

## МЕХАНИЗМЫ МЫШЕЧНО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ГЛИКОГЕНОВОЙ БОЛЕЗНИ

Е.А. Чагина, канд. мед. наук, доцент

Т.А. Невежкина, канд. мед. наук, ассистент

С.А. Козлов, студент

Тихоокеанский государственный медицинский университет  
(Россия, г. Владивосток)

DOI:10.24412/2500-1000-2023-11-3-103-107

**Аннотация.** Статья посвящена изучению механизмов мышечно-энергетических нарушений при гликогеновой болезни, рассматриваются основные патогенетические этапы развития, дефекты ферментов, участвующих в метаболизме гликогена, причины снижения энергетического потенциала клеток. Представлены общие сведения о частоте встречаемости заболевания, клинических проявлениях, методах диагностики и принципах лечения гликогеновой болезни.

**Ключевые слова:** гликогеновая болезнь, гликогеноз, накопление гликогена, нарушение ферментов.

Гликоген является важным полисахаридом, накапливающимся в организме многих животных и человека. Он играет ключевую роль в хранении и поставке энергии, обеспечивая быструю доступность глюкозы для клеток. Гликоген синтезируется и используется в печени и мышцах, где впоследствии сохраняется в виде гранул. При недостатке энергии, происходит гликогенолиз, в результате которого образуется глюкоза, усваиваемая клетками для выполнения различных функций. Однако, регуляция гликогена и его функции не ограничиваются лишь энергетическими аспектами. Гликоген также выполняет важную функцию в регуляции уровня глюкозы в крови, играя роль её резервного источника. Уровень гликогена также определяет уровень гормонов в крови. Кроме того, гликоген участвует в поддержании гомеостаза, участвуя в обмене веществ и управлении метаболическими путями. Таким образом, гликоген является необходимым компонентом организма, обеспечивая энергетические резервы и поддерживая нормальное функционирование клеток и органов.

На сегодняшний день доказано существование ряда причин, запускающих нарушение обмена гликогена в организме. Во-первых, это генетическая мутация, ко-

торая приводит к нарушению структуры гликогена или его синтеза.

В результате мутаций может происходить накопление дефектного гликогена или его недостаток, что влияет на энергетические процессы клеток организма [4].

Во-вторых, влияние оказывают внешние факторы, такие как неправильное питание или патологические состояния органов и систем, также нарушающих обмен гликогена. Такие патологии печени, как цирроз или гепатит, а также патологии мускулатуры, которая ответственна за обработку и хранение гликогена, могут вызвать нарушения обмена гликогена. Одной из ведущих причин является нарушение активности ферментов, ответственных за синтез и распад гликогена. Например, дефицит таких ферментов как, глюкоза-6-фосфат, 1-4 гликозидаза, альфа-1,6- гликозидаза, гликоген фосфорилаза, может привести к накоплению гликогена в тканях и органах [1]. Такая типовая форма патологии углеводного обмена, которая также сочетается с гипогликемией называется гликогеноз или же «Гликогеновая болезнь» [5].

Гликогенозы представляют собой редкую группу наследственных заболеваний, характеризующихся нарушением обмена гликогена в организме. В 2020 году в России проведено обширное генетико-

эпидемиологическое исследование наследственных заболеваний, в котором приняло участие 4 миллиона человек [1]. Это исследование позволило выявить, что более 70% наследственных заболеваний являются редкими, однако их уровень распространенности достигает 2% в популяции. Также было обнаружено более 800 различных нозологических форм наследственных заболеваний.

Среди редких заболеваний, гликогенозы встречаются с низкой частотой. Например, в России частота распространенности гликогеновых болезней составляет не более 10 случаев на 100 тысяч населения, а общая численность детей с гликогеновой болезнью составляет 0,34 на 100 тысяч детского населения.

Гликогеноз Ia типа встречается у примерно 80% пациентов среди всех больных гликогенозом I типа. Частота встречаемости этого типа в общей популяции составляет примерно 1:100 000 - 300 000. Однако среди евреев-ашкенази, частота возрастает до 1:20 000, что в 5 раз выше, чем в общей европеоидной популяции [2].

Гликогеноз Ib типа встречается у примерно 20% пациентов среди всех больных гликогенозом I типа. Частота встречаемости этого типа гликогеноза неизвестна.

Частота гликогеноза II типа равна примерно 1:40 000 новорожденных.

По данным за 2019 г. на территории Российской Федерации выявлено 36 случаев болезни Помпе.

Гликогеноз III типа встречается у примерно 24% от всех больных гликогенозами. Частота встречаемости этого типа гликогеноза составляет 1:30. В популяции североафриканских евреев в Израиле, этот тип гликогеноза встречается с частотой 1:5 400, а несущая частота составляет 1:35. В Европе и Северной Америке, частота встречаемости ГБ III типа приблизительно 1:83 000 [1].

Гликогеноз IV типа составляет всего 0,3% от всех больных гликогенозами, и его распространенность неизвестна.

Существует 12 типов гликогенозов, которые по патогенетическому признаку делятся на:

1. печеночные – 0, I, III, IV, VI, VIII, IX, X, XI типов,
2. мышечные – V и VII типов,
3. смешанные – II типа.

Механизм мышечно-энергетических нарушений связан с генетически детерминированным отсутствием, либо снижением функции ферментов, участвующих в метаболизме гликогена.

Например, при отсутствии мышечной фосфорилазы не происходит расщепления  $\alpha$ 1,4-гликозидных связей, которые находятся в составе молекулы гликогена, следовательно, не происходит и образования глюкозо-1-фосфата, являющегося одним из метаболитов в процессе гликогенолиза. Это приводит к накоплению гликогена в мышцах, что может привести к развитию гликогеноза типа V (болезнь Мак-Ардила) или гликогеноза типа VII (болезнь Таруи).

Ген GAA, расположенный на 17 хромосоме, кодирует кислую альфа-глюкозидазу, фермент, который помогает расщеплять гликоген в лизосомах. По своей функциональности она похожа на фермент, расщепляющий гликоген, но эти два фермента находятся на разных хромосомах, обрабатываются клеткой по-разному и расположены в разных частях клетки – лизосомах и цитозоле соответственно. Ошибки в этом гене могут привести к нарушению функции лизосомальной альфа-глюкозидазы и накоплению гликогена в клетках, что в конечном итоге может привести к развитию болезни накопления гликогена II типа, также известную как болезнь Помпе. Эта болезнь является примером того, как генетические факторы могут быть детерминирующими для развития определенного состояния организма. Таким образом, ген GAA играет важную роль в обеспечении нормальной функции лизосом и обработке гликогена в организме.

Нарушение «девятящего» фермента амило- $\alpha$ 1,6-глюкозидазы, связанное с его дефицитом, характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования. В данной патологии не происходит гидролиза  $\alpha$ 1,6-гликозидной связи, что приводит к отсутствию образования свободной, нефосфорилированной глюкозы. В результа-

те такой дефектной работы фермента, не формируется молекулярная цепь гликогена без ветвлений, которая является исходным субстратом для фосфорилазы. Данный тип гликогеноза относится к гликогенозу типа III, также известному как болезнь Кори-Форбса [1, 3, 4].

Таким образом, для данной группы гликогенозов характерны изменения ферментов мышечной ткани, приводящие к нарушению энергообеспечения мышц при физической нагрузке, к болям в мышцах, судорогам. Гликоген, не подвергающийся разложению, приводит к нарушению синтеза АТФ – основного энергетического молекула, необходимой для работы мышц. Это приводит к энергетическому дефициту в мышцах и возникновению характерных клинических проявлений.

Гликогеновые болезни имеют разнообразные клинические проявления, которые могут быть связаны с поражением различных органов и систем организма. Однако, в большинстве случаев, болезнь прогрессирует и имеет тяжелый характер, часто приводя к летальному исходу.

У пациентов с гликогеновыми болезнями наблюдаются поражения печени, сердца и мышц. Печеночные поражения могут проявляться в виде увеличения размеров живота и различных нарушений функции печени, это связано с нарушенным образованием и расщеплением гликогена, что приводит к его накоплению в органе. Эпизоды судорог также являются одним из частых симптомов гликогеновой болезни, особенно при физической активности, так как мышцы неспособны правильно обрабатывать гликоген в энергию. Поражения сердца могут проявляться в виде различных кардиомиопатий и других сердечных проблем, в частности основные электролитные нарушения, связанные с этой болезнью, могут вызывать аритмии.

Пациенты испытывают трудности при выполнении физических задач. Слабость и повышенная утомляемость в сочетании с нарушением физического развития в детском возрасте также являются характерными проявлениями гликогеноза.

Гликогеновая болезнь характеризуется повышенным содержанием гликогена в

мышцах, который не может быть полностью расщеплен. Это может приводить к мышечным болям, особенно после физической нагрузки, а также к появлению миоглобинурии, которая проявляется в виде красной окраски мочи, а также явлениями тяжелой почечной недостаточности.

При физических нагрузках, например, при гликогенозе V типа, наблюдается «феномен второго дыхания», который объясняется притоком крови, содержащей глюкозу, в мышцы.

Список симптомов также включает в себя гипотонию, спленомегалию, цирроз печени, а также неврологические поражения, которые могут включать задержку психомоторного развития, задержку речи. Одним из характерных признаков является «кукольное» лицо – особенность внешности, характеризующиеся широко расставленными глазами, большими носовыми отверстиями и широким ртом, в связи с локальным отложением подкожной клетчатки.

Клинические проявления гликогеновых болезней могут варьировать в зависимости от их типа и степени прогрессии. Некоторые формы, особенно те, которые приводят к поражению печени, могут прогрессировать быстро и иметь тяжелый характер, поэтому важно своевременно обратить внимание на эти симптомы и провести необходимое обследование для постановки точного диагноза и назначения соответствующего лечения [1, 3].

В качестве лабораторной диагностики для определения гликогеновой болезни пациентам рекомендуется проводить следующие виды исследований: полный анализ крови, биохимический анализ крови с измерением таких показателей, как уровень глюкозы, АЛТ, АСТ, лактата, ГГТ, щелочной фосфатазы, общего белка, альбумина, холестерина, триглицеридов, мочевой кислоты и билирубина. Также определяется активность креатинкиназы в крови и уровень изоферментов креатинкиназы и ЛДГ.

Анализируются также уровень натрия, калия, хлора, общего и ионизированного кальция, свободного и общего L-карнитина. Липидограмма крови позволяет

определить уровень холестерина, ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов. Также проводятся анализы КЩС крови, коагулограмма, анализ содержания альфа-фетопротейна.

При Гликогеновой Болезни с поражением мышечной системы дополнительно проводятся исследования уровня и активности изоферментов креатинкиназы (КФК МВ) и содержания миоглобина в моче. Также определяется уровень фосфатов в крови и проводятся анализы суточной протеинурии, микроальбуминурии, экскреции кальция и фосфатов в суточной моче.

Дополнительно рекомендуется проводить молекулярно-генетическое исследование для верификации типа наследственной патологии.

В качестве инструментальной диагностики проводится УЗИ брюшной полости с целью определения размеров печени и состояние ее паренхимы. Для дифференциальной диагностики гликогеновой болезни и определения степени фиброза рекомендуется использовать метод пункционной биопсии печени, который включает морфологическое исследование полученного биоптата. Проведение МРТ мышц нижних конечностей будет полезно для оценки состояния мышечной системы, обнаружения дегенеративных изменений, жирового замещения мышц, наличия отека и воспалительных процессов в скелетной мускулатуре. Также рекомендуется проводить исследования функции внешнего дыхания, позволяющее контролировать легочную функцию, которая может быть нарушена из-за нарушений работы дыхательной мускулатуры. Исследование включает измерение неспровоцированных дыхательных объемов и потоков. Использование данных видов исследований поможет более эффективно определить состояние пациента и назначить план лечения [1].

#### Библиографический список

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Сурков А.Н., Гундобина О.С., Вишнева Е.А., Маргиева Т.В., Вашакмадзе Н.Д., Селимзянова Л.Р. Ведение детей с гликогеновой болезнью (нозологические формы с поражением печени) // Современные клинические рекомендации. Педиатрическая фармакология. – 2020. – №17 (4). – С. 303-317.
2. Сагитова Г.Р., Давыдова О.В., Антонова А.А., Ильенко Т.Л. Ранняя манифестация младенческой формы болезни Помпе (случай из практики) // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2022. – № 6 (3). – С. 143-153.
3. Емельянова, О.Н. Клиническое наблюдение детей с гликогенозами /

С помощью правильной диетотерапии в случае заболевания гликогенозом можно минимизировать метаболические нарушения и уменьшить риск возникновения осложнений. Питание для больных различными типами гликогеноза отличается от питания здоровых детей из-за его более высокого содержания углеводов и белка, а также более низким содержанием животного жира.

Рекомендуется организовывать частое питание с равномерным распределением легкоусвояемых углеводов в течение дня, особенно для пациентов с I типом ГБ. Для этого количество приемов пищи увеличивается до 6-8 раз в день, включая ранний завтрак и поздний ужин, чтобы поддерживать нормальный уровень глюкозы в крови. Также в случае низкой концентрации глюкозы в крови вводят 1-2 ночных прикормов. Таким образом, для больных гликогенозами нет специфического лечения, и они требуют постоянного наблюдения и поддерживающей терапии на протяжении всей жизни. Режим питания и диета являются основными методами лечения, направленными на предотвращение и борьбу с различными нарушениями обмена веществ и функциональными проблемами, связанными с гликогенозами [1, 3].

В целом, понимание механизмов мышечно-энергетических нарушений при гликогеновой болезни, ферментных дефектов и причин снижения энергетического потенциала клеток позволяет рассмотреть основные аспекты этого редкого заболевания. Однако, дальнейшие исследования и разработка новых методов диагностики и лечения все еще необходимы для улучшения прогноза и качества жизни пациентов с гликогеновой болезнью.

О.Н. Емельянова, И.И. Петрухина, Н.Н. Боровик // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, № 12. – С. 189-192. – EDN YPUKHJ.

4. Литвицкий П.Ф., Патофизиология: Учебник. – 7-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 864 с.

5. Северин, Е.С. Биохимия: учебник / под ред. Е.С. Северина. – 5-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 768 с.

## MECHANISMS OF MUSCLE-ENERGETIC DISORDERS IN GLYCOGEN STORAGE DISEASE

**E.A. Chagina**, *Candidate of Medical Sciences, Associate Professor*

**T.A. Nevezhkina**, *Candidate of Medical Sciences, Assistant*

**S.A. Kozlov**, *Student*

**Pacific State Medical University**

**(Russia, Vladivostok)**

***Abstract.** The article is devoted to the study of mechanisms of muscle-energetic disorders in glycogen disease, the main pathogenetic stages of development, defects of enzymes involved in glycogen metabolism, and the reasons for the decrease in the energy potential of cells are considered. General information about the incidence of the disease, clinical manifestations, diagnostic methods and principles of treatment of glycogen disease is presented.*

***Keywords:** glycogen disease, glycogenesis, glycogen accumulation, enzyme disorder.*