

Клиническое наблюдение синдрома нарушения гликозилирования Ia типа у пациентки с мутациями в гене *PMM2*

М.Г.Ипатова^{1,2}, М.М.Литвинова^{3,4}, М.Ю.Кулаковская⁴, П.В.Шумилов¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва, Российская Федерация;

²Детская городская клиническая больница им. Н.Ф.Филатова, Москва, Российская Федерация;

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;

⁴Московский клинический научно-практический центр им. А.С.Логина Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

Врожденное нарушение гликозилирования – это генетически и клинически гетерогенная группа нарушений обмена веществ, характеризующаяся нарушением гликозилирования гликопротеинов и гликолипидов и синтеза гликозилфосфатидилинозитола. В статье представлен клинический случай редкого наследственного заболевания – синдрома нарушения гликозилирования Ia типа, обусловленного мутациями с.422G>A (p.Arg141His) и с.357C>A (p.Phe119Leu) в гене *PMM2*. Сегрегационный генетический анализ в семье продемонстрировал, что обнаруженные мутации находятся в компаунд-гетерозиготном состоянии. Анамнез заболевания прослежен до возраста 1 года 8 мес. Клиническими проявлениями заболевания у пациентки были задержка физического и психомоторного развития, гипотония, аномальное распределение подкожной жировой клетчатки, нарушение функции щитовидной железы и печени, коагулопатия. После исключения основных групп наследственных заболеваний обмена пациентке проведено скрининговое исследование с изофокусированием сывороточного трансферрина. В последующем диагноз уточнен молекулярно-генетическим методом (секвенирование по Сэнгеру).

Ключевые слова: врожденное нарушение гликозилирования Ia типа, дефицит фосфоманномутаза 2, ген *PMM2*, гликозилирование, Arg141His, Phe119Leu, генетическая диагностика, дети

Для цитирования: Ипатова М.Г., Литвинова М.М., Кулаковская М.Ю., Шумилов П.В. Клиническое наблюдение синдрома нарушения гликозилирования Ia типа у пациентки с мутациями в гене *PMM2*. Вопросы детской диетологии. 2021; 19(2): 83–91. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-2-83-91

Clinical observation of congenital disorder of glycosylation type Ia in a patient with the *PMM2* gene mutations

M.G.Ipatova^{1,2}, M.M.Litvinova^{3,4}, M.Yu.Kulakovskaya⁴, P.V.Shumilov¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;

²N.F.Filatov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation;

³I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;

⁴Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

Congenital disorder of glycosylation is a genetically and clinically heterogeneous group of metabolic disorders characterized by impaired glycosylation of glycoproteins and glycolipids and glycosylphosphatidylinositol synthesis. The article presents a clinical case of a rare hereditary disease – congenital disorder of glycosylation type Ia caused by mutations с.422G>A (p.Arg141His) and с.357C>A (p.Phe119Leu) in the *PMM2* gene. Family segregation analysis showed that the mutations found were in a compound heterozygous state. The history of the disease in the female patient was analyzed until the age of 1 year 8 months. Clinical signs of the disease included delayed physical and psychomotor development, hypotension, abnormal distribution of subcutaneous fat, impaired function of the thyroid gland and liver, coagulopathy. After excluding the main groups of hereditary metabolic diseases, the patient underwent a screening study with serum transferrin isoelectric focusing. Subsequently, the diagnosis of congenital disorder of glycosylation type Ia was proved by molecular genetic testing using Sanger sequencing.

Для корреспонденции:

Ипатова Мария Георгиевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А.Таболкина Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, руководитель Центра лечения аномалий развития и заболеваний гепатобилиарной системы у детей Детской городской клинической больницы им. Н.Ф.Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (499) 766-7320
E-mail: mariachka1@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0295-4820>

Статья поступила 25.03.2021 г., принята к печати 30.04.2021 г.

© Издательство «Династия», 2021

Тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru, www.phdynasty.ru

For correspondence:

Maria G. Ipatova, MD, PhD, associate professor, V.A.Tabolin department of hospital pediatrics, faculty of pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; head of the center for treatment of developmental anomalies and diseases of hepatobiliary system in children, N.F.Filatov Children's City Clinical Hospital

Address: 1 Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation
Phone: (499) 766-7320
E-mail: mariachka1@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0295-4820>

The article was received 25.03.2021, accepted for publication 30.04.2021

Key words: congenital disorder of glycosylation type Ia, phosphomannomutase 2 deficiency, *PMM2* gene, glycosylation, *Arg141His*, *Phe119Leu*, genetics testing, children

For citation: Ipatova M.G., Litvinova M.M., Kulakovskaya M.Yu., Shumilov P.V. Clinical observation of congenital disorder of glycosylation type Ia in a patient with the *PMM2* gene mutations. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2021; 19(2): 83–91. (In Russian). DOI: 10.20953/1727-5784-2021-2-83-91

Врожденное нарушение гликозилирования (congenital disorders of glycosylation, далее CDG, OMIM 212065) представляет собой генетически и клинически гетерогенную группу болезней, обусловленных дефектами различных ферментов, приводящими к аномальному гликозилированию гликопротеинов, гликолипидов и нарушению синтеза гликозилфосфатидинозитола [1].

Впервые заболевание описано Jaak Jaeken et al. в 1980 г. у двух сестер-близнецов в возрасте 2 лет с задержкой психомоторного развития, изменениями гормонального профиля, повышением арилсульфатазы А в сыворотке крови и повышенной концентрацией белка в ликворе [2]. В 1984 г. J.Jaeken et al. сообщили об аномальном профиле гликозилирования трансферрина у наблюдаемых ими девочек [3]. С этого момента в клиническую практику внедрен основной метод диагностики данного состояния – исследование гликозилирования трансферрина с помощью изоэлектрического фокусирования. В 1995 г. van Schaftingen выявил, что в основе заболевания лежит дефицит фермента фосфоманномутазы-2 [4], а через два года был идентифицирован ген *PMM2*, кодирующий этот фермент [5].

Гликозилирование является одним из типов посттрансляционных модификаций белков, в процессе которого происходит присоединение остатков сахаров к молекулам белков, липидов и других органических молекул. Правильный перенос гликанов имеет большое значение для поддержания нормальной биологической активности белков всего организма. Нарушение гликозилирования клинически проявляется мультисистемным характером поражения, ранней манифестацией клинических проявлений, прогрессирующим течением, внося значительный вклад в этиологическую структуру инвалидности и смертности детей [6]. Точная распространенность этой группы заболеваний неизвестна. По различным оценкам, распространенность в европейской и афроамериканской популяции составляет 1/10 000 [1–4].

Современной медицине известно более 130 врожденных форм нарушений метаболизма, связанных с дефектами N- и O-гликозилирования, что отражает крайне выраженную генетическую гетерогенность причин данной группы заболеваний [7–9]. Согласно предложенной в 2009 г. классификации врожденных нарушений гликозилирования выделяют четыре варианта: дефекты N-гликозилирования белков, дефекты O-гликозилирования белков, множественные N- и O-дефекты гликозилирования, дефекты синтеза гликолипидов и гликозилфосфатидинозитола [7]. Различают два основных типа CDG: I тип включает нарушение синтеза предшественников олигосахаридов и дефекты сборки/переноса молекулы олигосахаридов на процессируемый белок, II тип – нарушения процессинга белков [10]. В целом выделяют около 30 подтипов CDG I типа (таблица) [11]. В таблице представлен спектр наследственных форм нарушения гликозилирования

I типа. Подавляющее большинство форм наследуются аутосомно-рецессивно, однако также описаны и X-сцепленные формы патологии.

Представленная таблица отражает чрезвычайно выраженную генетическую гетерогенность молекулярных причин нарушения гликозилирования.

Врожденное нарушение гликозилирования Ia типа (синоним: синдром Жакена, синдром гликопротеинов с карбогидратной недостаточностью типа Ia) является наиболее изученной формой нарушения гликозилирования. В мире описано около 900 пациентов с синдромом Жакена. Предполагаемая заболеваемость составляет 1:20000 населения [12]. Синдром Жакена характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования и обусловлен мутациями в гене *PMM2*, кодирующем синтез фермента фосфоманномутазы-2 [4].

Фермент фосфоманномутаза-2 функционирует в цитоплазме клетки, где катализирует превращение маннозо-6-фосфата (Man-6-P) в маннозо-1-фосфат (Man-1-P), который является предшественником, необходимым для синтеза маннозы (GDP-Man) и долихол-P-маннозы (Dol-PMan) [13]. Оба донора представляют собой субстраты для маннозилтрансфераз, участвующих в синтезе липидсвязанного олигосахаридов (LLO). Мутации, полностью отключающие активность фермента *PMM2*, обычно обладают летальным эффектом и приводят к гибели зародыша в ходе эмбриогенеза, тогда как мутации, оказывающие минимальное влияние на ферментативную активность, будут вызывать только умеренные проявления заболевания [14]. В цитоплазме происходит превращение фруктозо-6-фосфата (Fru-6-P) в маннозо-6-фосфат (Man-6-P), который превращается в маннозо-1-фосфат (Man-1-P). Man-1-P служит субстратом для GDP-Man, который имеет решающее значение для правильного N-гликозилирования (рис. 1).

Выделяют три клинических варианта *PMM2*-ассоциированного нарушения гликозилирования, проявления и течение которых сильно варьируют: от младенческого мультисистемного типа с высоким уровнем летальности на первом году жизни до взрослого с незначительной степенью отклонений [15].

В клинической картине инфантильного мультисистемного типа у детей наблюдается аксиальная гипотония, гипорефлексия, эзотропия, замедление физического развития и грубая задержка психомоторного развития, которая становится явной в возрасте 4–5 мес. Часто отмечаются проблемы с кормлением, рвота, нетипичное, чрезмерное отложение подкожного жира в области ягодич и надлобковой области, утолщение и изменение кожи по типу «талового сала» или «шагреновой кожи», особенно на нижних конечностях, различные формы поражения печени с повышением уровня печеночных трансаминаз, кардиологическая симпто-

Таблица. Генетическая характеристика различных подтипов нарушения гликозилирования I типа
 Table. Genetic characteristics of various subtypes of disorder of glycosylation type I

Тип нарушения гликозилирования / Type of glycosylation disorder	Тип наследования / Type of inheritance	Ген / Gene	Локализация гена / Localization of gene
Врожденное нарушение гликозилирования, тип Ir / <i>Congenital disorder of glycosylation, type Ir</i>	AR	<i>DDOST</i>	1p36.12
Врожденное нарушение гликозилирования, тип Ibb / <i>Congenital disorder of glycosylation, type Ibb</i>	AR	<i>DHDDS</i>	1p36.11
Пигментный ретинит 59 / <i>Retinitis pigmentosa 59</i>	AR	<i>DHDDS</i>	1p36.11
Врожденное нарушение гликозилирования, тип Ic / <i>Congenital disorder of glycosylation, type Ic</i>	AR	<i>ALG6</i>	1p31.3
Врожденное нарушение гликозилирования, тип It / <i>Congenital disorder of glycosylation, type It</i>	AR	<i>PGM1</i>	1p31.3
Мышечная дистрофия-дистрогликанопатия (поясно-конечностная), тип C, 15 / <i>Muscular dystrophy-dystroglycanopathy (limb-girdle), type C, 15</i>	AR	<i>DPM3</i>	1q22
Врожденное нарушение гликозилирования, тип Ix / <i>Congenital disorder of glycosylation, type Ix</i>	AR	<i>STT3B</i>	3p23
Врожденное нарушение гликозилирования, тип In / <i>Congenital disorder of glycosylation, type In</i>	AR	<i>RFT1</i>	3p21.1
Врожденное нарушение гликозилирования, тип Id / <i>Congenital disorder of glycosylation, type Id</i>	AR	<i>ALG3</i>	3q27.1
Врожденное нарушение гликозилирования, тип Iq / <i>Congenital disorder of glycosylation, type Iq</i>	AR	<i>SRD5A3</i>	4q12
Врожденное нарушение гликозилирования, тип Iaa / <i>Congenital disorder of glycosylation, type Iaa</i>	AR	<i>NUS1</i>	6q22.1
Врожденное нарушение гликозилирования, тип Ii / <i>Congenital disorder of glycosylation, type Ii</i>	AR	<i>ALG2</i>	9q22.33
Врожденное нарушение гликозилирования, тип Iu / <i>Congenital disorder of glycosylation, type Iu</i>	AR	<i>DPM2</i>	9q34.11
Врожденное нарушение гликозилирования, тип Im / <i>Congenital disorder of glycosylation, type Im</i>	AR	<i>DOLK</i>	9q34.11
Врожденное нарушение гликозилирования, тип Ih / <i>Congenital disorder of glycosylation, type Ih</i>	AR	<i>ALG8</i>	11q14.1
Врожденное нарушение гликозилирования, тип II / <i>Congenital disorder of glycosylation, type II</i>	AR	<i>ALG9</i>	11q23.1
Врожденное нарушение гликозилирования, тип Ij / <i>Congenital disorder of glycosylation, type Ij</i>	AR	<i>DPAGT1</i>	11q23.3
Врожденное нарушение гликозилирования, тип Iw / <i>Congenital disorder of glycosylation, type Iw</i>	AR	<i>STT3A</i>	11q24.2
Синдром дряблой кожи (<i>Cutis laxa</i>), тип IIA / <i>Loose skin syndrome (Cutis laxa), type IIA</i>	AR	<i>ATP6V0A2</i>	12q24.1
Врожденное нарушение гликозилирования, тип Ip / <i>Congenital disorder of glycosylation, type Ip</i>	AR	<i>ALG11</i>	13q14.3
Врожденное нарушение гликозилирования, тип Ib / <i>Congenital disorder of glycosylation, type Ib</i>	AR	<i>MPI</i>	15q24.1-q24.2
Врожденное нарушение гликозилирования, тип Ik / <i>Congenital disorder of glycosylation, type Ik</i>	AR	<i>ALG1</i>	16p13.3
Врожденное нарушение гликозилирования, тип Ia / <i>Congenital disorder of glycosylation, type Ia</i>	AR	<i>PMM2</i>	16p13.2
Врожденное нарушение гликозилирования, тип If / <i>Congenital disorder of glycosylation, type If</i>	AR	<i>MPDU1</i>	17p13.1
Врожденное нарушение гликозилирования, тип Ie / <i>Congenital disorder of glycosylation, type Ie</i>	AR	<i>DPM1</i>	20q13.13
Врожденное нарушение гликозилирования, тип Ig / <i>Congenital disorder of glycosylation, type Ig</i>	AR	<i>ALG12</i>	22q13.33
Врожденное нарушение гликозилирования, тип Icc / <i>Congenital disorder of glycosylation, type Icc</i>	XLR	<i>MAGT1</i>	Xq21.1
Врожденное нарушение гликозилирования, тип Is / <i>Congenital disorder of glycosylation, type Is</i>	XLD	<i>ALG13</i>	Xq23
Эпилептическая энцефалопатия, ранняя инфантильная, 36 / <i>Epileptic encephalopathy, early infantile, 36</i>	XLD	<i>ALG13</i>	Xq23
Врожденное нарушение гликозилирования, тип Iy / <i>Congenital disorder of glycosylation, type Iy</i>	XLR	<i>SSR4</i>	Xq28

AR – аутосомно-рецессивный, XLD – X-сцепленный доминантный, XLR – X-сцепленный рецессивный.
 AR – autosomal recessive, XLD – X-linked dominant, XLR – X-linked recessive.

матика (перикардиальный выпот, тампонада сердца) и неврологические расстройства в виде развития угнетения сознания до сопора и комы и/или инсультоподобных эпизодов. У всех пациентов выявляют мозжечковую атаксию [15].

Признаками поздней инфантильной формы и детской атаксии с умственной отсталостью являются: манифестация в возрасте от трех до десяти лет, выраженная гипотония, остеопения, остеопороз, деформации грудной клетки, кифоз, сколиоз, атаксия, умеренная задержка речевого и моторного развития, неспособность ходить и уровень IQ от 40 до 70 [16].

Для взрослого типа болезни характерны: варибельная периферическая невропатия, прогрессирующая деформация позвоночника и грудной клетки, гипергликемия, преждевременное старение и высокий риск развития тромбоза глубоких вен [16].

В большинстве лабораторий мира первой линией скрининга CDG является анализ N-гликозилирования трансферрина с помощью изоэлектрического фокусирования (ТИЕФ) с последующим применением методов ДНК-диагностики.

Нормальная изоформа трансферрина (тетрасиалотрансферрин, S4) содержит две разветвленные углеводные цепи,

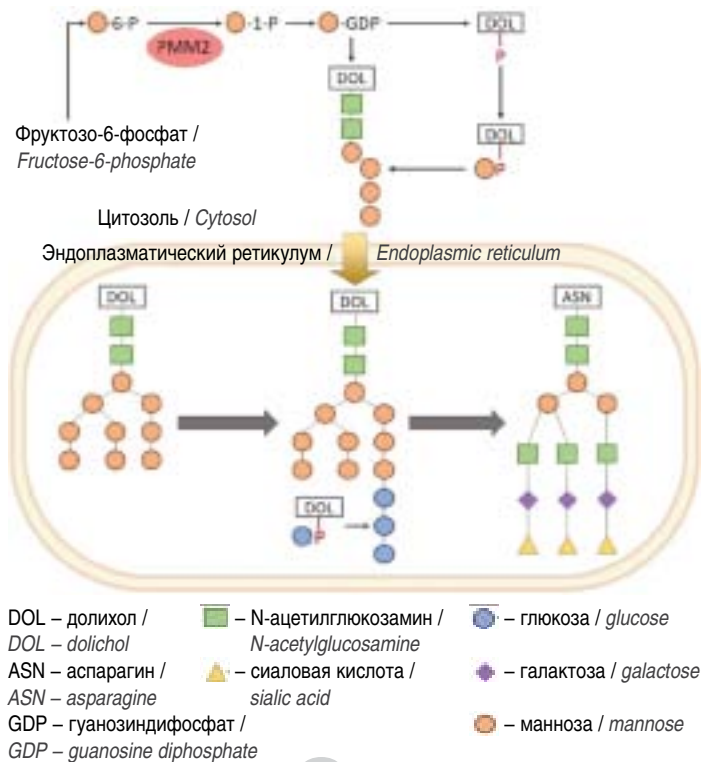


Рис. 1. Схема синтеза N-связанных гликанов в эндоплазматическом ретикулуме клетки. Фермент PMM2 необходим для синтеза одного из представленных сахаров, манноза-1-фосфата (man-1-P), из манноза-6-фосфата (man-6-P). Без достаточного депо Man-1-P (в результате снижения активности PMM2) синтез полноценных N-связанных гликанов будет нарушен. Первые этапы этого сложного многоэтапного процесса происходят в эндоплазматическом ретикулуме с последующим завершением синтеза в аппарате Гольджи.

Fig. 1. Synthesis of N-linked glycans in the endoplasmic reticulum. The PMM2 enzyme is necessary for the synthesis of one of the presented sugars, mannose-1-phosphate (Man-1-P) from mannose-6-phosphate (Man-6-P). Without a sufficient depot of Man-1-P (as a result of the PMM2 decreased activity), the synthesis of complete N-linked glycans will be disrupted. The first stages of this complex multistage process occur in the endoplasmic reticulum, followed by the completion of synthesis in the Golgi apparatus.

в каждой из которых содержится два остатка сиаловой кислоты, т.е. тетрасиалотрансферрин содержит 4 остатка сиаловых кислот. При PMM2-CDG обнаруживают аномальные ди- и асиаловые трансферрины (изоформы S2 и S0), содержащие лишь 2 остатка сиаловых кислот или не содержащие их вовсе [17]. Последнее выявляют с помощью упомянутого выше метода изоэлектрического фокусирования белков.

Для подтверждения диагноза с молекулярно-генетической точки зрения применяется целый спектр разнообразных методов ДНК-анализа, начиная от полимеразной цепной реакции с рестрикционным анализом и заканчивая применением таких технологий, как массовое параллельное секвенирование.

Специфическая терапия болезни Жакена не разработана.

Наиболее перспективными представляются разработки фармакологических шаперонов, молекул небольших размеров, введение которых позволит повысить активность фосфоманномутазы-2 [18]. Симптоматическая терапия при PMM2-CDG включает коррекцию питания, активное физио-

терапевтическое лечение, направленное на предотвращение скелетных деформаций, противосудорожные препараты, коррекцию уровня глюкозы и альбумина, заместительную гормональную терапию при гипотиреозе и гипогонадизме, антиагреганты и антикоагулянты при инсультоподобных эпизодах и тромбозах, свежезамороженную плазму и препараты факторов свертывания при кровотечениях [19]. На сегодняшний день считается, что терапия маннозой неэффективна при PMM2-CDG [10].

Клиническое наблюдение

Девочка в возрасте 10 мес. поступила в стационар дневного пребывания Детской городской клинической больницы им. Н.Ф.Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от матери 35 лет, с неотягощенным соматическим анамнезом. Беременность II (I – в 2009 г., сибс мальчик, здоров), протекала на фоне хронического аутоиммунного тиреоидита с гипофункцией, в связи с чем мать получала L-тироксин. Роды на 40-й неделе, самостоятельные. Масса тела при рождении 3390 г, рост 52 см. Масса тела при выписке 3170 г. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов.

Анамнез заболевания: со слов матери, в возрасте 14 дней появились высыпания на коже, жидкий стул. В возрасте 19 дней появились катаральные явления в виде покашливания в сочетании с субфебрильной температурой, учащенный жидкий стул. В связи с усилением кашля и сохранением субфебрильной температуры пациентка была госпитализирована в стационар. По данным обследования: в общем анализе крови – незначительный лейкоцитоз до $13,8 \times 10^9/\text{л}$, (нейтрофилы 36%, лимфоциты 47%), повышение гемоглобина до 169 г/л, тромбоциты в пределах референсных значений ($201 \times 10^9/\text{л}$). В биохимическом анализе крови: синдром цитоллиза (аланинаминотрансфераза (АЛТ) до 103 Ед/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) до 200 Ед/л при норме не более 55 Ед/л), билирубин общий – 24 мкмоль/л, щелочная фосфатаза – 409 Е/л. В копрограмме – выраженная стеаторея 2-го типа. Эластаза кала >500 мкг/г (норма >500 мкг/г). Анализ крови методом иммуноферментного анализа на ВИЧ, сифилис, гепатит С, семейство герпес-вирусов, токсоплазмоз – отрицательно. Пункция костного мозга – без особенностей. По данным рентгенологического исследования легких: усиление прикорневого рисунка. Нейросонография без патологических изменений. УЗИ брюшной полости: гепатомегалия, переднезадний размер правой доли – 71 мм, левой доли – 49 мм, паренхима средней эхогенности. Девочка получала терапию: внутривенно капельно раствор глюкозы 10%, ингаляции с раствором хлорида натрия, внутрь – диметинден. После выписки из стационара мать обращала внимание на трудности при кормлении, вялость, гипотонию, задержку психомоторного развития, высыпания на коже. В связи с прогрессированием неврологической симптоматики и сохраняющейся гепатомегалией ребенок обследован по месту жительства в возрасте 6 мес. По данным инструментальных и лабораторных исследований: ЭХО-КГ – трабекула левого желудочка. При проведении компьютерной томографии органов брюшной полости: гепатомегалия. Уровень альфа-фетопротеина в крови – 5749 МЕ/мл (норма 0–5,8 МЕ/мл). Гормональный профиль:

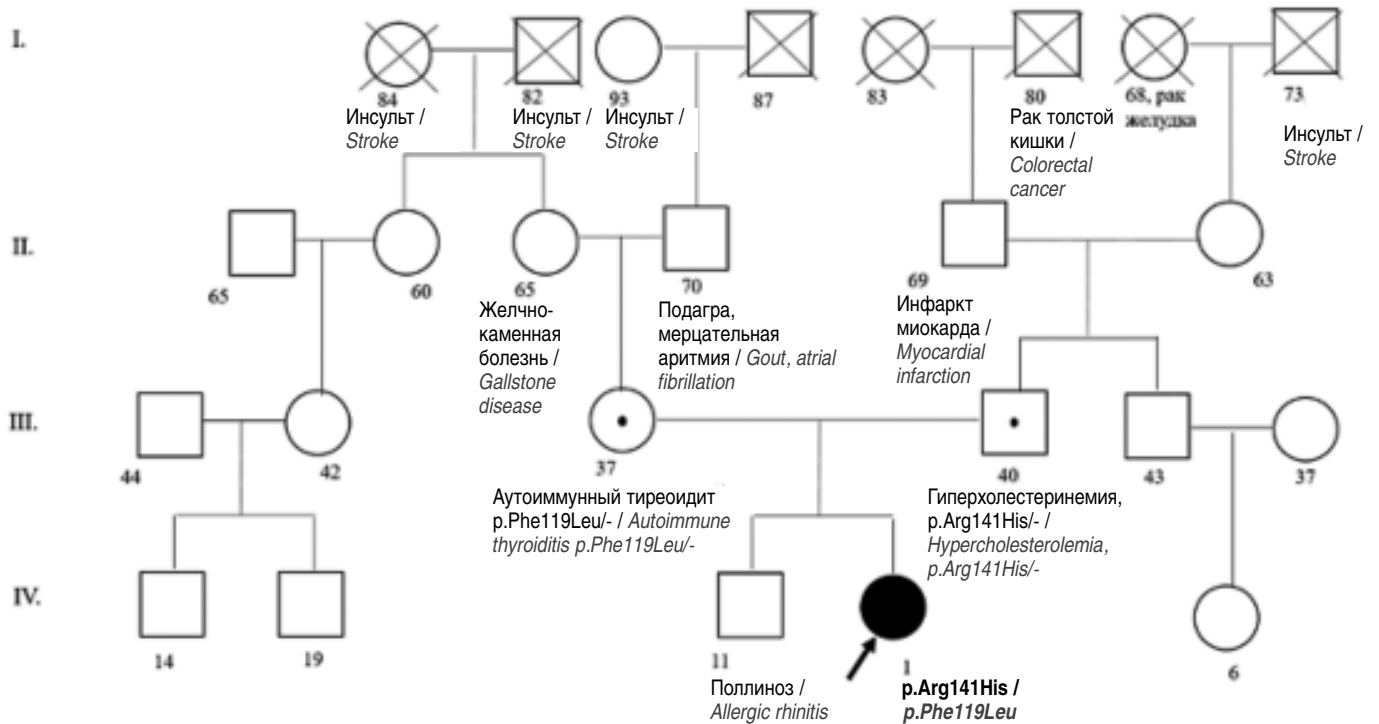


Рис. 2. Родословная пациентки с врожденным нарушением гликозилирования Ia типа.
 Fig. 2. Genealogy of the patient with congenital disorder of glycosylation type Ia.

повышение тиреотропного гормона (ТТГ) до 15 мкМЕ/мл (норма 0,4–4,0 мкМЕ/мл) и снижение T_4 до 8,74 нмоль/л (норма 9–22 нмоль/л), уровень T_3 был в пределах референсных значений – 4,01 нмоль/л (норма 3,5–10,2 нмоль/л); инсулиноподобный фактор роста – <15 нг/мл (норма 15–189 нг/мл). Учитывая гепатомегалию и патологические изменения лабораторных показателей (высокий уровень альфа-фетопротеина и ТТГ), пациентка направлена на обследование и лечение в центр лечения аномалий развития и заболеваний гепатобилиарной системы ДГКБ им. Н.Ф.Филатова.

На момент поступления в стационар обращали на себя внимание следующие симптомы: вялость, бледность кожных покровов, диффузная мышечная гипотония, гипорефлексия, стигмы дизэмбриогенеза, а именно: низкий рост волос сзади, страбизм, микрогнатия, высокое небо, плоская переносица, инвертированные соски, аномальное распределение подкожной жировой клетчатки. У пациентки наблюдалось необычное отложение жира в области верхней челюсти, бедер, наружных частей ягодиц, утолщение и изменение кожи по типу «талового сала» или «шагреновой кожи» на нижних конечностях, снижение тургора тканей, килевидная деформация грудной клетки. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень увеличена, выступала из-под края реберной дуги на 3 см по среднеключичной линии, плотноэластической консистенции, край закруглен. Стул кашицеобразный, с примесью слизи, каплями жира.

При обследовании ребенка наблюдались следующие нарушения: тенденция к гипогликемии (глюкоза – 3,25 ммоль/л), гипохолестеринемия (холестерин – 1,63 ммоль/л), синдром цитолиза с преобладанием АСТ (АЛТ – 285,8 Ед/л, АСТ – 517,5 Ед/л), повышение лактатдегидрогеназы до 498 Е/л (норма <430 Ед/л), креатинкиназы до 395,6 (норма <295 Ед/л) и щелочной фосфатазы до 545 Е/л (норма 122–469 Ед/л),

нарушение синтетической функции печени в виде снижения холинэстеразы до 2987 Е/л (норма 5600–11000 Е/л). В коагулограмме – признаки гипокоагуляции с удлинением активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) до 49,8 с (норма 25,4–36,9 с), повышение международного нормализованного отношения (МНО) до 1,44 (0,8–1,2) и снижение уровня протромбина по Квику до 62% (70,0–130,0). В гормональном статусе – ТТГ 15 мкМЕ/мл, T_4 – 8,74 мМЕ/л (0,27–4,2 мМЕ/л), уровень свободного T_4 составил 8,7 пмоль/л (10,0–22,7 пмоль/л).

По данным УЗИ брюшной полости выявлены эхопризнаки мелкой кисты правой доли печени, увеличение размеров селезенки. При проведении УЗИ щитовидной железы структурной патологии не обнаружено. Консультирована неврологом, поставлен диагноз: поражение центральной нервной системы смешанного генеза, задержка моторного развития с возможными обменными заболеваниями. Консультирована офтальмологом: OU – частичная атрофия зрительного нерва, сходящееся содружественное косоглазие, гипоплазия макулы диска зрительного нерва.

Семейный анамнез пробанда подобными заболеваниями не отягощен.

С учетом мультисистемности поражения в виде задержки психомоторного развития, патологии глаз, нарушения костно-мышечной системы, гипотиреоза, гепатомегалии, патологических изменений лабораторных показателей в виде гипохолестеринемии, гипогликемии, коагулопатии заподозрено наследственное заболевание обмена веществ.

В анализе крови на аминокислоты и ацилкарнитины методом tandemной масс-спектрометрии данных за аминокислотапатию и дефекты митохондриального β -окисления не обнаружено. В анализе мочи на органические кислоты все показатели были в пределах референтных значений. Активность лизосом-

ных ферментов, ответственных за развитие таких заболеваний, как болезнь Краббе, Помпе, Фабри, Гоше, Нимана–Пика А/В, мукополисахаридоз 1-го типа, была в пределах нормы.

Учитывая особенности фенотипа больной в сочетании с признаками энтеропатии, синдромом цитолиза, эндокринной патологией, коагулопатией заподозрена одна из форм врожденного нарушения гликозилирования. Ребенку проведен скрининг на врожденные нарушения гликозилирования, а именно исследование спектра трансферринов плазмы крови методом изоэлектрофокусирования с последующей иммунодетекцией – выявлен аномальный спектр трансферринов, характерный для нарушения гликозилирования I типа. При проведении молекулярно-генетического исследования участков гена *MPI*, ответственного за врожденное нарушение гликозилирования Ib типа, патогенных вариантов не обнаружено. В связи с этим было принято решение провести автоматическое секвенирование 4–7-го экзона и прилежащих к ним интронных областей гена *PMM2*, связанного с развитием нарушения гликозилирования Ia типа. Анализ ДНК был проведен в Медико-генетическом научном центре им. академика Н.П.Бочкова. В результате молекулярно-генетического исследования в экзоне 5 гена *PMM2* идентифицировано два известных патогенных варианта в гетерозиготном состоянии: с.422G>A (р.Arg141His) и с.357C>A (р.Phe119Leu). Сегрегационный генетический анализ в семье продемонстрировал, что обнаруженные мутации находятся в компаунд-гетерозиготном состоянии (рис. 2).

Таким образом, у ребенка был подтвержден диагноз врожденного нарушения гликозилирования Ia подтипа (или *PMM2*-CDG). Учитывая аутосомно-рецессивный тип наследования заболевания, был установлен 25%-й риск повторного рождения ребенка с данным заболеванием в семье обротившихся.

Девочке рекомендовано высококалорийное лечебное питание, обогащенное среднецепочечными триглицеридами, L-тироксин, витамин D₃, менадиона натрия бисульфит, реабилитационные мероприятия и динамическое наблюдение. Ребенок был выписан в стабильном состоянии средней степени тяжести.

Через два месяца после выписки из стационара в биохимическом анализе крови зарегистрировано выраженное увеличение уровня печеночных ферментов – АЛТ 1943,4 Ед/л и АСТ 5599,9 Ед/л – на фоне течения ОРВИ.

При повторной госпитализации в ДГКБ им. Н.Ф.Филатова в возрасте 1 года 4 мес. у ребенка сохранялся синдром цитолиза высокой степени активности (АЛТ 1334 Ед/л, АСТ 2727,9 Ед/л), незначительное повышение маркеров холестаза – ГГТ 36 Ед/л (норма 4–22 Ед/л), щелочная фосфатаза 516 Ед/л (108–317 Ед/л), гипопропротеинемия 49,8 г/л (65–85 г/л), гипоальбуминемия 30,2 г/л (35–52 г/л), повышение уровня С-реактивного белка до 25,3 мг/л (0–5 мг/л), увеличение ферритина до 2420,6 мкг/л (6–60 мкг/л), признаки гипокоагуляции с удлинением АЧТВ до 68,8 с (норма 24–39,2 с), протромбинового времени до 32,9 с (9,9–13,4 с), МНО 1,8. На фоне приема L-тироксина гипотиреоз был в состоянии медикаментозной субкомпенсации – ТТГ 10,1 мМЕ/л (0,27–4,2 мМЕ/л), уровень свободного Т4 составил 17 пМоль/л (10,0–22,7 пМоль/л). При проведении УЗИ органов брюшной полости – эхопризнаки

гепатомегалии с повышенной эхогенностью паренхимы печени, кистозного образования печени размерами 6 × 4 мм овальной формы с четкими неровными контурами, без признаков кровотока, умеренного увеличения линейных размеров селезенки без изменения структуры паренхимы, признаки увеличения размера почек с выраженной гиперэхогенностью их паренхимы, незначительная пиелозктазия правой почки, ослабление подкапсульного кровотока.

Рост пациентки в 1 года и 4 мес. составлял 73 см (SDS роста -1,95), масса тела – 8 кг, индекс массы тела (ИМТ) 15,01 кг/м² (SDS ИМТ -1,94), окружность головы 44 см. У девочки сохранялась выраженная задержка психомоторного развития: ребенок только начал самостоятельно переворачиваться, удерживаться на четвереньках, не сидела, не стояла, не ходила, самостоятельно с ложки не ела, произносила отдельные слоги, со слов матери, понимала обращенную к ней речь. В терапию ребенку добавлены L-карнитин, урсодезоксихолевая кислота, продолжены высококалорийное лечебное питание, обогащенное среднецепочечными триглицеридами, витамин D₃, менадиона натрия бисульфит, увеличена доза L-тироксина.

При контрольном обследовании в возрасте 1 год 8 мес. рост пациентки составил 78 см (SDS роста -1,42), масса тела – 8,850 кг, ИМТ 14,5 кг/м² (SDS ИМТ -2,1). На фоне проводимой терапии отмечалась некоторая положительная динамика в виде снижения синдрома цитолиза – АЛТ до 185 Ед/л, АСТ до 152,9 Ед/л, нормализации ГГТ, сохранялась тенденция к гипопропротеинемии – общий белок 55,7 г/л (56–80 г/л), снижение уровня холинэстеразы до 2829 Е/л (4000–12600 Е/л) и гипохолестеринемия до 1,88 ммоль/л (3,7–5,2 ммоль/л). На фоне индивидуальной схемы приема менадиона натрия бисульфита значение МНО снизилось с 1,8 до 1,3.

На момент выписки из стационара состояние ребенка стабильное, средней степени тяжести. Рекомендовано продолжить терапию препаратами L-карнитина, урсодезоксихолевой кислоты, витамин D₃, менадиона натрия бисульфит, L-тироксин.

Обсуждение

В описанном клиническом примере симптомы заболевания проявились себя у ребенка в первые дни жизни, заболевание носит упорно прогрессирующий характер течения, присутствует полисистемность и полиорганность поражения. Все эти особенности в целом характерны для наследственной патологии. В таких случаях пациенту должна быть проведена медико-генетическая консультация, которая позволит сузить круг поиска и приблизиться к установлению точного диагноза. По мере исключения больших групп заболеваний, таких как врожденные аминокислотопатии, лизосомные болезни накопления и дефекты β-окисления жирных кислот, по совокупности клинических и лабораторных данных больной была назначена уточняющая диагностика в виде исследования спектра трансферринов крови методом изоэлектрофокусирования, что и послужило основой для целенаправленного поиска молекулярной причины заболевания.

В России к настоящему времени описаны единичные случаи врожденного нарушения гликозилирования [19]. Вместе

с тем, по данным мировой литературы, например, для популяции Дании оценочная частота врожденного дефекта гликозилирования Ia типа составляет 1:20 000 [20]. Столь редкие сообщения о данной патологии у нас в стране свидетельствуют о недостаточной настороженности врачей в отношении группы орфанных заболеваний, в результате чего в большинстве случаев заболевание не диагностируется.

В описанном клиническом примере у пациентки выявлены мутации с.422G>A (p.Arg141His) и с.357C>A (p.Phe119Leu), относящиеся к частым патогенным вариантам гена *PMM2*. По данным зарубежных исследований, эти две мутации отвечают за 88% случаев *PMM2*-CDG в популяции Дании [21]. Стоит отметить, что мутация с.422G>A (p.Arg141His) в гомозиготной форме характеризуется практически нулевой активностью фермента *PMM2*, что, как правило, приводит к летальному исходу еще на этапе внутриутробного развития. Гомозиготность по мутации с.357C>A (p.Phe119Leu), напротив, совместима с жизнью, так как сопровождается снижением активности фермента до 25% от его нормальных значений. Сочетание выявленных у пациентки мутаций описано у больных из Нидерландов, Германии, Франции и Соединенных Штатов Америки [22].

Семейный анамнез у пациентки подобными заболеваниями не отягощен, что в целом согласуется с аутосомно-рецессивным типом наследования болезни. Семье даны рекомендации относительно обследования ближайших родственников первой и второй степени родства для определения их генотипа по гену *PMM2*, что особенно актуально в случае планирования деторождения. При выявлении мутации у обоих супругов, учитывая высокую вероятность зачатия больного ребенка, возможно применение методов пренатальной и преимплантационной генетической диагностики.

Заключение

Таким образом, представленное клиническое наблюдение синдрома нарушения гликозилирования Ia типа, обусловленное мутациями в гене *PMM2*, характеризуется манифестацией на первом году жизни пациентки, полиорганными и мультисистемными расстройствами различной степени тяжести. Данный клинический случай демонстрирует, что у детей с сочетанием задержки психомоторного развития, эндокринной патологии, поражения печени, органа зрения и специфической комбинацией стигм дизэмбриогенеза необходимо исключать синдром нарушения гликозилирования.

Дифференциальная диагностика данной патологии остается трудной в силу недостаточно специфичных проявлений и большого клинического сходства состояний, обусловленных разными генными дефектами. Отсутствие эффективного лечения при большинстве форм врожденных нарушений гликозилирования делает особенно актуальными вопросы медико-генетического консультирования и пренатальной диагностики, которые невозможно решить без точного выявления генного дефекта у конкретного больного.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациента или его родителей либо законных представителей.

Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from patient or his parents or legal representatives.

Литература

1. Peanne R, de Lonlay P, Foulquier F, Kornak U, Lefeber DJ, Morava E, et al. Congenital disorders of glycosylation (CDG): Quo vadis? Eur J Med Genet 2017. DOI: 10.1016/j.ejmg.2017.10.012
2. Jaeken J, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Casaer P, Snoeck L, Corbeel L, Eggermont E, et al. Familial psychomotor retardation with markedly fluctuating serum prolactin, FSH and GH levels, partial TBG-deficiency, increased serum arylsulphatase A and increased CSF protein: a new syndrome? Pediatr Res. 1980;14:179. DOI: 10.1203/00006450-198002000-00117
3. Jaeken J, van Eijk HG, van der Heul C, Corbeel L, Eeckels R, Eggermont E. Sialic acid-deficient serum and cerebrospinal fluid transferrin in a newly recognized genetic syndrome. Clin Chim Acta. 1984 Dec 29;144(2-3):245-7. DOI: 10.1016/0009-8981(84)90059-7.
4. Van Schaftingen E, Jaeken J. Phosphomannomutase deficiency is a cause of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. 1995;377(3):318-20. DOI: 10.1016/0014-5793(95)01357-1
5. Matthijs G, Schollen E, Pardon E, Veiga-Da-Cunha M, Jaeken J, Cassiman JJ, et al. Mutations in *PMM2*, a phosphomannomutase gene on chromosome 16p13, in carbohydrate-deficient glycoprotein type I syndrome (Jaeken syndrome). Nature Genetics. 1997;16(1):88-92. DOI: 10.1038/ng0597-88
6. Han KK, Martinage A. Post-translational chemical modification(s) of proteins. Int J Biochem. 1992;24:19-28.
7. Freeze HH, Chong JX, Bamshad MJ, Ng BG. Solving glycosylation disorders: fundamental approaches reveal complicated pathways. Am J Hum Genet. 2014;94:161-175. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.10.024
8. Jaeken J, Peanne R. What is new in CDG? J Inher Metab Dis. 2017;40(4):569-586. DOI: 10.1007/s10545-017-0050-6
9. Chang JJ, He M, Lam CT. Congenital disorders of glycosylation. Ann Transl Med. 2018;6(24):477. DOI: 10.21037/atm.2018.10.45
10. Иванов ДО, Новикова ВП, Похлебкина АА. Врожденные нарушения гликозилирования. Педиатр. 2018;9(3):5-15. DOI: 10.17816/PED935-15
11. Online Mendelian Inheritance in Men (OMIM). Available at: <https://omim.org/>
12. Matthijs G, Schollen E, Bjursell C, Erlandson A, Freeze H, Imitiaz F, et al. Mutations in *PMM2* that cause congenital disorders of glycosylation, type Ia (CDG-Ia). Hum Mutat. 2000 Nov;16(5):386-94. DOI: 10.1002/1098-1004(200011)16:5<386::AID-HUMU2>3.0.CO;2-Y
13. Carchon H, Van Schaftingen E, Matthijs G, Jaeken J. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type IA (phosphomannomutase-deficiency). Biochim Biophys Acta. 1999;1455(2-3):155-165. DOI: 10.1016/s0925-4439(99)00073-3
14. Ungar D, Oka T, Brittle EE, Vasile E, Lupashin VV, Chatterton JE, et al. Characterization of a mammalian Golgi-localized protein complex, COG, that is required for normal Golgi morphology and function. J Cell Biol. 2002 Apr 29;157(3):405-15. DOI: 10.1083/jcb.200202016

15. Краснопольская КД. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. М.: РОО Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат»; 2005, 364 с.
16. Sparks SE, Krasnewich DM. PMM2-CDG (CDG-Ia). 2005 Aug 15 [Updated 2015 Oct 29]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
17. Marquardt T, Denecke J. Congenital disorders of glycosylation: review of their molecular bases, clinical presentations and specific therapies. *Eur J Pediatr*. 2003 Jun;162(6):359-79. DOI: 10.1007/s00431-002-1136-0
18. Yuste-Checa P, Brasil S, Gamez A. Pharmacological chaperoning: a potential treatment for PMM2-CDG. *Hum Mutat*. 2017;38(2):160-168. DOI: 10.1002/humu.23138
19. Камалова АА, Шакирова АР, Шайдуллина МР, Чеминава ЛД, Ганиева ЛБ, Бадретдинова АН, Саетов СС. Врожденное нарушение гликозилирования PMM2-CDG. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(5):220-225. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-220-225
20. Schollen E, Kjaergaard S, Legius E, Schwartz M, Matthijs G. Lack of Hardy-Weinberg equilibrium for the most prevalent *PMM2* mutation in CDG-Ia (congenital disorders of glycosylation type Ia). *Eur J Hum Genet*. 2000;8(5):367-371. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200470
21. Matthijs G, Schollen E, Van Schaftingen E, Cassiman JJ, Jaeken J. Lack of homozygotes for the most frequent disease allele in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1A. *Am J Hum Genet*. 1998;62(3):542-550. DOI: 10.1086/301763
22. Kjaergaard S, Skovby F, Schwartz M. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1A: expression and characterisation of wild type and mutant *PMM2* in *E. coli*. *Eur J Hum Genet*. 1999;7(8):884-888. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200398
10. Ivanov DO, Novikova VP, Pokhlebkina AA. Congenital disorders of glycosylation. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(3):5-15. DOI: 10.17816/PED935-15 (In Russian).
11. Online Mendelian Inheritance in Men (OMIM). Available at: <https://omim.org/>
12. Matthijs G, Schollen E, Bjursell C, Erlandson A, Freeze H, Imtiaz F, et al. Mutations in *PMM2* that cause congenital disorders of glycosylation, type Ia (CDG-Ia). *Hum Mutat*. 2000 Nov;16(5):386-94. DOI: 10.1002/1098-1004(200011)16:5<386::AID-HUMU2>3.0.CO;2-Y
13. Carchon H, Van Schaftingen E, Matthijs G, Jaeken J. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type IA (phosphomannomutase-deficiency). *Biochim Biophys Acta*. 1999;1455(2-3):155-165. DOI: 10.1016/s0925-4439(99)00073-3
14. Ungar D, Oka T, Brittle EE, Vasile E, Lupashin VV, Chatterton JE, et al. Characterization of a mammalian Golgi-localized protein complex, COG, that is required for normal Golgi morphology and function. *J Cell Biol*. 2002 Apr 29;157(3):405-15. DOI: 10.1083/jcb.200202016
15. Краснопольская КД. Наследственные болезни обмена веществ. Москва: РОО Центр для социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат»; 2005, 364 с.
16. Sparks SE, Krasnewich DM. PMM2-CDG (CDG-Ia). 2005 Aug 15 [Updated 2015 Oct 29]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
17. Marquardt T, Denecke J. Congenital disorders of glycosylation: review of their molecular bases, clinical presentations and specific therapies. *Eur J Pediatr*. 2003 Jun;162(6):359-79. DOI: 10.1007/s00431-002-1136-0
18. Yuste-Checa P, Brasil S, Gamez A. Pharmacological chaperoning: a potential treatment for PMM2-CDG. *Hum Mutat*. 2017;38(2):160-168. DOI: 10.1002/humu.23138
19. Kamalova AA, Shakirova AR, Shaydullina MR, Chemina LD, Ganieva LB, Badretdinova AN, Saetov SS. Congenital disorder of glycosylation PMM2-CDG. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2019;64(5):220-225. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-220-225 (In Russian).
20. Schollen E, Kjaergaard S, Legius E, Schwartz M, Matthijs G. Lack of Hardy-Weinberg equilibrium for the most prevalent *PMM2* mutation in CDG-Ia (congenital disorders of glycosylation type Ia). *Eur J Hum Genet*. 2000;8(5):367-371. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200470
21. Matthijs G, Schollen E, Van Schaftingen E, Cassiman JJ, Jaeken J. Lack of homozygotes for the most frequent disease allele in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1A. *Am J Hum Genet*. 1998;62(3):542-550. DOI: 10.1086/301763
22. Kjaergaard S, Skovby F, Schwartz M. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1A: expression and characterisation of wild type and mutant *PMM2* in *E. coli*. *Eur J Hum Genet*. 1999;7(8):884-888. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200398

References

1. Peanne R, de Lonlay P, Foulquier F, Kornak U, Lefeber DJ, Morava E, et al. Congenital disorders of glycosylation (CDG): Quo vadis? *Eur J Med Genet* 2017. DOI: 10.1016/j.ejmg.2017.10.012
2. Jaeken J, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Casaer P, Snoeck L, Corbeel L, Eggermont E, et al. Familial psychomotor retardation with markedly fluctuating serum prolactin, FSH and GH levels, partial TBG-deficiency, increased serum arylsulphatase A and increased CSF protein: a new syndrome? *Pediatr Res*. 1980;14:179. DOI: 10.1203/00006450-198002000-00117
3. Jaeken J, van Eijk HG, van der Heul C, Corbeel L, Eckels R, Eggermont E. Sialic acid-deficient serum and cerebrospinal fluid transferrin in a newly recognized genetic syndrome. *Clin Chim Acta*. 1984 Dec 29;144(2-3):245-7. DOI: 10.1016/0009-8981(84)90059-7.
4. Van Schaftingen E, Jaeken J. Phosphomannomutase deficiency is a cause of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. 1995;377(3):318-20. DOI: 10.1016/0014-5793(95)01357-1
5. Matthijs G, Schollen E, Pardon E, Veiga-Da-Cunha M, Jaeken J, Cassiman JJ, et al. Mutations in *PMM2*, a phosphomannomutase gene on chromosome 16p13, in carbohydrate-deficient glycoprotein type I syndrome (Jaeken syndrome). *Nature Genetics*. 1997;16(1):88-92. DOI: 10.1038/ng0597-88
6. Han KK, Martinage A. Post-translational chemical modification(s) of proteins. *Int J Biochem*. 1992;24:19-28.
7. Freeze HH, Chong JX, Bamshad MJ, Ng BG. Solving glycosylation disorders: fundamental approaches reveal complicated pathways. *Am J Hum Genet*. 2014;94:161-175. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.10.024
8. Jaeken J, Peanne R. What is new in CDG? *J Inherit Metab Dis*. 2017;40(4):569-586. DOI: 10.1007/s10545-017-0050-6
9. Chang JJ, He M, Lam CT. Congenital disorders of glycosylation. *Ann Transl Med*. 2018;6(24):477. DOI: 10.21037/atm.2018.10.45
10. Литвинова Мария Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской генетики Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), врач-генетик Центра персонализированной медицины Московского клинического научно-практического центра им. А.С.Логонова Департамента здравоохранения г. Москвы
Адрес: 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 4
Телефон: (495) 248-4877
E-mail: mariya.litvinova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0295-4820>
11. Кулаковская Мария Юрьевна, ординатор Московского клинического научно-практического центра им. А.С.Логонова Департамента здравоохранения г. Москвы
Адрес: 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86
Телефон: (495) 304-3039
E-mail: psihea95@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3164-5461>

Информация о соавторах:

Литвинова Мария Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской генетики Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), врач-генетик Центра персонализированной медицины Московского клинического научно-практического центра им. А.С.Логонова Департамента здравоохранения г. Москвы
Адрес: 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 4
Телефон: (495) 248-4877
E-mail: mariya.litvinova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0295-4820>

Кулаковская Мария Юрьевна, ординатор Московского клинического научно-практического центра им. А.С.Логонова Департамента здравоохранения г. Москвы
Адрес: 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86
Телефон: (495) 304-3039
E-mail: psihea95@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3164-5461>

Шумилов Пётр Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии им. академика В.А.Таболкина Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 936-9274
E-mail: peter_shumilov@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9567-6761>

Maria Yu. Kulakovskaya, resident, Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Healthcare Department
Address: 86 Entuziastov highway, Moscow, 111123, Russian Federation
Phone: (495) 304-3039
E-mail: psihea95@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3164-5461>

Information about co-authors:

Maria M. Litvinova, MD, PhD, associate professor, department of medical genetics, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); geneticist at the center for personalized medicine, Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Healthcare Department
Address: 11/4 Rossolimo str., Moscow, 119021, Russian Federation
Phone: (495) 248-4877
E-mail: mariya.litvinova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0295-4820>

Petr V. Shumilov, MD, PhD, DSc, professor, head of the academician V.A.Tabolin department of hospital paediatrics, paediatric faculty, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University
Address: 1 Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 936-9274
E-mail: peter_shumilov@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9567-6761>

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

Вариативность динамики соматометрических показателей у школьников с различным нутритивным статусом (лонгитудинальное исследование)

Цель. Выявить особенности пубертатного скачка роста у детей в зависимости от их нутритивного статуса в допубертатном возрасте.

Пациенты и методы. Проанализирована динамика показателей длины и массы тела у 645 школьников (331 мальчик и 314 девочек) на временном интервале от 8 до 16 лет. В зависимости от соответствия значения массо-ростового индекса нормативам «WHO Growth Reference 2007» в 8-летнем возрасте школьники поделены на группы: с гармоничным физическим развитием; с дефицитом массы тела; с избыточной массой тела.

Результаты. Динамика нарастания соматометрических показателей во время пубертатного скачка роста имеет различия у детей с различным нутритивным статусом. У мальчиков с дефицитом массы тела пубертатное ускорение роста имеет пролонгированный во времени и низкоамплитудный тип; у сверстников с гармоничным физическим развитием ростовой скачок в большей степени локализован по времени и выражен по амплитуде. У мальчиков с избыточной массой тела пубертатный скачок стартует с более высоких значений ежегодного прироста длины тела, имеет более выраженную амплитуду и продолжается более короткое время, чем у ровесников ($p < 0,001 \div p < 0,05$). У девочек с дефицитом массы тела и гармоничным физическим развитием пубертатное ускорение роста отмечается на протяжении двух лет и имеет низкую амплитуду. У девочек с избыточной массой тела пубертатное ускорение роста имеет два пика и начинается раньше, чем у сверстниц ($p < 0,001 \div p < 0,01$).

Заключение. Полученные данные могут быть использованы в качестве ориентира при прогнозировании пубертатного спурта у детей при проведении диспансеризации школьников, определении адекватной физической нагрузки на уроках физкультуры в школе и занятиях в спортивных секциях.

Грицинская В.Л., Новикова В.П., Хавкин А.И.

Вариативность динамики соматометрических показателей у школьников с различным нутритивным статусом (лонгитудинальное исследование).

Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(5): 68–72. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-5-68-72

Источник: www.phdynasty.ru