному риску нефропатии.

Для корреспонденции:

Кондрахина Ирина Ивановна, врач клин. лаб. диагностики
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1
E-mail: matakovax@mail.ru

Таблица 1

Клинико-биохимическая характеристика печеночных форм ГБ

Тип	Неактивный фермент	Тип наследования	Органы и ткани, в которых найден дефект фермента	Структура гликогена и содержание
I (болезнь Гирке)	Подтип Ia – глюкозо-6-фосфатаза	Аутосомно-рецессивный	Печень, почки, слизистая тонкой кишки	Нормальная; повышенное
	Подтип Ib – глюкозо-6-фосфатаза-транслоказа	То же	То же	То же
III (болезнь Форбса–Кори)	Амилло-1,6-глюкозидаза и/или 4- α -D-глюканотрансферазы	" "	Печень, мышцы, лейкоциты, эритроциты, фибробласты	Короткие боковые цепи; повышенное
VI (болезнь Херса)	Фосфорилаза печени	" "	Печень, эритроциты, лейкоциты	Нормальная; повышенное
IX (болезнь Хага)	Подтип IXa – α -субъединицы киназы фосфорилазы; подтип IXb – β -субъединицы печеночной/мышечной киназы фосфорилазы	Сцепленное с полом	Печень, эритроциты, лейкоциты, фибробласты	То же
		Аутосомно-рецессивный	Печень, мышцы, эритроциты, лейкоциты	" "

А у больных с Ib типом имеет место еще и значительная нейтропения, вследствие которой высока предрасположенность к рецидивирующим инфекциям (афтозный стоматит, фурункулез, парапроктит) [1–5].

ГБ III типа может быть неотличима от ГБ I типа в младенчестве и раннем детстве. При III типе имеют место гипогликемия и миопатия разной степени выраженности из-за отличий в степени дефицита фермента у конкретного больного. Гепатомегалия и гиперлипидемия также характерны, но концентрация лактата и мочевой кислоты в крови, как правило, в пределах нормы. Выраженность симптомов уменьшается с возрастом и часто исчезает в пубертатном периоде [1–3, 6].

ГБ VI и IX типов вызвана генетическими дефектами фосфорилазной системы печени, чаще всего эти типы могут быть различимы только на основании результатов ДНК-исследований. Клинически данные формы заболевания идентичны. Пациенты с этими типами ГБ редко имеют симптомы гипогликемии, но длительное голодание или физическая нагрузка могут провоцировать падение уровня глюкозы крови и сопровождаться гипогликемическими эпизодами. Концентрация лактата и мочевой кислоты в крови обычно в пределах нормы, но могут наблюдаться гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия, повышение уровня печеночных ферментов. Данные типы ГБ протекают более благоприятно и имеют хороший прогноз. Клинические и биохимические отклонения постепенно исчезают с возрастом [1–3, 7].

Специфического лечения ГБ до настоящего времени не разработано. Основной задачей терапии является поддержание постоянной нормогликемии с целью купирования или уменьшения выраженности метаболических нарушений. Для этого применяют специфическую диетотерапию, включающую прием сырого кукурузного крахмала (СКК) и/или глюкозы [1].

Регулярная оценка эффективности диетотерапии и биохимических показателей необходима для оптимизации лечения и как следствие предотвращения или уменьшения осложнений основного заболевания, что значительно улучшает качество жизни и прогноз у пациентов с ГБ.

Редких однократных исследований уровня глюкозы часто бывает недостаточно для адекватной оценки истинного состояния пациента, в связи с чем весьма актуальным является метод определения гликемии с помощью системы непрерывного мониторинга уров-

ня глюкозы (СНМУГ). Использование этой системы в клинической практике широко распространено с конца 1990-х годов и весьма успешно применяется для контроля гликемии при сахарном диабете, о чем свидетельствуют многочисленные отечественные и зарубежные публикации [8–10].

Применение СНМУГ у пациентов с ГБ отражено лишь в нескольких зарубежных публикациях [6, 11–13]. Данных по использованию данного метода у детей с ГБ в доступной отечественной литературе мы не обнаружили.

В связи с этим целью нашего исследования стали оценка эффективности СНМУГ для выявления гипогликемии и особенностей гликемического профиля у детей с ГБ Ia, Ib, III, VI и IX типов, а также анализ взаимосвязи показателей обмена веществ и приверженности к лечению.

Материалы и методы. С сентября 2012 г. по ноябрь 2013 г. обследованы 23 ребенка (17 мальчиков и 6 девочек) в возрасте от 10 мес до 17,8 года (средний возраст $7,3 \pm 4,6$ года) с печеночными формами ГБ после получения информированного согласия родителей. В зависимости от типа заболевания пациентов распределили на три группы (табл. 2). Диета детей включала частые приемы пищи и перекусы в течение дня, а также приемы СКК и/или глюкозы в дозах, ранее рекомендованных лечащим врачом в зависимости от тяжести состояния и типа ГБ.

Гликемический профиль определяли с помощью СНМУГ (Guardian REAL-Time, Medtronic MiniMed, США) [14, 15]. СНМУГ включает одноразовый подкожный сенсор глюкозы, имеющий беспроводное подключение к монитору размером с пейджер (рис. 1, 2). Принцип работы прибора основан на широко используемом в биохимических лабораториях глюкозооксидазном методе. СНМУГ измеряет содержание глюкозы каждые 10 с в интерстициальной жидкости в диапазоне 40–400 мг/дл

Таблица 2

Распределение пациентов с ГБ по группам

Группа больных	Тип ГБ
1-я (n = 11)	Ia и Ib
2-я (n = 6)	III
3-я (n = 6)	VI/IX



Рис. 1. СНМУГ (Guardian REAL-Time, Medtronic MiniMed, США).

(2,2–22,2 ммоль/л), сохраняет средние значения каждые 5 мин, в общей сложности 288 измерений в день [15, 16]. В меню пейджера имеется опция установки сигнала тревоги, который воспроизводится при показаниях сенсора, выходящих за пределы целевых значений. СНМУГ калибруется с помощью измерения содержания глюкозы в капиллярной крови.

После проведения исследования полученные данные загружали в персональный компьютер и обрабатывали с помощью специальной программы [15]. Результаты измерений могут быть представлены в виде как цифровых данных, так и графиков, на которых отмечены колебания уровня гликемии за время исследования.

Записи профилей сделаны в течение 72 ч. Содержание глюкозы в капиллярной крови измеряли несколько раз в течение этого времени сами дети или их родители с помощью глюкометра OneTouch Select. При проведении исследования также велся подробный дневник с указанием времени приемов пищи, СКК и/или глюкозы, сна и физической активности.

Биохимические показатели венозной крови у пациентов (содержание глюкозы натощак, АЛТ, АСТ, лактатдегидрогеназы – ЛДГ, лактата, мочевой кислоты, холестерина, триглицеридов – ТГ) измеряли с помощью прибора UniCel DxС 800 Synchron (Beckman Coulter).

Концентрацию глюкозы 3,3 ммоль/л выбрали в качестве гипогликемического порога (ВОЗ, 1999). Звуковой сигнал, воспроизводимый при значениях глюкозы ниже допустимого порога, не устанавливали, т.е. пациентов и их родителей не информировали о наличии гипогликемии во избежание искажения достоверности информации о повседневном режиме питания пациента и приверженности к лечению.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью Microsoft Excel и программного пакета Statistica 6.0. Полученные данные представлены в таблицах в виде медианы и интерквартильного отрезка. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Анализ связи (корреляции) двух количественных признаков осуществляли непараметрическим методом ранговой корреляции по Спирмену.

Результаты и обсуждение. Суточные колебания уровня глюкозы варьировали в каждой из трех групп пациентов (см. табл. 2). Важно отметить, что уровень глюкозы в венозной крови натощак, измеренный однократно при поступлении пациентов в стационар, был ниже 3,3 ммоль/л лишь у 6 (26,1%) из 23 детей. В то же время



Рис. 2. Установка подкожного сенсора.

по данным 72-часовой СНМУГ гипогликемия наблюдалась у 19 (82,6 %) из 23 детей, из них у 7 (30,4%) уровень глюкозы опускался ниже детектируемого диапазона ($< 2,2$ ммоль/л), причем ни пациентам, ни их родителям не было известно о большинстве таких эпизодов, поскольку они приходились на ночное время суток.

Только у 3 (27,3%) детей из 1-й группы (пациенты с ГБ Ia и Ib подтипов) гипогликемии не отметили. У остальных 8 (72,7%) в течение суток наблюдали эпизоды гипогликемии, а их процент варьировал от 0,5 до 10 от 72-часового периода исследования. У 7 (63,6%) детей из 11 гипогликемические эпизоды зарегистрировали в ночное время суток, а у 5 (45,5%) их количество преобладало над дневными. Также важно отметить, что у 4 (36,4%) пациентов этой группы уровень глюкозы опускался ниже детектируемых значений ($< 2,2$ ммоль/л).

В данной группе только 6 (54,5%) детей из 11 следовали установленной диете. Падения уровня глюкозы ниже целевых значений связаны с отсутствием в рационе систематического приема СКК и произвольным снижением его дозировки без учета характера пищевого рациона, недостаточным количеством СКК при ночном приеме или полным игнорированием ночных приемов.

У всех (100%) пациентов 2-й группы (дети с ГБ III типа) наблюдали эпизоды гипогликемии (от 0,2 до 5,5% от времени 72-часового исследования). Максимальный процент гипогликемии и минимальный уровень глюкозы (ниже 2,2 ммоль/л) зарегистрировали у пациента 5,7 года, впервые поступившего в Научный центр здоровья детей (НЦЗД) РАМН и наблюдавшегося ранее по месту жительства с другим диагнозом. Интересно, что, согласно данным, полученным из дневников, все (100%) пациенты 2-й группы придерживались установленной диеты.

У 4 (66,7%) из 6 пациентов 3-й группы (дети с ГБ VI/IX типов) зарегистрировали гипогликемию (от 2,9 до 13,6 % от времени 72-часового профиля). Среди них было 2 (33,3%) детей (впервые поступивших в НЦЗД РАМН и ранее не обследованных по поводу данного заболевания), у которых уровень гликемии опускался ниже 2,2 ммоль/л в связи с неправильным балансом питательных веществ в рационе, недостаточной кратностью приема пищи и, возможно, необходимостью в разовом приеме СКК перед сном. При этом лишь 2 (33,3%) из 6 детей придержива-

Таблица 3

Лабораторная характеристика пациентов с ГБ в зависимости от комплаентности к лечению ($n = 23$)

Показатель	Подгруппа пациентов	
	1-я (некомплаентные; $n = 9$)	2-я (комплаентные; $n = 14$)
Возраст, годы	5,7 (3,6; 10,5)	7,6 (2,9; 10,8)
% гипогликемий	5,2 (2,9; 9,8)	0,8 (0,1; 5,2)
	$p_{1-2} = 0,043$	
Минимальная гипогликемия, ммоль/л	2,2 (2,2; 2,7)	3,1 (2,7; 3,2)
	$p_{1-2} = 0,02$	
Глюкоза натощак, ммоль/л	3,9 (3,1; 4,0)	3,4 (3,3; 4,8)
АЛТ, МЕ/л	100,0 (46,0; 260,0)	142,0 (23,0; 289,0)
АСТ, МЕ/л	195,0 (58,0; 296,0)	182,0 (71,0; 370,0)
Лактат, ммоль/л	3,2 (2,4; 7,3)	2,4 (1,7; 5,2)
Холестерин, ммоль/л	5,0 (3,9; 5,8)	4,4 (4,1; 5,4)
ТГ, ммоль/л	5,5 (1,7; 6,2)	1,9 (1,2; 4,3)
ЛДГ, ед/л	236,0 (169,0; 267,0)	294,0 (161,0; 352,0)
Мочевая кислота, мкмоль/л	306,0 (229,0; 465,0)	270,0 (239,0; 357,0)

Примечание. Здесь и в табл. 4, 6: в скобках – медиана и интерквартильный размах.

лись установленной диеты. Такая низкая комплаентность к лечению могла быть связана с тем, что при первичной госпитализации в НЦЗД РАМН (таких первичных пациентов было 3 из 6 детей 3-й группы) родители еще не осознавали всю серьезность выявленной патологии ввиду минимальных клинических проявлений болезни у ребенка, что характерно при ГБ VI/IX типов.

Для более тщательного изучения влияния приверженности к диетотерапии на значения биохимических показателей крови и результаты 72-часового мониторинга уровня глюкозы детей разделили на две подгруппы: 1-я – комплаентные пациенты ($n = 14$); 2-я – некомплаентные ($n = 9$). Такое разделение основывалось на данных дневников по приему пищи и мнению лечащего врача (табл. 3).

Как уже описывалось выше, с помощью представленных дневников выявляли имеющиеся проблемы комплаентности к лечению, среди которых имели место недостаточная частота приемов пищи и количество потребляемых углеводов, пренебрежение ночными кормлениями, недостаточная кратность приема СКК и/или глюкозы, необоснованное уменьшение их дозы при разовом приеме, а также игнорирование приема СКК в ночное время. Все это приводило к неэффективному поддержанию гликемического профиля в целевых пределах в течение суток, а особенно ночью.

По данным табл. 3, процент гипогликемии в течение 72-часового мониторинга содержания глюкозы был достоверно выше у некомплаентных пациентов, чем у комплаентных ($p = 0,044$), а минимальный уровень глюкозы – достоверно ниже ($p = 0,02$). Таким образом, у пациентов, некомплаентных к лечению, доля гипогликемий, а также их выраженность были значимо выше, чем у детей, соблюдавших диету и рекомендации врача (рис. 3, 4).

Результаты ретроспективного изучения данных биохимических анализов крови показали, что среди 23 пациентов с ГБ у 18 (78,3%) превышали норму уровень печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ); также у 18 (78,3%) – содержание мочевой кислоты, у 15 (65,2%) – ТГ, у 13 (56,5%) – лактатдегидрогеназы (ЛДГ), у 14 (60,9%) – лактата, у 8 (34,8%) – холестерина.

При более подробном анализе результатов (табл. 4, рис. 5) выявили, что уровень лактата в сыворотке крови был достоверно выше в 1-й группе, чем во 2-й и 3-й ($p = 0,005$ и $p = 0,006$ соответственно). Различий между 2-й и 3-й группами по данному показателю не отметили. Концентрация ТГ в сыворотке (см. табл. 4, рис. 6) также была достоверно выше в 1-й группе, чем во 2-й и 3-й ($p = 0,044$ и $p = 0,005$ соответственно). Во 2-й и 3-й группах

этот показатель не различался. Также зафиксировали достоверное повышение уровня ЛДГ в сыворотке крови (см. табл. 4, рис. 7) во 2-й группе по сравнению с таковым в 1-й ($p = 0,027$) и 3-й ($p = 0,006$) группах.

Особый интерес для исследования представляли 7 (30,4%) пациентов, первично поступивших в НЦЗД РАМН с подозрением на ГБ (табл. 5). У всех детей в ночное время суток наблюдали гипогликемию, процент которой от времени мониторинга составил от 0,5 до 13,6. Причем у 4 (57,1%) из 7 пациентов уровень глюкозы опускался ниже 2,2 ммоль/л. Такое снижение уровня глюкозы связано с отсутствием в рационе СКК, принимаемого перед сном. Исключением стал первичный пациент (10 мес) с ГБ Ib типа с наименьшим процентом гипогликемии (0,5), находившийся на смешанном вскармливании и на момент исследования получавший кукурузный кисель в ночное время суток.

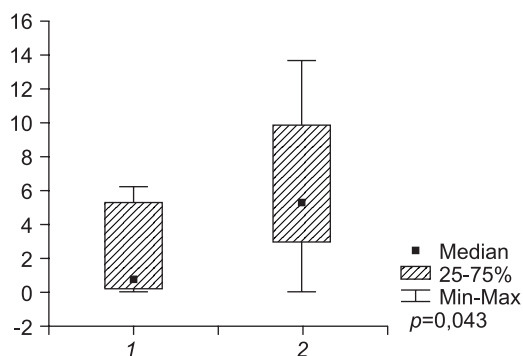


Рис. 3. Распространенность гипогликемии (в %) у комплаентных (1) и некомплаентных (2) пациентов с ГБ.

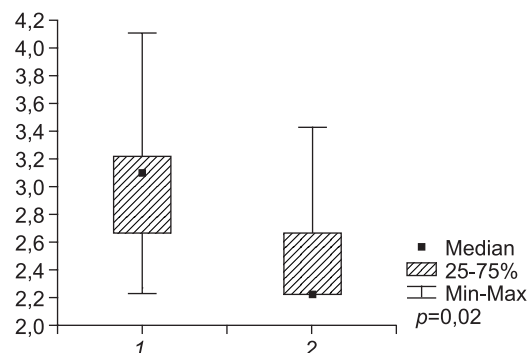


Рис. 4. Минимальный уровень гликемии (в ммоль/л) у комплаентных (1) и некомплаентных (2) пациентов с ГБ.

Лабораторная характеристика пациентов в зависимости от типа ГБ (n=23)

Показатель	Группы пациентов			Всего
	1-я (n = 11)	2-я (n = 6)	3-я (n = 6)	
Возраст, годы	10,0 (1,2; 11,9)	5,9 (5,3; 9,1)	5,6 (3,6; 12,0)	6,0 (3,6; 10,8)
% гипогликемий	5,2 (0,1; 7,4)	1,1 (0,2; 1,5)	3,1 (0,0; 5,2)	1,5 (0,2; 5,5)
Минимальная гипогликемия, ммоль/л	2,8 (2,2; 3,2)	2,9 (2,6; 3,2)	2,5 (2,2; 3,8)	2,8 (2,2; 3,2)
Глюкоза натощак, ммоль/л	3,6 (3,1; 5,0)	3,4 (3,3; 4,3)	3,9 (3,8; 4,1)	3,7 (3,2; 4,5)
АЛТ, МЕ/л	82,0 (46,0; 200,0)	263,0 (235,0; 424,0)	32,5 (17,0; 260,0)	129,0 (42,0; 289,0)
АСТ, МЕ/л	83,0 (58,0; 209,0)	299,0 (182,0; 468,0)	35,0 (33,0; 296,0)	184,5 (58,0; 362,0)
Лактат, ммоль/л	6,3 (4,6; 8,1)	2,0 (1,6; 2,4)	2,3 (1,7; 2,5)	2,7 (1,9; 6,1)
	$p_{1-2} = 0,005$			
	$p_{1-3} = 0,006$			
Холестерин, ммоль/л	4,2 (3,4; 7,0)	5,1 (4,2; 7,9)	4,6 (3,9; 5,4)	4,7 (3,9; 5,8)
ТГ, ммоль/л	5,5 (2,5; 10,4)	1,9 (1,5; 2,2)	1,3 (1,0; 1,7)	2,2 (1,4; 5,6)
	$p_{1-2} = 0,044$			
	$p_{1-3} = 0,005$			
ЛДГ, ед/л	169,0 (148,0; 341,0)	361,0 (297,0; 404,0)	219,5 (168,0; 245,0)	241,5 (161,0; 341,0)
		$p_{1-2} = 0,027$		
		$p_{2-3} = 0,006$		
Мочевая кислота, мкмоль/л	419,0 (204,0; 477,0)	270,0 (252,0; 292,0)	256,0 (229,0; 306,0)	272,0 (229,0; 419,0)

Вполне логично, что при первичной госпитализации почти все профильные биохимические параметры (АЛТ, АСТ, ЛДГ, лактат, ТГ, мочевая кислота) у пациентов превышали норму.

Согласно результатам, представленным в табл. 6 и на рис. 8–10, возраст первичных пациентов был меньше ($p = 0,008$), а процент гипогликемии за время 72-часового мониторинга глюкозы был достоверно больше ($p=0,045$), как и уровень печеночной трансаминазы АСТ ($p = 0,044$).

Таким образом, при корреляционном анализе выявили наличие определенных взаимосвязей показателей СНМУГ с основными лабораторными параметрами оценки степени тяжести детей с ГБ.

Наиболее важными представляются выявленные корреляции между процентом гипогликемии и кратностью обращений пациентов в НЦЗД РАМН, а также комплаентностью. Так, их доля была больше у первичных больных с неverified диагнозом ($r = 0,429; p$

$< 0,05$), а также у некомплаентных ($r = -0,431; p < 0,05$), у которых, кроме того, отметили и более выраженные падения уровня глюкозы ($r = 0,505; p < 0,05$). Независимо от этого чем больше была доля гипогликемий, тем выраженнее была гипогликемия ($r = -0,919; p < 0,01$).

Чем тяжелее тип заболевания, тем наибольший уровень лактата ($r = -0,664; p < 0,01$) и ТГ ($r = -0,673; p < 0,01$), отмечали у этих пациентов, что характеризует степень выраженности вторичных метаболических нарушений.

Уровень АЛТ и АСТ ($r = 0,976; p < 0,01$), а также АЛТ и ЛДГ ($r = 0,808; p < 0,01$), АСТ и ЛДГ ($r = 0,794; p < 0,01$) лактата и ТГ ($r = 0,617; p < 0,01$), холестерина и ТГ ($r = 0,427; p < 0,05$) однонаправленно повышался.

ГБ I, III, VI, IX типов протекает с преимущественным поражением печени. Для заболевания характерны различные дефекты ферментов, участвующие в мета-

Таблица 5

Характеристика первичных пациентов, поступивших в НЦЗД РАМН с подозрением на патологию печени, у которых впоследствии диагностировали ГБ (n = 7)

Возраст, годы	Тип ГБ
2,9	Ia
1	Ia
0,8	Ib
6,1	III
5,7	IV/IX
3,6	IV/IX
3,6	IV/IX

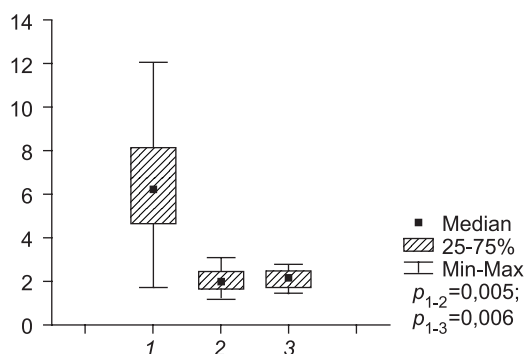


Рис. 5. Содержание (в ммоль/л) лактата в сыворотке крови у детей с разными типами ГБ.

Здесь и на рис. 6, 7: 1 – 1-я группа; 2 – 2-я; 3 – 3-я.

Таблица 6

Лабораторная характеристика первичных и повторных пациентов с ГБ (n=23)

Показатель	Подгруппа пациентов	
	1-я (n = 7)	2-я (n = 16)
Возраст, годы	3,6 (1,0; 5,7)	10,0 (5,6; 12,0)
	$p_{1-2} = 0,008$	
% гипогликемий	5,2 (3,3; 7,4)	1,0 (0,1; 4,1)
	$p_{1-2} = 0,045$	
Минимальная гипогликемия, ммоль/л	2,2 (2,2; 3,0)	2,9 (2,4; 3,3)
Глюкоза натощак, ммоль/л	3,6 (3,3; 4,0)	3,9 (3,1; 4,8)
АЛТ, МЕ/л	289,0 (129,0; 571,0)	82,0 (32,5; 217,5)
АСТ, МЕ/л	362,0 (187,0; 1155,0)	83,0 (35,0; 209,0)
	$p_{1-2} = 0,044$	
Лактат, ммоль/л	2,8 (2,1; 7,3)	2,5 (1,7; 5,2)
Холестерин, ммоль/л	4,2 (3,7; 4,7)	5,1 (4,1; 6,4)
ТГ, ммоль/л	1,7 (1,4; 10,4)	2,2 (1,4; 5,5)
ЛДГ, ед/л	294,0 (245,0; 352,0)	169,0 (153,0; 297,0)
Мочевая кислота, мкмоль/л	229,0 (204,0; 273,0)	306,0 (250,0; 475,0)

болизме гликогена, что приводит к повторным эпизодам гипогликемии. В свою очередь уровень глюкозы крови менее 4 ммоль/л провоцирует высвобождение глюкагона, что при длительном воздействии вызывает вторичные метаболические расстройства, такие как гиперлактатацидемия, гиперлипидемия и гиперурикемия [17].

Данное клиническое исследование было направлено на оценку эффективности применения СНМУГ у детей с печеночной формой ГБ (Ia, Ib, III, VI и IX типы). Полученные нами результаты 72-часового мониторинга содержания глюкозы согласуются с немногочисленными зарубежными данными литературы.

Так, W. Hershkovitz и соавт. [11] исследовали эффективность СНМУГ для выявления гипогликемических эпизодов у 4 пациентов с ГБ Ia типом в возрасте 2,8–15 лет при обязательном ведении дневника приема пищи. Результаты исследования показали, что значения СНМУГ коррелировали с содержанием глюкозы в кро-

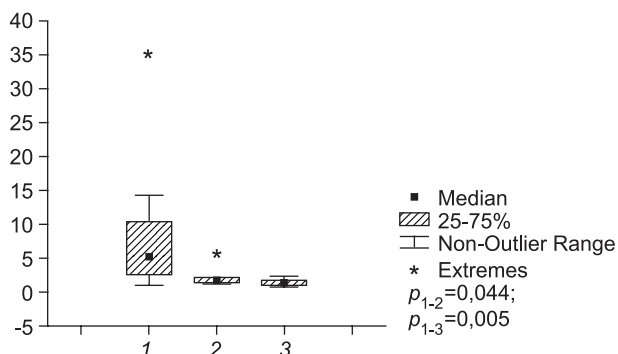


Рис. 6. Содержание ТГ (в ммоль/л) в сыворотке крови у детей с разными типами ГБ.

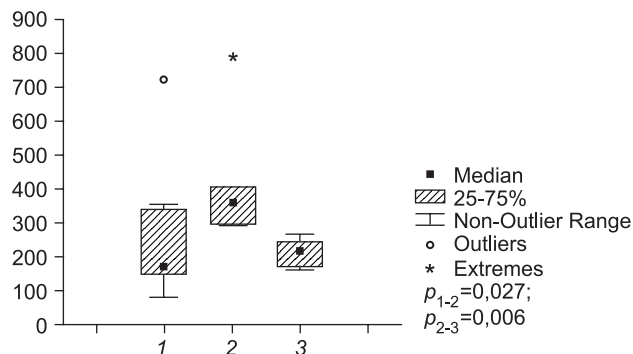


Рис. 7. Содержание ЛДГ (в ед/л) в сыворотке крови у детей с разными типами ГБ.

ви, измеренной с помощью глюкометра, также были зарегистрированы значительные периоды бессимптомной гипогликемии [11]. Это были первые опубликованные данные о применении СНМУГ у пациентов с ГБ. Впоследствии А. Маган и соавт. [12] с помощью СНМУГ (48-часовая) исследовали 6 пациентов с ГБ в возрасте 11–47 лет: 4 с ГБ Ia типа, 1 с ГБ Ib типа и 1 с ГБ III типа. Авторы выявили бессимптомные эпизоды гипогликемии у 4 из 6 пациентов.

Затем F. White и соавт. [18] показали, что использование СНМУГ в сочетании с измерением содержания лактата и/или кетоновых тел и последующей коррекцией лечения приводит к улучшению данных биохимических показателей у пациентов с печеночными формами ГБ. Всего авторы обследовали 26 пациентов в возрасте от 7 мес до

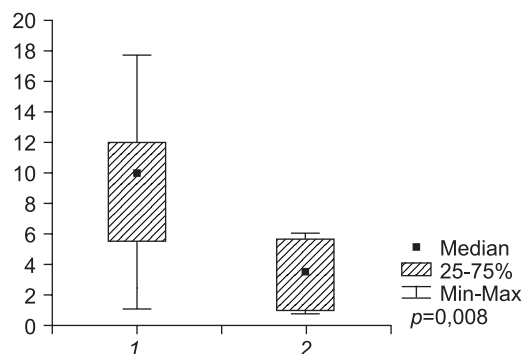


Рис. 8. Распределение повторных (1) и первичных (2) пациентов с ГБ в зависимости от возраста (в годах).

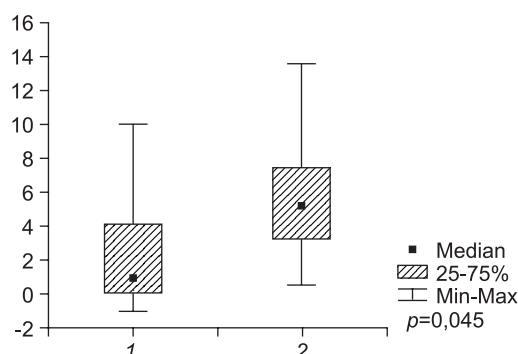


Рис. 9. Распространенность гипогликемий (в %) у повторных (1) и первичных (2) пациентов с ГБ.

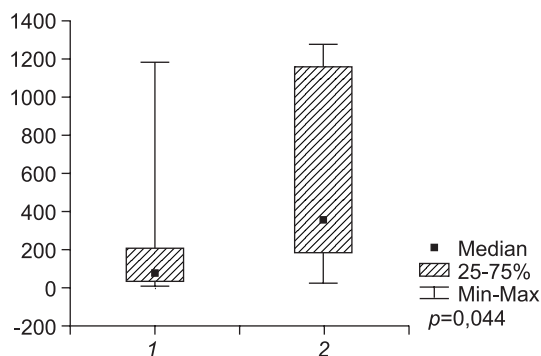


Рис. 10. Содержание АСТ (в МЕ/л) в сыворотке крови у повторных (1) и первичных (2) пациентов с ГБ.

20 лет и провели 55 профилей [18]. Также С. Kasarkara и соавт. [13] изучали 72-часовой гликемический профиль у 16 детей с ГБ I типа (у 15 с ГБ Ia подтипа, у 1 с ГБ Ib подтипа) в возрасте 2–18 лет. Далее непрерывный мониторинг содержания глюкозы повторяли у всех пациентов через 3–6 мес после коррекции лечения. Параллельно измеряли сывороточные параметры (содержание АЛТ, АСТ, лактата, ТГ, холестерина) и газовый состав крови. После повторного проведения мониторинга наблюдалось достоверное уменьшение продолжительности гипогликемии, значительное сокращение размера печени, значимое снижение уровня АЛТ, АСТ и маркеров вторичных нарушений обмена веществ (лактат, ТГ) [13].

По нашим данным 72-часового СНМУГ, гипогликемией страдали 19 из 23 детей с ГБ. При этом у пациентов, некомплаентных к лечению, доля гипогликемии, а также ее выраженность были значимо выше, чем у детей, соблюдавших диету и рекомендации врача; у первичных пациентов по сравнению с повторными доля гипогликемии и сывороточный уровень АСТ были также достоверно выше. Независимо от этого чем больше была доля гипогликемии, тем более выраженной была гипогликемия.

Данные биохимического исследования крови показали, что изначально среди пациентов с ГБ у 78,3% превышали норму сывороточный уровень АЛТ и АСТ, у 78,3% – содержание мочевой кислоты, у 60,9% – лактата, у 65,2% – ТГ, у 56,5% – ЛДГ, у 34,8% – холестерина. При этом выявили, что уровень лактата и ТГ в сыворотке крови был значимо выше в 1-й группе, чем во 2-й и 3-й, также отметили достоверное повышение уровня ЛДГ в сыворотке крови во 2-й группе по сравнению с таковым в 1-й и 3-й группах. Таким образом, тяжесть основного заболевания коррелировала с уровнем маркеров вторичных нарушений обмена веществ.

Учитывая наши результаты и данные предыдущих исследований, мы можем заключить, что СНМУГ в межклеточной жидкости является эффективным инструментом для определения степени компенсации углеводного обмена у пациентов с ГБ [19]. СНМУГ позволяет дать наиболее полную картину колебаний гликемии в течение суток и на основании полученных данных сформировать оптимальный алгоритм диетотерапии.

Как показали зарубежные авторы, результаты повторного мониторинга содержания глюкозы после корректировки диеты продемонстрировали улучшенный

гликемический профиль пациентов и положительную динамику по биохимическим параметрам.

С целью оценки эффективности проводимого нами лечения мы также планируем проведение повторного мониторинга содержания глюкозы у ранее обследованных пациентов с ГБ с помощью СНМУГ.

Выводы. 1. Однократные измерения уровня глюкозы крови у детей с ГБ некорректны для оценки состояния компенсации углеводного обмена.

2. СНМУГ в интерстициальной жидкости является малоинвазивным и информативным методом определения гликемического профиля пациентов с ГБ, позволяющим эффективно выявлять скрытые эпизоды гипогликемии не только в стационаре, но и амбулаторно в условиях повседневной жизни.

3. В результате 72-часового мониторинга содержания глюкозы продемонстрировано, что доля гипогликемии у пациентов с ГБ напрямую коррелировала со степенью ее выраженности, а биохимические показатели (содержание АЛТ, АСТ, ЛДГ, лактата, ТГ, холестерина) при проведении попарного корреляционного анализа имели однонаправленный рост, что подтверждается особенностями патогенеза заболевания.

4. Рассчитанная по данным СНМУГ доля гипогликемии зависела от кратности обращений и приверженности к лечению. Значимое повышение доли гипогликемий зафиксировано у первичных и некомплаентных пациентов с ГБ.

5. Уровень маркеров вторичных нарушений обмена веществ (ТГ, лактат) значимо зависел от тяжести типа основного заболевания.

6. Непрерывный мониторинг содержания глюкозы следует проводить при каждой госпитализации пациентов с ГБ в стационар или амбулаторно (1 раз в 6–12 мес в зависимости от тяжести течения заболевания); первичные пациенты нуждаются в двукратном проведении исследования в течение одной госпитализации для диагностики ГБ, оценки выраженности метаболических нарушений и разработки программы питания, а затем повторно – для оценки эффективности терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Сурков А.Н., Потапов А.С., Баканов М.И., Полякова С.И., Гундобина О.С., Лозоватор А.Л. Гликогеновая болезнь у детей: учебное пособие. М.: ПедиатрЪ; 2012. 127 с.
2. Сурков А.Н. Гликогеновая болезнь у детей: современные представления (часть I). *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 11 (2): 30–42.
3. Атлас редких болезней / Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. М.: ПедиатрЪ, 2013. 304 с.
4. Wolfsdorf J.I., Weinstein D.A. Glycogen storage diseases. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2003; 4 (1): 95–102.
5. Wolfsdorf J.I., Laffel L.M., Crigler J.F., Jr. Metabolic control and renal dysfunction in type I glycogen storage disease. *J. Inherit. Metab. Dis.* 1997; 20 (4): 559–68.
6. Lee P.J., Leonard J.V. The hepatic glycogen storage disease – problems beyond childhood. *J. Inherit. Metab. Dis.* 1995; 18 (4): 462–72.
7. Willems P.J., Gerver W.J., Berger R., Fernandes J. The natural history of liver glycogenosis due to phosphorylase kinase deficiency: A longitudinal study of 41 patients. *Eur. J. Pediatr.* 1990; 149 (4): 268–71.
8. Radermecker R.P., Saint Remy A., Scheen A.J., Bringer J., Renard E. Continuous glucose monitoring reduces both hypoglycaemia and HbA1c in hypoglycaemia-prone type 1 diabetic patients treated with a portable pump. *Diabetes Metab.* 2010; 36 (5): 409–13.
9. Keenan D.B., Cartaya R., Mastrototaro J.J. Accuracy of a new real-time continuous glucose monitoring algorithm. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2010; 4 (1): 111–8.

10. Battelino T., Bolinder J. Clinical use of real-time continuous glucose monitoring. *Curr. Diabetes Rev.* 2008; 4 (3): 218–22.
11. HersHKovitz E., Rachmel A., Ben-Zaken H., Phillip M. Continuous glucose monitoring in children with glycogen storage disease type I. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2001; 24 (8): 863–9.
12. Maran A., Crepaldi C., Avogaro A., Catuogno S., Burlina A., Poscia A., Tiengo A. Continuous glucose monitoring in conditions other than diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2004; 20 (Suppl. 2): S50–5.
13. Kasapkara Ç.S., Cinasal Demir G., Hasanoğlu A., Tümer L. Continuous glucose monitoring in children with glycogen storage disease type I. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2014; 68 (1): 101–5.
14. Bode B.W., Gross T.M., Thornton K.R., Mastrototaro J.J. Continuous glucose monitoring used to adjust diabetes therapy improves glycosylated hemoglobin: a pilot study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1999; 46 (3): 183–90.
15. Mastrototaro J. The MiniMed continuous glucose monitoring system (CGMS). *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 1999; 12 (Suppl. 3): 751–8.
16. Cheyne E.H., Cavan D.A., Kerr D. Performance of a continuous glucose monitoring system during controlled hypoglycaemia in healthy volunteers. *Diabetes Technol. Ther.* 2002; 4 (5): 607–13.
17. Wolfsdorf J.I., Holm I.A., Weinstein D.A. Glycogen storage diseases: phenotypic, genetic, and biochemical characteristics, and therapy. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1999; 28 (4): 801–23.
18. White F.J., Jones S.A. The use of continuous glucose monitoring in the practical management of glycogen storage disorders. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2011; 34 (3): 631–2.
19. Кондрахина И.И., Сурков А.Н., Батырова А.С., Сновская М.А., Кожевникова О.В. Опыт применения системы непрерывного мониторинга глюкозы (СНМГ) для диагностики гипогликемии у детей с гликогеновой болезнью (ГБ). *Сборник материалов XVII конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», Москва, 14–16 февраля 2014 г.*
7. Willems P.J., Gerver W.J., Berger R., Fernandes J. The natural history of liver glycogenosis due to phosphorylase kinase deficiency: A longitudinal study of 41 patients. *Eur. J. Pediatr.* 1990; 149 (4): 268–71.
8. Radermecker R.P., Saint Remy A., Scheen A.J., Bringer J., Renard E. Continuous glucose monitoring reduces both hypoglycaemia and HbA1c in hypoglycaemia-prone type 1 diabetic patients treated with a portable pump. *Diabetes Metab.* 2010; 36 (5): 409–13.
9. Keenan D.B., Cartaya R., Mastrototaro J.J. Accuracy of a new real-time continuous glucose monitoring algorithm. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2010; 4 (1): 111–8.
10. Battelino T., Bolinder J. Clinical use of real-time continuous glucose monitoring. *Curr. Diabetes Rev.* 2008; 4 (3): 218–22.
11. HersHKovitz E., Rachmel A., Ben-Zaken H., Phillip M. Continuous glucose monitoring in children with glycogen storage disease type I. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2001; 24 (8): 863–9.
12. Maran A., Crepaldi C., Avogaro A., Catuogno S., Burlina A., Poscia A., Tiengo A. Continuous glucose monitoring in conditions other than diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2004; 20 (Suppl. 2): S50–5.
13. Kasapkara Ç.S., Cinasal Demir G., Hasanoğlu A., Tümer L. Continuous glucose monitoring in children with glycogen storage disease type I. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2014; 68 (1): 101–5.
14. Bode B.W., Gross T.M., Thornton K.R., Mastrototaro J.J. Continuous glucose monitoring used to adjust diabetes therapy improves glycosylated hemoglobin: a pilot study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1999; 46 (3): 183–90.
15. Mastrototaro J. The MiniMed continuous glucose monitoring system (CGMS). *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 1999; 12 (Suppl. 3): 751–8.
16. Cheyne E.H., Cavan D.A., Kerr D. Performance of a continuous glucose monitoring system during controlled hypoglycaemia in healthy volunteers. *Diabetes Technol. Ther.* 2002; 4 (5): 607–13.
17. Wolfsdorf J.I., Holm I.A., Weinstein D.A. Glycogen storage diseases: phenotypic, genetic, and biochemical characteristics, and therapy. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1999; 28 (4): 801–23.
18. White F.J., Jones S.A. The use of continuous glucose monitoring in the practical management of glycogen storage disorders. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2011; 34 (3): 631–2.
19. Kondrakhina I.I., Surkov A.N., Batyrova A.S., Snovskaya M.A., Kozhevnikova O.V. Experience of application of continuous glucose monitoring system (CGMS) for the diagnosis of hypoglycemia in children with glycogen storage disease (GSD). In: *The collection of materials of the XVII Congress of pediatricians of Russia with international participation “Current problems in Pediatrics” [Sbornik materialov XVII kongressa pediatrov Rossii s mezhdunarodnym uchastiem “Aktual’nye problemy pediatrii”]. Moscow; 2014.* (in Russian)

REFERENCES

Поступила 25.04.14
Received 25.04.14