

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-215-7-102-106>

Диагностическая значимость изучения кристаллогенных свойств биологических жидкостей у ребенка с дефицитом 3-гидрокси ацил-КоА-дегидрогеназы

Садовникова И. В.¹, Мартусевич А. К.¹, Федулова Э. Н.¹, Хавкин А. И.^{2,3}, Абрамов А. С.¹, Кисурина А. С.¹

¹ Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (площадь Минина и Пожарского, 10/1, Нижний Новгород, 603005, Россия)

² ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства» Министерства здравоохранения Московской области, (ул. Большая Серпуховская, 62, Москва, 115093, Россия)

³ Федеральное Государственное Автономное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», (ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия)

Для цитирования: Садовникова И. В., Мартусевич А. К., Федулова Э. Н., Хавкин А. И., Абрамов А. С., Кисурина А. С. Диагностическая значимость изучения кристаллогенных свойств биологических жидкостей у ребенка с дефицитом 3-гидрокси ацил-КоА-дегидрогеназы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;215(7): 102–106. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-215-7-102-106

✉ Для переписки:

Садовникова

Ирина

Вячеславовна

irina_rux@mail.ru

Садовникова Ирина Вячеславовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии им. Ф. Д. Агафонова
Абрамов Сергей Алексеевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии

Федулова Эльвира Николаевна, доктор медицинских наук, заведующая кафедры педиатрии им. Ф. Д. Агафонова

Мартусевич Андрей Кимович, доктор биологических наук, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории медицинской биофизики

Кисурина Анастасия Сергеевна, студентка 5 курса педиатрического факультета

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии, гепатологии; главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии ОСП Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю. Е. Вельтищева; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней медицинского института

Резюме

Актуальность: Кристаллоскопия — метод диагностики биологических жидкостей (БЖ) позволяет оценить физические свойства кристаллов БЖ после дегидратации, а также косвенно определить состояние протеома БЖ. Кристаллография способствует выявлению патологических процессов (воспаление, онкогенез, травма) в организме и дальнейшему отслеживанию эффективности лечения. Дефект фермента HAD приводит к резкому снижению кетогенеза, накоплению жирных кислот с длинной цепью, повышению образования дикарбоновых кислот, негативно влияющих на ткани головного мозга, сердца и печени, ингибирование ряда ферментов (в частности, ферментов глюконеогенеза).

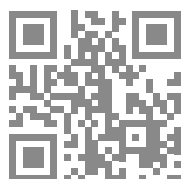
Цель: проведение сравнительного анализа результатов кристаллоскопического исследования биологических жидкостей в норме и при патологии обмена веществ.

Материалы и методы. Кристаллоскопическое исследование слюны 20 человек и мочи 7 обследуемых детей без верифицированного диагноза, связанного с патологией обмена веществ и ребенка с установленной патологией ферментных систем с поражением печени.

Для детального анализа результатов исследования была рассмотрена история болезни ребенка Б., 10 месяцев, госпитализированного в Институт педиатрии Университетской клиники Приволжского исследовательского медицинского университета в 2022 году.

Дискуссия. Кристаллогенная активность биологических жидкостей пациента с врожденной энзимопатией печени существенно трансформируется. В высушенных микропрепаратах мочи фиксировали умеренное нарастание кристаллообразующей способности биосреды, на что указывает повышение уровня кристаллизруемости и индекса структурности. О патологическом характере изменений свидетельствовало резкое возрастание степени деструкции кристаллических структур в фации. Также выраженные сдвиги кристаллогенных свойств выявлены в кристаллограммах сыворотки крови пациента по активации дегидратационной структуризации сыворотки крови, на что указывает нарастание

EDN: RBLWHQ



кристаллизруемости и индекса структурности. Аналогично образцам мочи, в данной биологической жидкости фиксировали резкое увеличение степени деструкции фации по сравнению с образцами здоровых детей.

Выводы. Метод кристаллоскопического исследования биологических жидкостей имеет потенциал в диагностике врожденных и приобретённых стойких нарушений обмена веществ в силу информативности и простоты и экономически выгодного исследования в рамках диспанеризации.

Ключевые слова: кристаллоскопия, дефицит фермента 3-гидрокси-ацил-КоА-дегидрогеназы (HAD), педиатрия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-215-7-102-106>

Diagnostic significance of studying the crystallogenic properties of biological fluids in a child with a deficiency of 3-hydroxy acyl-CoA dehydrogenase

I. V. Sadovnikova¹, A. K. Martusevich¹, E. N. Fedulova¹, A. I. Khavkin^{2,3}, S. A. Abramov¹, A. S. Kisurina¹

¹ Volga Region Research Medical University, (10/1, Minin and Pozharsky square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia)

² Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region, (62, Bolshaya Serpuhovskaya str., Moscow, 115093, Russia)

³ Belgorod State National Research University, (85, Pobedy Street, Belgorod, 308015, Russia)

For citation: Sadovnikova I. V., Martusevich A. K., Fedulova E. N., Khavkin A. I., Abramov S. A., Kisurina A. S. Diagnostic significance of studying the crystallogenic properties of biological fluids in a child with a deficiency of 3-hydroxy acyl-CoA dehydrogenase. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;215(7): 102–106. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-215-7-102-106

✉ *Corresponding author:*

Irina V.

Sadovnikova

irina_rux@mail.ru

Irina V. Sadovnikova, MD, PhD, DSc (Med), professor at the F.D. Agafonov department of paediatrics; ORCID: 0000-0001-9137-9535

Sergey A. Abramov, KMs Assistant of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Transfusiology;

ORCID: 0000-0002-4153-6253

Elvira N. Fedulova, MD, MD, PhD, DSc (Med), Head of the Department of Pediatrics named after F. D. Agafonov;

ORCID: 0000-0002-1774-0692

Andrey K. Martusevich, PhD, DSc (Biol), Chief Researcher, Head of the Laboratory of Medical Biophysics;

ORCID: 0000-0002-0818-5316

Anastasiia S. Kisurina, student of the 5th year of the Pediatric Faculty; ORCID: 0000-0001-9149-789X

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Head of the Moscow Regional Center for Pediatric Gastroenterology, Hepatology; Chief Researcher, Department of Gastroenterology of Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yuri Veltishev; Professor of the Department of Pediatrics with the Course of Children's Surgical Diseases; ORCID: 0000-0001-7308-7280

Summary

Relevance: Crystalloscopy — a method for diagnosing biological fluids (BF) allows you to evaluate the physical properties of BF crystals after dehydration, as well as indirectly determine the state of the BF proteome. Crystallography helps to identify pathological processes (inflammation, oncogenesis, trauma) in the body and further monitor the effectiveness of treatment. A defect in the HAD enzyme leads to a sharp decrease in ketogenesis, the accumulation of long-chain fatty acids, an increase in the formation of dicarboxylic acids that negatively affect the tissues of the brain, heart and liver, and inhibition of a number of enzymes (in particular, gluconeogenesis enzymes).

Objective: to conduct a comparative analysis of the results of crystalloscopic examination of biological fluids in normal and metabolic pathology.

Materials. Materials and methods: Crystalloscopic examination of saliva of 20 people and urine of 7 examined children without a verified diagnosis associated with metabolic pathology and a child with an established pathology of enzyme systems with liver damage. For a detailed analysis of the results of the study, the case history of child B., 10 months old, hospitalized at the Institute of Pediatrics of the University Clinic of the Volga Research Medical University in 2022, was considered.

Discussion: The crystallogenic activity of the biological fluids of a patient with congenital liver enzymopathy is significantly transformed. In dried micropreparations of urine, a moderate increase in the crystal-forming ability of the biomedium was recorded, as indicated by an increase in the level of crystallization and structural index. A sharp increase in the degree of destruction of crystalline structures in the facies testified to the pathological nature of the changes. Also, pronounced shifts in the crystallogenic properties were revealed in the crystallograms of the patient's blood serum according to the activation of dehydration structurization of the blood serum, as indicated by an increase in crystallization and structure index. Similar to urine samples, a sharp increase in the degree of facies destruction was recorded in this biological fluid compared to samples from healthy children.

Conclusions: The method of crystalloscopic examination of biological fluids has the potential in the diagnosis of congenital and acquired persistent metabolic disorders due to the information content and simplicity and cost-effective study within the framework of medical examination.

Keywords: crystalloscopy, deficiency of the enzyme 3-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase (HAD), pediatrics

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

Введение

Кристаллоскопия – метод диагностики биологических жидкостей (БЖ) позволяет оценить физические свойства кристаллов БЖ после дегидратации, а также косвенно определить состояние протеома БЖ [1, 3, 4]. Кристаллография способствует выявлению патологических процессов (воспаление, онкогенез, травма) в организме и дальнейшему отслеживанию эффективности лечения.

Дефицит фермента 3-гидрокси-ацил-КоА-дегидрогеназы (HAD) является генетически детерминированным заболеванием группы дефектов

митохондриального β -окисления жирных кислот. Дефект фермента HAD приводит к резкому снижению кетогенеза, накоплению жирных кислот с длинной цепью, повышению образования дикарбоновых кислот, негативно влияющих на ткани головного мозга, сердца и печени, ингибирование ряда ферментов (в частности, ферментов глюконеогенеза) [2].

Цель работы – сравнительный анализ результатов кристаллоскопического исследования биологических жидкостей в норме и патологии обмена веществ.

Материал и методы

Кристаллоскопическое исследование слюны 20 человек и мочи, у 7 обследуемых детей без верифицированного диагноза, связанного с патологией обмена веществ и у 1 ребенка с установленной патологией ферментных систем с поражением печени.

Для детального анализа результатов исследования была рассмотрена история болезни ребенка Б., 10 месяцев, госпитализированного в Институт педиатрии Университетской клиники Приволжского исследовательского медицинского университета в 2022 году.

Мальчик Б., 10 месяцев, от 2 беременности, 1 родов (1 беременность – самопроизвольный аборт на 9 неделе беременности); ребенок от близкородственного брака. Из анамнеза известно, что у ребенка в 7 месяцев методом секвенирования по Сенгеру выявлена недостаточность длинноцепочечной 3-гидрокси ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот, LCHADD, OMIM#609016) выявлена замена NM_000182.4: c/ 1528G>C (p. Glu510Gln) в гомозиготном состоянии. В Институт педиатрии мальчик поступил впервые с целью коррекции метаболических нарушений, выработки тактики ведения больного ввиду отсутствия эффекта от амбулаторного лечения, сохранение жалоб на отставание в нервно-психическом и моторном развитии.

При поступлении состояние ближе к тяжело-му. Кожа бледная, чистая; отмечается мышечная

гипотония, сидит с поддержкой, не переворачивается. Отеков, цианоза нет, лимфоузлы не увеличены. В зеве чисто, 4 зуба. Язык обложен белым налетом у корня. Носовое дыхание свободное. Перкуторно легочный звук. В легких дыхание пуэрильное, хрипов, одышки нет. Границы сердца не расширены. Тоны сердца ритмичные, умеренная тахикардия. Живот мягкий, безболезненный. Печень +3 см, край гладкий, печень эластичной консистенции, размеры печени по Курлову 10,0–9,0–8,0 см, селезенка не увеличена. Костно-мышечная система без патологии. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул оформленный, окрашен, мочеиспускание в норме, моча светлая. Голова гидроцефальной формы, большой родничок 1,0×1,0 см, не выбухает.

В общем анализе крови выявлена гипохромная анемия средней степени тяжести. В биохимическом анализе крови: синдром цитолиза, холестаза; гипоксия, гиперкапния, pH 7,444. Коагулограмма без значительной патологии. Исследование крови методом полимеразной цепной реакции показало дезоксирибонуклеиновую кислоту герпеса 6 типа, мочи – цитомегаловируса.

Электрокардиограмма: замедление проведения по правой ножке пучка Гисса. Ультразвуковое исследование показало гепатомегалию (+3 см из-под реберной дуги), эхоструктура однородная

равномерная. По данным эхокардиографии: дополнительные трабекулы левого желудочка, открытое овальное окно 2,4 мм с гемодинамически незначимым шунтированием, дефект межжелудочковой перегородки 1,5 мм по типу Толочинова-Роже. Методом непрямой эластометрии печени установлен фиброз по шкале METAVIR 5,6 KPa – F0.

По результатам комплексного обследования был установлен диагноз: Дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеводной цепью. Сопутствующие заболевания: Гепатит метаболический, минимальной степени биохимической активности, F0 (по Metavir). Врожденный порок сердца: дефект межжелудочковой перегородки 1,5 мм, гемодинамически не значимый. Открытое овальное окно 2,4 мм. Синдром мышечной дистонии. Задержка моторного развития на резидуальном фоне. Анемия средней степени тяжести гипохромная, дефицитная.

Хроническая герпетическая микст-инфекция (цитомегаловирусная, герпес 6 типа), активный период. В лечении смесь Моноген 120мл 7–8 раз в сутки, суп крупяной на индейке, фарш индейки, банан, пюре из кабачков, яблок, с 30.08.2022 кукурузный крахмал 7 г/сут дробно в каждое кормление. Инфузии: реамберин, гепа- мерц

250 мг/сут, раствор глюкозы 5% 150мл+ раствор глюкозы 40% 20,0мл скорость 10мл/час. Антибиотикотерапия: меронем 480мг/сут 10 дней. Внутрь: стопдиар, аквадетрим, урсофальк, креон, бифидумбактерин, смекта, виферон свечи.

В динамике на фоне лечения состояние по заболеванию тяжелое стабильное. Аппетит улучшен, прибавка в массе 500 г. Отмечается улучшение аппетита, нервно-моторного развития. Гепатомегалия сохраняется. Ребенок угрожаем по развитию метаболических кризов, гипогликемии.

Результаты

Установлено, что кристаллогенная активность биологических жидкостей пациента с врожденной энзимопатией печени существенно трансформируется (рис. 1 и 2). Так, в высушенных микропрепаратах мочи фиксировали умеренное нарастание кристаллообразующей способности биосреды, на что указывает повышение уровня кристаллизуемости и индекса структурности (рис. 1). При этом краевая зона практически не отличалась от обнаруживаемой для здоровых детей, а о патологическом характере изменений свидетельствовало резкое возрастание степени деструкции кристаллических структур в фации.

Также выраженные сдвиги кристаллогенных свойств выявлены в кристаллограммах сыворотки крови (рис. 2). В частности, при изучаемой наследственной энзимопатии регистрировали активацию дегидратационной структуризации сыворотки крови, на что указывает нарастание кристаллизуемости и индекса структурности. Кроме того, аналогично образцам мочи, в данной биологической жидкости фиксировали резкое увеличение степени деструкции фации по сравнению с образцами БЖ здоровых детей.

Рисунок 1. Результаты кристаллоскопического анализа мочи здоровых детей и пациента с дефицитом 3-гидрокси-ацил-КоА-дегидрогеназы (Кр - кристаллизуемость, ИС - индекс структурности, СДФ - степень деструкции фации, Кз - выраженность краевой зоны микропрепарата)

Figure 1. Results of crystalloscopic analysis of urine of healthy children and patients with 3-hydroxy acyl-CoA dehydrogenase deficiency (Kr - crystallizability, IS - structural index, DFD - degree of facial destruction, EMZM - expression of the micropreparations)

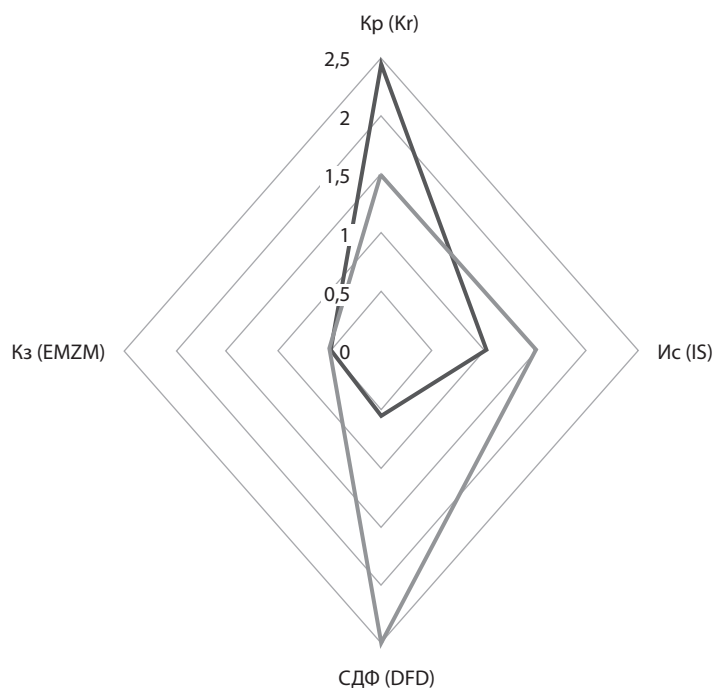
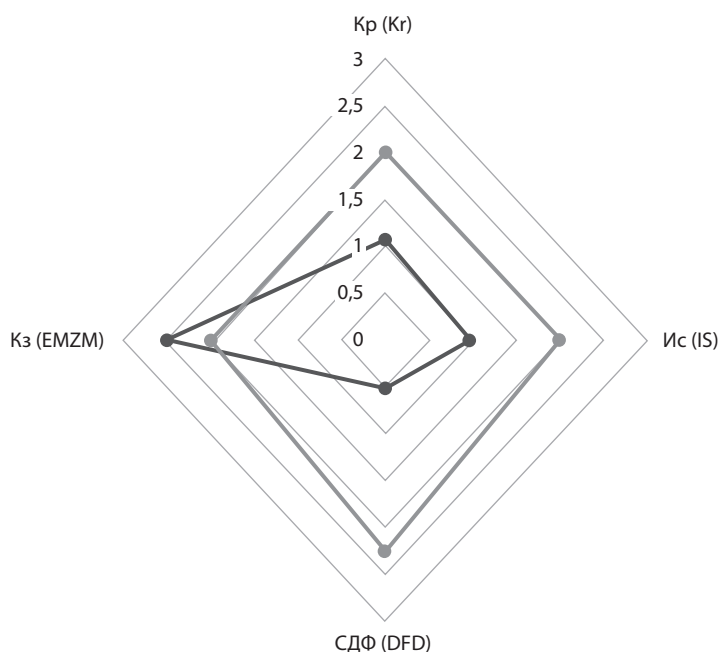


Рисунок 2. Результаты кристаллоскопического анализа сыворотки крови здоровых детей и пациента с дефицитом 3-гидрокси-ацил-КоА-дегидрогеназы (Кр- кристаллизуемость, ИС – индекс структурности, СДФ – степень деструкции фации, Кз- выраженность краевой зоны микропрепарата

Figure 2. Results of crystalloscopic analysis of serum from healthy children and patients with 3-hydroxy acyl-CoA dehydrogenase deficiency (Kr - crystallizability, IS – structural index, SDF – degree of facial destruction, Kz – expression of the marginal zone of the micropreparations)



Выводы

Сложность диагностики и лечения патологии дефицита фермента 3-гидрокси-ацил-КоА-дегидрогеназы обусловлена разнообразием клинических проявлений, вариабельностью возраста манифестации, редкостью заболевания. В таких случаях метод

кристаллоскопического исследования биологических жидкостей имеет потенциал в диагностике врожденных и приобретённых стойких нарушений обмена веществ в силу простоты и экономически выгодного исследования в рамках диспанеризации.

Литература | References

1. Andyushkin, A. I., Sapozhnikov, S. P., Karpunina, A. V. Crystallography of biological fluids (literature review). *Bulletin of the Chuvash University*. 2013;(3):355–359. (in Russ.)
Андышкин А. И., Сапожников С. П., Карпунина А. В., Кристаллография биологических жидкостей (обзор литературы). *Вестник Чувашского университета*. – 2013. – № 3. – С. 355–359.
2. Khramova E. B., Khorosheva E. Yu., Perfilova O. V. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: a case report. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(3):160–162. (in Russ.) doi: 10.14341/probl8636.

- Храмова Е. Б., Хорошева Е. Ю., Перфилова О. В. Недостаточность 3-гидрокси-ацил-КоА-дегидрогеназы длинноцепочечных жирных кислот: клинический случай. *Пробл. эндокр.* – 2018. – № 3. – С. 160–162. doi: 10.14341/probl8636
3. Kokornaczyk M. O., Bodrova N. B., Baumgartner S. Diagnostic tests based on pattern formation in drying body fluids – A mapping review. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2021. – 208, 112092. doi:10.1016/j.colsurfb.2021.112092.
4. Martusevich A. K., Kamakin N. F. Crystallography of biological fluid as a method for evaluating its physicochemical characteristics. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2007;143(3):385–388. (in Russ.)