

DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i4.2159>А.А. Баранов<sup>1, 2</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 3, 4</sup>, А.Н. Сурков<sup>5</sup>, О.С. Гундобина<sup>1</sup>, Е.А. Вишнева<sup>1, 3</sup>, Т.В. Маргиева<sup>1, 3</sup>, Н.Д. Вашакмадзе<sup>1, 3</sup>, Л.Р. Селимзянова<sup>1, 2, 3</sup><sup>1</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация<sup>4</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация<sup>5</sup> Национальный медицинский исследовательский Центр Здоровья Детей, Москва, Российская Федерация

# Ведение детей с гликогеновой болезнью (нозологические формы с поражением печени). Современные клинические рекомендации

## Контактная информация:

Гундобина Ольга Станиславовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, врач-гастроэнтеролог НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: [olgound@yandex.ru](mailto:olgound@yandex.ru)

Статья поступила: 18.07.2020, принята к печати: 14.08.2020

Гликогеновая болезнь относится к наследственной патологии углеводного обмена, причиной которой являются мутации различных генов, кодирующих ферменты, ответственные за синтез и распад гликогена. Вследствие энзимных дефектов происходит избыточное отложение гликогена в клетках различных тканей, главным образом в печени и мышцах. Авторами представлены современные эпидемиологические данные и особенности этиопатогенеза гликогеновой болезни, даны клинические характеристики различных типов данной нозологии. В соответствии с разработанными клиническими рекомендациями приведены данные по лабораторно-инструментальным и морфологическим признакам гликогеновой болезни у детей, а также сведения о методах лечения гликогеновой болезни. Ввиду многообразия клинических форм гликогенозов в статье представлена актуальная информация по тем типам патологии, которые протекают с преимущественным поражением печени.

**Ключевые слова:** нарушения углеводного обмена, болезни накопления гликогена, гликогеноз, этиология, патогенез, клиническое течение, дифференциальный диагноз, дети

**Для цитирования:** 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): 303–317. doi: 10.15690/pf.v17i4.2159.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гликогеновая болезнь (ГБ) — обобщающее название группы наследственных нарушений углеводного обмена, связанных с генетически детерминированными дефектами ферментов, участвующих в синтезе и распаде гликогена, ввиду чего последний накапливается в избыточном количестве в различных органах и тканях, в основном в печени и/или мышцах.

## КЛАССИФИКАЦИЯ

Общепринятая номенклатура ГБ пока не разработана. В настоящее время используется классификация, предложенная Дж. Кори в 1954 г. и построенная по хронологическому принципу: типы ГБ обозначаются римскими цифрами и располагаются в порядке открытия синдромов и соответствующих ферментных дефектов. Сейчас принято выделять до 15 различных типов ГБ. Важно отметить, что у одного пациента возможно сочетание нескольких ферментных дефектов, и в таких случаях принято говорить о неидентифицированных

типах ГБ. Нарушение расщепления гликогена может поражать в первую очередь печень и/или мышцы, поэтому в настоящее время оправданным также считается патогенетическое деление ГБ на печеночные, мышечные и смешанные формы [1]. Приводимая рабочая классификация ГБ учитывает типы и эпонимы заболеваний, ферментные дефекты, важнейшие клинико-лабораторные характеристики, особенности течения и прогноза этой патологии (приложение 1). Данный обзор посвящен группе гликогенозов, протекающих с поражением печени.

В зависимости от уровня поражения в ферментной системе глюкозо-6-фосфатазы выделяют 2 основных подтипа ГБ I типа: Ia и Ib.

**Гликогеновая болезнь Ia типа** (синонимы: болезнь фон Гирке, гепаторенальный гликогеноз, гепатонефромегальный гликогеноз, дефицит глюкозо-6-фосфатазы) — аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефицитом глюкозо-6-фосфатазы и ассоциированное с избыточным накоплением гликогена нормальной структуры в печени, почках и слизистой оболочке кишечника.

**Гликогеновая болезнь Ib типа** — аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефицитом микросомального транспортного белка  $T_1$  (транслоказы глюкозо-6-фосфатазы) и ассоциированное с избыточным накоплением гликогена нормальной структуры в печени, почках и слизистой оболочке кишечника.

**Гликогеновая болезнь III типа** (синонимы: болезнь Кори, болезнь Форбса, лимитдекстриноз, дефицит амило-1,6-глюкозидазы, дефицит гликоген-деветвящего фермента «дебранчера») — аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефицитом гликоген-деветвящего фермента, представленного амило-1,6-глюкозидазой и 4- $\alpha$ -глюканотрансферазой, и ассоциированное с накоплением гликогена аномальной структуры с короткими боковыми ветвями в печени и/или мышцах. В зависимости от активности каталитических единиц и локализации дефицитного фермента выделяют 4 подтипа ГБ III типа: IIIa, IIIb, IIIc и IIId.

**Гликогеновая болезнь IV типа** (синонимы: болезнь Андерсен, дефицит амило-1,4:1,6-глюкантрансферазы, дефицит гликоген-ветвящего фермента, амилопектиноз) — аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся дефицитом амило-1,4:1,6-глюкантрансферазы (гликоген-ветвящего фермента) и сопровождающееся накоплением гликогена аномальной структуры в различных органах и тканях, включая печень и мышцы.

**Гликогеновая болезнь VI типа** (синонимы: болезнь Херса (Эра), дефицит фосфорилазы печени) — аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефицитом печеночной фосфорилазы и ассоциированное с накоплением гликогена нормальной структуры в печени.

**Развитие IX типа ГБ связано с дефектом фермента киназы фосфорилазы в гепатоцитах, состоящей из 4 разных субъединиц, каждую из которых кодируют различные гены.**

**Гликогеновая болезнь IXa1 и IXa2 типа** (синонимы для IXa1: X-сцепленный печеночный гликогенотипа I, ГБ VIII, VIa, VIb (формально); синонимы для IXa2: X-сцепленный печеночный гликогенотипа II) — X-сцепленное с полом заболевание, вызываемое дефицитом  $\alpha_2$ -субъединицы киназы фосфорилазы (фосфокиназы)

печени и ассоциированное с избыточным накоплением гликогена в органе.

**Гликогеновая болезнь IXb типа** (синонимы: дефицит мышечной/печеночной киназы фосфорилазы) — аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефицитом  $\beta$ -субъединицы мышечной/печеночной киназы фосфорилазы и ассоциированное с накоплением гликогена в печени и мышцах.

**Гликогеновая болезнь IXc типа** (синонимы: недостаточность тестикулярной/печеночной изоформы  $\gamma$ -субъединицы киназы фосфорилазы) — аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефицитом тестикулярной/печеночной изоформы  $\gamma$ -субъединицы киназы фосфорилазы и ассоциированное с накоплением гликогена в печени и мышцах.

#### КОД МКБ:

E74.0 — Болезни накопления гликогена.

#### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Общая ориентировочная численность детей с гликогеновой болезнью на территории РФ составляет 0,34 на 100 000 детского населения [2].

ГБ Ia типа встречается примерно у 80% пациентов среди всех больных ГБ I типа [3]. Частота встречаемости ГБ Ia типа в общей популяции составляет 1:100 000–300 000 [4]. Напротив, среди евреев-ашкенази частота возрастает до 1:20 000, что в 5 раз выше, чем в общем среди лиц европеоидной расы.

ГБ Ib типа встречается примерно у 20% пациентов всех больных гликогенотипа I типа [4].

Пациенты с ГБ III типа составляют приблизительно 24% от всех больных гликогенотипами. Самая высокая частота встречаемости (1:3600) ГБ III типа (подтип IIIa) зафиксирована среди населения Фарерских островов (Северная Атлантика), что связано с эффектом основателя. Соответствующая несущая частота — 1:30. Довольно часто III тип ГБ встречается в популяции североафриканских евреев в Израиле — 1:5400. При этом несущая частота составляет 1:35. Распространенность патологии

Alexander A. Baranov<sup>1, 2</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 3, 4</sup>, Andrey N. Surkov<sup>5</sup>, Olga S. Gundobina<sup>1</sup>, Elena A. Vishneva<sup>1, 3</sup>, Tea V. Margieva<sup>1, 3</sup>, Nato D. Vashakmadze<sup>1, 3</sup>, Liliya R. Selimzyanova<sup>1, 2, 3</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in «Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences», Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

<sup>5</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

## Management of Children with Glycogen Storage Disease (Liver Involvement Forms). Best Practice Guidelines

*Glycogen storage disease is the hereditary carbohydrate metabolism pathology which is caused by mutations in various genes encoding enzymes responsible for glycogenesis and glycogenolysis. Excessive glycogen deposition in various tissues cells (mostly in liver and muscles) occurs due to enzyme defects. The authors present recent epidemiological data and features of glycogen storage disease etiology and pathogenesis. Clinical characteristics of different types of this disease are also presented. The data on laboratory-instrumental and morphological signs of glycogen storage disease in children, as well as data on its treatment methods is provided in accordance with the developed clinical guidelines. The article provides relevant information on disease types with predominant liver involvement, besides the variety of clinical forms of glycogenesis.*

**Key words:** carbohydrate metabolism disorder, glycogen storage disease, glycogenesis, etiology, pathogenesis, clinical course, differential diagnosis, children

**For citation:** Baranov Alexander A., Namazova-Baranova Leyla S., Surkov Andrey N., Gundobina Olga S., Vishneva Elena A., Margieva Tea V., Vashakmadze Nato D., Selimzyanova Liliya R. Management of Children with Glycogen Storage Disease (Liver Involvement Forms). Best Practice Guidelines. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2020; 17 (4): 303–317. doi: 10.15690/pf.v17i4.2159.

в Европе составляет примерно 1:83 000 живых новорожденных, в странах Северной Америки — 1:100 000 живых новорожденных. В США ГБ III типа встречается с частотой 1:100 000 [5].

Больные ГБ IV типа составляют всего 0,3% всех пациентов с болезнями накопления гликогена [20]. Частота встречаемости патологии неизвестна.

ГБ IX типа — причина развития ГБ приблизительно в 25% случаев может быть приписана дефициту киназы фосфорилазы, среди которых IXa тип гликогеноза является наиболее распространенным. Что касается IXb и IXc типов, то в литературе имеются единичные описания [6, 7].

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

**Причиной возникновения ГБ Ia типа** являются мутации в гене G6PC, кодирующем глюкозо-6-фосфатазу, что приводит к ее недостаточности в печени, почках, слизистой оболочке кишечника, а также в островках  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и желчного пузыря. Генный локус гликогеновой болезни Ia типа соответствует 17q21.31. Он содержит 5 экзонов и занимает около 12,5 kb геномной ДНК. Тип наследования — аутосомно-рецессивный [4, 8].

**Патогенез ГБ Ia типа.** Глюкозо-6-фосфатаза катализирует конечную реакцию как глюконеогенеза, так и гидролиза гликогена, расщепляя глюкозо-6-фосфат на глюкозу и неорганический фосфат и являясь единственным источником обеспечения организма большими концентрациями глюкозы. Гипогликемия развивается даже при кратковременном голодании из-за блокады гликогенолиза и глюконеогенеза, происходит также накопление гликогена в печени, почках и слизистой оболочке кишечника, приводя к дисфункции этих органов [8, 9]. Накопление субстрата блокированной реакции, глюкозо-6-фосфата, стимулирует гликолиз и накопление лактата, который, синтезируясь в эритроцитах и мышечной ткани, не может быть превращен в глюкозу в печени (блокада глюконеогенеза). Гипогликемия обуславливает относительно низкую концентрацию инсулина. Снижается соотношение инсулин/глюкагон, стимулируется липолиз, и повышается уровень жирных кислот в плазме. Стимуляция гликолиза ведет к увеличению синтеза глицерола и ацетил-КоА, субстратов и кофакторов синтеза триглицеридов в печени. Глюкагон также стимулирует метаболические пути, угнетающие  $\beta$ -окисление жирных кислот в митохондриях, что сопровождается дикарбоновой ацидурией. Если скорость синтеза аполиipoproteинов и образования липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) отстает от ускоренного синтеза липидов, в гепатоцитах образуются капли жира, вызывая выраженную гепатомегалию (жировая трансформация, стеатоз печени). Лактат является конкурентным ингибитором секреции уратов почечными канальцами, что ведет к гиперурикемии и гипоурикозурии. Гиперурикемия является следствием не только снижения почечного клиренса, но и гиперпродукции мочевой кислоты в результате истощения внутрипеченочного фосфата и ускоренной деградации адениновых нуклеотидов [10, 11].

Поражение почек при ГБ I типа заключается в формировании фокально-сегментарного гломерулосклероза, патогенез которого окончательно не ясен. Не исключено, что это связано с персистирующей гиперлипидемией, возможной причиной рассматриваются также артериальная гипертензия, нередко возникающая при ГБ I типа, и гиперурикемия. В ряде случаев развивается нефролитиаз, конкременты чаще состоят из кри-

сталлов моногидрата оксалата кальция, хотя наличие гиперурикемии дает основания ожидать уратного состава камней. Механизм образования оксалатно-кальциевых конкрементов при ГБ I типа не изучен. Возможно, их формированию способствуют метаболический ацидоз и урикемия, либо дефекты ферментов в печени с возможной аналогией гипероксалурии типа I [12, 13].

**Причиной возникновения ГБ Ib типа** являются мутации гена SLC17A4, кодирующего микросомальный транспортный белок T<sub>1</sub> (транслоказу глюкозо-6-фосфатазы), что приводит к ее недостаточности в печени, почках, слизистой оболочке кишечника. Генный локус ГБ Ib соответствует 11q23.3. Он содержит 9 экзонов и занимает от 4 до 5,3 kb геномной ДНК. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

**Патогенез ГБ Ib типа.** Расположение активного центра глюкозо-6-фосфатазы в просвете эндоплазматического ретикулума (ЭПР) обуславливает необходимость транспортировки всех субстратов и продуктов реакции, катализируемой ферментом, через мембрану ЭПР. Недостаточность белка T<sub>1</sub> сопровождается недостаточностью глюкозо-6-фосфатазы [8]. Специфическим признаком ГБ Ib типа является нейтропения и ухудшение функции нейтрофилов. У таких больных нарушена как двигательная способность нейтрофилов, так и их активность. Кроме того, эти патологические изменения могут быть связаны с нарушением транспорта глюкозы через мембрану полиморфноядерных лейкоцитов. Согласно существующим предположениям, микросомальный транспорт глюкозо-6-фосфата играет определенную роль в антиоксидантной защите нейтрофилов, а генетическая поломка транслоказы глюкозо-6-фосфатазы ведет к нарушению клеточных функций, в частности, апоптоза, что может служить объяснением нейтрофильной дисфункции у больных с ГБ Ib типа [13,14].

**Причиной возникновения ГБ III типа** являются мутации гена AGL, кодирующего гликоген-деветвящий фермент, который представляет собой большой мономерный белок с молекулярной массой приблизительно 160 кД и имеет 2 каталитических единицы: амило-1,6-глюкозидазу и 4- $\alpha$ -глюканотрансферазу, способных функционировать независимо друг от друга, однако для нормального действия деветвящего фермента необходима активность обеих каталитических единиц. Подавляющее большинство больных имеют дефицит этого фермента как в печени, так и в мышцах (подтип IIIa), однако примерно у 15% пациентов он отмечается только в печени (подтип IIIb). Наличие указанных подтипов объясняется различной экспрессией фермента в тканях. В редких случаях селективное снижение активности либо амило-1,6-глюкозидазы, либо 4- $\alpha$ -глюканотрансферазы приводит к развитию подтипов IIIc и IIId болезни соответственно. Генный локус ГБ III типа соответствует 1p21.2. Он содержит 35 экзонов, занимающих 85 kb геномной ДНК. Тип наследования — аутосомно-рецессивный [8].

**Патогенез ГБ III типа.** Амило-1,6-глюкозидаза участвует в метаболизме гликогена в точках ветвления гликогенового «дерева». Фермент является бифункциональным, с одной стороны превращая лимит-декстрин в гликоген с наружными цепями нормальной длины и, с другой, освобождая глюкозу путем гидролиза  $\alpha$ -1,6-глюкозидной связи. Мутация фермента сопровождается нарушением высокоспецифического процесса гликогенолиза, приводя к накоплению в тканях (печень, мышцы) молекул гликогена аномальной формы с укороченными наружными цепями, который оказывает цитотоксическое действие, приводя к дисфункции соответствующих органов. Механизмы форми-

рования гипогликемии и лактатацидоза сходны с таковыми при ГБ I типа [16, 17].

**Причиной возникновения ГБ IV типа** являются мутации в гене *GBE1*, кодирующем амило-1,4:1,6-глюкантрансферазу, что приводит к ее недостаточности в печени, мышцах, лейкоцитах, эритроцитах и фибробластах. Мутации в этом же гене вызывают полигликозановую болезнь у взрослых. Генный локус ГБ IV типа соответствует Зр12.2. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

**Патогенез ГБ IV типа.** Амило-1,4:1,6-глюкантрансфераза участвует в метаболизме гликогена при точках ветвления гликогенного «дерева». Она соединяет сегмент по крайней мере из шести  $\alpha$ -1,4-сцепленных глюкозидных остатков наружных цепей гликогена с гликогеновым «деревом»  $\alpha$ -1,6-гликозидной связью. Мутация фермента нарушает нормальный синтез гликогена, что приводит к образованию аномального полисахарида с амилопектиноподобной структурой (полигликозгликан). Накапливаясь в различных тканях, включая печень и мышцы, он повреждает их клетки [8, 18].

**Причиной возникновения ГБ VI типа** являются мутации в гене *PYGL*, кодирующем фосфорилазу печени. Генный локус ГБ VI типа соответствует 14q21.1. Тип наследования — аутосомно-рецессивный [8].

**Патогенез ГБ VI типа.** Дефицит печеночной фосфорилазы, катализирующей первую реакцию распада гликогена, ведет к его избыточному накоплению в гепатоцитах [19, 20].

**Причиной возникновения ГБ IXa типа** являются мутации гена *PHKA2*, кодирующего  $\alpha_2$ -субъединицу печеночной киназы фосфорилазы, что приводит к ее недостаточности в печени и эритроцитах (подтип IXa1) или только в печени (подтип IXa2). Генный локус ГБ IXa типа соответствует Хр22.13. Тип наследования — X-сцепленный [8].

**Причиной возникновения ГБ IXb типа** являются мутации гена *PHKB*, кодирующего  $\beta$ -субъединицу мышечной/печеночной киназы фосфорилазы. Генный локус ГБ IXb типа соответствует 16q12.1. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

**Причиной возникновения ГБ IXc типа** являются мутации гена *PHKG2*, кодирующего тестикулярную/печеночную изоформу  $\gamma$ -субъединицы киназы фосфорилазы. Генный локус ГБ IXc типа соответствует 16p11.2. Установлено, что ген *PHKG2* содержит 10 экзонов и занимает 9,5 kb геномной ДНК. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

**Патогенез ГБ IX типа.** Дефицит любой из субъединиц киназы фосфорилазы *b* нарушает процесс фосфорилиза печеночной фосфорилазы *b* в фосфорилазу *a*, что ведет к нарушению активации последней и, в итоге, — к невозможности расщепления гликогена. Фосфокиназа состоит из 4 разных субъединиц, каждую из которых кодируют различные гены, располагающиеся в различных хромосомах и по-разному экспрессирующиеся в различных тканях:  $\alpha$  (*PHKA2*),  $\beta$  (*PHKB*),  $\gamma$  (*PHKG2*),  $\delta$  (*CALM1*). Субъединицы  $\alpha$  и  $\beta$  выполняют регуляторные функции,  $\gamma$  — каталитическую функцию, а  $\delta$  — функцию связывания ионов  $Ca^{2+}$ . Субъединица  $\alpha$  имеет две изоформы — мышечную и печеночную, кодируемые двумя разными генами, располагающимися на X-хромосоме. Гены, кодирующие остальные субъединицы, находятся в аутосомных хромосомах. Мутации в генах *PHKA2*, *PHKB* и *PHKG2* вызывают ГБ IXa, IXb и IXc типов соответственно. При развитии одной из четырех основных форм болезни поражаются соответственно, по убыванию частоты встречаемости: печень; печень и мышцы; только мышцы; только сердце. Имеется также подтип IXd

(мышечная форма), вызываемый мутациями в гене *PHKA1* [6, 21].

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинический фенотип Ia типа ГБ гетерогенен, различают две клинические формы.

При первой форме характерно острое течение. Возраст дебюта болезни — неонатальный период, чаще 1-й год жизни (в 3–4 мес). Манифестирует с гипогликемии и лактатацидоза, вскоре присоединяются выраженная гепатомегалия и/или гипогликемические судороги. Гепатомегалия обусловлена как накоплением гликогена (не только в цитоплазме, но и в ядрах клеток), так и накоплением липидов (стеатоз печени). Почки также увеличены и содержат депозиты гликогена в канальцевом эпителии, но селезенка остается нормальных размеров. Для болезни характерны большой выступающий живот, отставание в росте, гипотрофия, перераспределение подкожной жировой клетчатки с локальными отложениями преимущественно на щеках («кукольное» лицо), груди, ягодицах, бедрах. Могут возникать кожные ксантомы наряду с дегенерацией сетчатки в виде множественных дискретных парамакулярных вкраплений желтого цвета. У некоторых больных описана интермиттирующая диарея неясного генеза. Гипогликемия, чаще бессимптомная или с судорогами, тяжелым лактатацидозом, возникает при малейшем голодании [4, 8].

При второй клинической форме больной переживает острые метаболические кризы младенческого возраста и заболевание приобретает хроническое течение. Прогрессируют нарушение функции почек, подагрический артрит, отставание в росте, задержка полового созревания. Патология почек манифестирует протеинурией, далее могут присоединяться нефролитиаз, нефрокальциноз, гипертония, амилоидоз, синдром Фанкони (тотальная проксимальная тубулопатия), дистальный почечно-тубулярный ацидоз с исходом в хроническую почечную недостаточность, требующую гемодиализа и/или трансплантации почек [12, 13]. На фоне гиперлипидемии может развиваться хронический панкреатит. Также характерны нарушения гемостаза (носовые кровотечения), остеопения, остеопороз, склонность к переломам. Диагностируют гепатомегалию (реже — с печеночной недостаточностью), часто аденоматоз печени, имеющий склонность к злокачественному перерождению (гепатома, гепатоцеллюлярная карцинома). Осложнениями ГБ I типа являются аденомы печени. Их развитие возможно в любом возрасте, однако обычно они образуются между второй и третьей декадой жизни с частотой от 16 до 75%, которая не зависит от пола пациентов. Они могут быть единичными и множественными, нередко склонны к озлокачествлению. Период малигнизации опухоли может занимать до 28 лет. В постпубертатный период на первый план выступает гиперурикемия с ее клиническими осложнениями [4, 8].

Почечные поражения при ГБ I типа проявляются фокально-сегментарным гломерулосклерозом, сопровождающимся протеинурией и достаточно часто — снижением почечных функций; очень редко — вторичным амилоидозом AA-типа с отложением амилоида в печени и почках опять же с развитием протеинурии; нарушениями функции проксимальных канальцев (вплоть до формирования синдрома Фанкони); нефролитиазом и нефрокальцинозом. При ГБ I типа длительное время наблюдается гиперфльтрация, что в последующем ведет к «перегрузке» нефронов и, согласно теории Бреннера, последующему склерозированию гломерул и интерстиция. Клинически это выражается в микроальбумину-

рии с трансформацией ее в нарастающую протеинурию и параллельном снижении скорости клубочковой фильтрации вплоть до формирования хронической почечной недостаточности. Развитием этих изменений способствует неадекватный контроль гликемии и других метаболических нарушений. В возрасте после 20 лет дисфункция почек различной степени выраженности наблюдаются почти у 70% пациентов с ГБ I типа [3, 22].

Фанкони-подобный синдром развивается редко, нарушение функции проксимальных канальцев проявляется генерализованной аминокацидурией, фосфатурией и проксимальным типом почечного канальцевого ацидоза за счет повышенной экскреции бикарбонатов. Маркером проксимальной дисфункции служит повышенная экскреция с мочой  $\beta_2$ -микроглобулина. Характерная для синдрома Фанкони глюкозурия отсутствует, т.к. уровень глюкозы в крови и, соответственно, ее фильтрация очень низки. Как правило, Фанкони-подобный синдром развивается у детей раннего возраста с недостаточной эффективной метаболической коррекцией. Нормализация концентрации глюкозы довольно быстро приводит к ликвидации признаков дисфункции проксимальных канальцев, что подтверждает вторичный характер почечных нарушений. Нефролитиаз и нефрокальциноз чаще наблюдают в более старшем возрасте. Проявлениями этих состояний могут быть почечные колики с отхождением конкрементов, обструкция, гематурия, инфекция мочевыводящих путей [12, 23].

У некоторых больных развивается легочная гипертензия, прогрессирующая в хроническую сердечную недостаточность и приводящая к смерти в юношеском возрасте.

Поражение головного мозга, возникающее, скорее всего, вследствие повторных тяжелых гипогликемических атак, также может быть обнаружено у пациентов с гликогенозом I типа [24]. Иногда у таких детей диагностируют изменения при проведении тестов на высокую нервную деятельность и при исследовании вызванных слуховых потенциалов. Причем эти нарушения в значительной степени коррелируют с частотой госпитализаций по поводу гипогликемических атак, тогда как выявление аномалий при электроэнцефалографии (ЭЭГ) полностью совпадает с несоблюдением пациентом диеты.

Поражение мышц при ГБ Ia типа (т.н. метаболическая миопатия) протекает с формированием миопатического синдрома и нарушением функции мышц. Симптомы болезни характеризуются наличием выраженной мышечной гипотонии с последующим нарастанием слабости и атрофии мышц проксимальных отделов рук и ног (амиотрофический симптомокомплекс) [25].

Клинический фенотип ГБ Ib типа практически не отличим от такового при ГБ Ia типа. Наряду с клиническими симптомами и лабораторными изменениями, имеющимися при гликогенозе Ia, характерными признаками гликогеноза Ib являются тяжелые рецидивирующие инфекции и воспалительные заболевания кишечника, что связано с наличием нейтропении и дисфункции нейтрофилов. В отличие от гена глюкозо-6-фосфатазы экспрессия гена транслоказы глюкозо-6-фосфатазы происходит не только в печени, но и в гемопоэтических клетках-предшественниках, что может служить объяснением возникновения нейтропении и частых инфекций. Однако у определенной группы пациентов с гликогенозом Ib нейтропению не обнаруживают, что, возможно, связано с мутацией транслоказы глюкозо-6-фосфатазы с резидуальной транспортной активностью.

Как уже было отмечено, характерная особенность больных гликогенозом Ib — высокая частота развития

воспалительных заболеваний кишечника (крупноподобного колита). Среди сопутствующих симптомов встречаются: лихорадка, диарея, периоральные и перианальные изъязвления. Однако никакой корреляции между тяжестью основного заболевания и кишечными симптомами не зафиксировано. Также не установлено связи между генотипом и наличием нейтропении, бактериальных инфекций и системных осложнений у пациентов с гликогенозом Ib.

Тяжелые инфекционные осложнения у данных пациентов связаны как с нейтропенией, так и с функциональными дефектами полиморфноядерных нейтрофилов и моноцитов. У детей раннего возраста с ГБ Ib могут наблюдаться частые отиты, гингивиты и фурункулез. Так же, как и при гликогенозе Ia, пациенты с типом Ib могут страдать периодической диареей. Основной причиной нарушения стула является воспаление слизистой оболочки кишечника, что подтверждается повышением экскреции  $\alpha_1$ -антитрипсина с фекалиями и наличием гистологических признаков колита.

Довольно редко у больных гликогенозом Ib может развиваться терминальная почечная недостаточность, и в этих случаях необходима трансплантация почки. У этих пациентов повышена также частота встречаемости аутоиммунных поражений щитовидной железы и гипотиреоза, при этом для больных гликогенозом Ia патология щитовидной железы нехарактерна [26–29].

ГБ III типа. Клинически болезнь проявляется в периоде новорожденности или в раннем детстве и характеризуется гепатомегалией, гипогликемией, дислипидемией, гипостатурой и в некоторых случаях — небольшим отставанием в умственном развитии. Симптомы поражения мускулатуры могут обнаружиться вместе с нарушением функционального состояния печени или через долгое время после исчезновения печеночных симптомов, или же после купирования последних в детстве. В небольшой группе пациентов мышечные симптомы диагностировали только во взрослом состоянии в отсутствие информации о каких-либо изменениях печени в детстве и последующей жизни. Обычно выраженность симптоматики поражения печени уменьшается с возрастом и полностью отсутствует в постпубертате. Крайне редко имеет место прогрессирующее поражение печени вплоть до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Медленно прогрессирующая мышечная слабость, незначительная в детском возрасте, зачастую выходит на первый план у взрослых, больных гликогенозом IIIa, нарастает гипотрофия мышц дистальных отделов конечностей. Также у большинства пациентов с гликогенозом IIIa в разной степени поражается сердечно-сосудистая система — от ЭКГ-признаков желудочковой гипертрофии до выраженной кардиомегалии. У таких пациентов могут иметь место аномалии лицевого скелета (вдавленная переносица и широкий вздернутый кончик носа, слабовыраженные скаты носа, дугообразный рот с тонкой красной каймой, а также глубоко посаженные глаза). У больных гликогенозом III типа встречаются хронические отиты или рецидивирующие синуситы. Некоторые больные с гликогенозом III попадают в группу высокого риска развития остеопороза, что, в свою очередь, может являться следствием лактатацидоза и гипогонадизма.

Поражение мышц при ГБ III типа (т.н. метаболическая миопатия) проявляется генерализованной гипотонией мышц с последующим формированием амиотрофического симптомокомплекса в скелетной мускулатуре, сопровождающимся быстрым угасанием сухожильных и периостальных рефлексов. Особенностью синдрома поражения мышц при данном заболевании является

сочетание этих изменений с ограничением подвижности позвоночника, напоминающим по клиническим проявлениям анкилозирующий спондилоартроз (болезнь Бехтерева). Однако, в отличие от него, рентгенологические признаки этого заболевания при гликогенозе III типа отсутствуют. Нарастание двигательных расстройств медленное. Обычно больные доживают до зрелого возраста. Поражение почек при ГБ III типа проявляется ренальным тубулярным ацидозом [16, 17, 30].

ГБ IV типа. Клинические признаки гликогеноза IV типа крайне разнообразны ввиду обширного спектра потенциально поражаемых тканей. Такое различие в фенотипических проявлениях может быть обусловлено существованием тканеспецифичных изоформ дефицитного фермента. В настоящее время выделяют следующие формы заболевания: классическая печеночная, непрогрессирующая печеночная, фатальная перинатальная нервно-мышечная, врожденная нервно-мышечная, детская нервно-мышечная, взрослая нервно-мышечная с изолированной миопатией [31, 32].

Ребенок, больной классической печеночной формой гликогеноза IV, при рождении ничем не отличается от здорового новорожденного. Однако болезнь быстро прогрессирует и приводит к развитию цирроза печени уже в раннем детстве, впоследствии быстро развивается печеночная недостаточность, которая приводит к смерти в возрасте 3–5 лет. У таких детей диагностируют плохую прибавку массы тела, гепатоспленомегалию и цирроз печени уже в первые 18 мес жизни. Крайне редко печеночная форма прогрессирует медленно или не прогрессирует вовсе. У больных непрогрессирующей формой может быть обнаружена гепатоспленомегалия и незначительное повышение содержания трансаминаз в сыворотке крови. Обычно у таких детей не отмечается нарушения роста и развития, со временем концентрации печеночных ферментов могут вернуться к нормальным значениям.

При поражении нескольких систем принято говорить о сочетанной форме ГБ IV типа, признаки которой включают в себя периферическую миопатию с развитием кардиомиопатии или без нее, а также нейропатию и цирроз печени. Симптомы заболевания могут проявиться как в неонатальном периоде, так и у взрослых. Нейромышечные изменения подразделяют на 4 группы, в зависимости от времени их возникновения. У детей с перинатальной (фатальной) формой болезни, которая может послужить причиной водянки плода и водянки оболочек плодного пузыря, нередко развивается артрогрипоз конечностей вследствие акинезии. При обнаружении у матери во время беременности кистозной гигромы в шейке матки можно предполагать потенциальную вероятность развития данной патологии у ребенка. У больных с сочетанной формой выявляют гипотонию, гипорефлексию, кардиомиопатию, угнетение дыхания и поражение нервной системы на уровне нейронов. Поражение печени нетяжелое и не приводит к развитию цирроза и печеночной недостаточности. Летальный исход в неонатальном периоде неизбежен.

Клиническими симптомами детской нейромышечной формы болезни являются миопатия и кардиомиопатия, которые могут возникать в любом возрасте [33]. Первые признаки патологии — непереносимость физических нагрузок, одышка при физическом напряжении и застойная сердечная недостаточность в запущенных случаях. В патологический процесс может быть вовлечена только мышечная ткань, при этом уровни сывороточной креатинкиназы могут оставаться в пределах нормальных значений.

Взрослая форма болезни представляет собой изолированную миопатию или полиглюкозановую болезнь

(болезнь Лафоры). Симптомы могут напоминать таковые при мышечной дистрофии: прогрессирующее нарушение походки и слабость проксимальных отделов конечностей (больше в руках, чем в ногах). Поражаются верхний и нижний моторные нейроны. Заболевание может проявиться в виде пирамидного тетрапареза, периферической нейропатии, раннего нейрогенного мочевого пузыря, экстрапирамидных симптомов, судорог и когнитивных нарушений, приводящих к развитию деменции.

ГБ VI типа. Заболевание проявляется в раннем детском возрасте в виде гепатомегалии и задержки роста. Обычно протекает доброкачественно, с достижением стойкой ремиссии симптомов по мере роста ребенка. Клиническая картина зависит от степени выраженности гипогликемии, которая при данной форме патологии может быть легкой или среднетяжелой. Из главных симптомов болезни: задержка роста, значительная гепатомегалия. При некоторых мутациях сохраняется резидуальная активность фермента, и у таких пациентов болезнь протекает легче [34].

ГБ IXa типа является одной из самых мягких форм гликогеноза и сходна по своему течению с типом VI. Клинические проявления обоих подтипов (IXa1, IXa2) идентичны и включают гепатомегалию, задержку роста и моторного развития, гипотонию. Спленомегалия, цирроз печени, «кукольное» лицо, остеопороз, неврологические поражения, повышение уровня сывороточного лактата, метаболический ацидоз и почечно-канальцевый ацидоз у данных пациентов выявляют чрезвычайно редко. С возрастом также постепенно исчезают имеющиеся клинические признаки и нормализуются биохимические показатели. Заболевание характеризуется доброкачественным течением — зачастую у взрослых пациентов отсутствует какая-либо симптоматика.

При ГБ IXb типа классические клинические признаки: низкий рост, выраженная гепатомегалия, диарея, мышечная гипотония в сочетании с легкой мышечной слабостью.

ГБ IXc дебютирует в детском возрасте и характеризуется гепатомегалией с нарушением функции печени, мышечной гипотонией, задержкой роста. В большинстве случаев со временем выраженность этих симптомов уменьшается, однако у некоторых больных имеется высокий риск развития фиброза и цирроза печени [34, 35].

## ДИАГНОСТИКА

Диагноз ГБ следует заподозрить у пациента с характерным внешним видом: «кукольное» лицо, увеличенный в размерах живот, выраженная гепатомегалия. К основным лабораторным проявлениям относятся: гипогликемия, метаболический лактатацидоз, синдром цитолиза, холестаз и гиперлипидемия. Несмотря на общность патогенеза всех форм ГБ, тем не менее, при каждом типе отмечается дефект разных ферментов, что может отражаться на характере течения болезни.

На основании клинико-лабораторного и инструментального обследования подтверждается (или исключается) возможность наличия у ребенка ГБ. Окончательная верификация ГБ проводится с помощью молекулярно-генетического исследования в референсном Федеральном центре. План ведения пациентов с гликогеновой болезнью представлен в приложении 2.

## ЖАЛОБЫ И АНАМНЕЗ

При сборе анамнеза и жалоб следует обратить внимание на наличие:

- увеличения в размерах живота;
- эпизодов судорог;

- слабости;
- повышенной утомляемости;
- бледности кожных покровов;
- повышенной потливости;
- запаха «ацетона изо рта»;
- тремора конечностей;
- повышенного чувства голода;
- повышенной раздражительности натошак; плача без причины;
- трудности пробуждения (особенно после ночного сна);
- носовых кровотечений;
- задержки роста.

### ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

При физикальном осмотре следует обратить внимание на наличие:

- большого, выступающего живота;
- локального отложения подкожной жировой клетчатки, преимущественно на щеках («кукольное» лицо), груди, ягодицах, бедрах;
- выраженной гепатомегалии;
- отставания в росте;
- гипотрофии;
- кожных ксантом на локтях, коленях, ягодицах, бедрах.

### ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

- Клинический анализ крови назначается пациентам с ГБ с целью контроля уровня нейтрофилов (у пациентов с ГБ Ib типа отмечается абсолютная нейтропения: менее 1000 клеток/мл) и своевременной диагностики анемии.
- Клинический анализ мочи у пациентов с ГБ может выявить снижение удельного веса мочи, протеинурию, гематурию, лейкоцитирию [2].

**Комментарий:** Прогрессирующее поражение почек при ГБ I типа проявляется возникновением микроальбуминурии с последующим нарастанием протеинурии и снижением скорости клубочковой фильтрации вплоть до формирования хронической почечной недостаточности. На фоне развития нефролитиаза и нефрокальциноза могут отмечаться гематурия, инфекции мочевыводящих путей [12]. Поражение почек при ГБ III типа проявляется ренальным тубулярным ацидозом [5].

- Всем пациентам с ГБ показано проведение биохимического анализа крови, включающего следующие показатели: глюкоза, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), лактат (молочная кислота), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), общий белок, холестерин, триглицериды, креатинин, мочевиная кислота, билирубин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), креатинфосфокиназа (КФК) (по показаниям: при наличии/подозрении на кардиопатологию — исследование уровня/активности изоферментов креатинкиназы в крови), электролиты (калий, натрий, общий кальций, фосфор, магний) [2, 36].

**Комментарий:** Гипогликемия (0,6–3,0 ммоль/л), чаще бессимптомная или с судорогами, тяжелым лактацидозом (3,0–10,0 ммоль/л), возникает при малейшем голодании и при отсутствии своевременной верификации диагноза и лечения приводит к смерти в возрасте от 1 до 3 лет. Кроме того, в сыворотке крови отмечается повышение концентраций триглицеридов («хилезная» сыворотка), общего холестерина, а также липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Также отмечается гиперурикемия, повышение сывороточных концентраций АЛТ, АСТ, ЩФ,

ГГТ, ЛДГ [22, 36]. У детей с ГБ III типа с вовлечением в патологический процесс мышц, кроме указанных изменений, часто диагностируют повышение сывороточной концентрации КФК в покое [29]. У пациентов с ГБ VI и IX типов отмечаются аналогичные лабораторные изменения, выраженность которых значительно меньше и купируется с возрастом (обычно в пубертатном периоде) [34]. Концентрация глюкозы в сыворотке крови обычно нормальна при ГБ IV типа [32].

- При проведении исследования крови на кислотно-щелочное состояние у ряда больных выявляют метаболический ацидоз (рН крови до 7,34 и ниже), который ухудшает состояние больного и приводит к декомпенсации с развитием респираторного дистресс-синдрома при заболеваниях верхних дыхательных путей [2, 36].
- При проведении исследования гемостаза (коагулограмма) у пациентов со сниженной функцией печени может отмечаться снижение протромбинового индекса (ПТИ) и повышение международного нормализованного отношения [2, 36].
- Проведение 72-часового непрерывного мониторинга глюкозы необходимо для выявления скрытых гипогликемий, особенно в ночное время, т.к. однократных хаотичных измерений концентрации глюкозы в крови с помощью глюкометра часто бывает недостаточно [2, 36].
- Рекомендовано исследование гликемического профиля при первичной госпитализации для верификации диагноза — с глюкозой (глюкозотолерантный тест), далее — с пищевой нагрузкой (при динамическом наблюдении) [2].
- У пациентов с аденомами печени проводится определение концентрации альфа-фетопroteина в сыворотке крови для исключения малигнизации процесса [2, 37, 38].
- Для верификации диагноза рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования. В настоящее время разработаны методы полного секвенирования генов, мутации в которых ответственны за развитие различных типов ГБ [4, 16, 19].

### ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

- Ультразвуковое исследования (УЗИ) органов брюшной полости проводится с целью оценки размеров печени и состояния ее паренхимы [2].

**Комментарий:** при УЗИ у всех больных отмечается значительное увеличение обеих долей печени, в особенности левой. Паренхима печени гиперэхогенна, структура ее характеризуется диффузной неоднородностью за счет множественных мелких гиперэхогенных эхосигналов с равномерным распределением по всему объему паренхимы. Отмечается также ослабление прохождения ультразвука в виде снижения четкости изображения дистальных участков паренхимы от 1/4 до 1/2 по глубине органа. Эта особенность эхографической картины обычно наиболее выражена при I типе ГБ по сравнению с III, VI, IX типами. Одновременно имеет место обеднение сосудистого рисунка печени: визуализируются единичные, тонкие, горизонтально направленные печеночные вены с ровным контуром; практически отсутствует рисунок мелких ветвей воротной вены. В редких случаях визуализируются аденомы печени (единичные или множественные), отличающиеся структурным разнообразием — гипозэхогенные с гиперэхогенным ободком или гиперэхогенные с анэхогенным ободком. Иногда отмечается небольшое увеличение размеров селезенки без изменений ее паренхимы и сосудистого рисунка

ка. При наличии цирроза печени (ЦП) визуализируются неровный контур печени, множественные узлы различной экзогенности в паренхиме органа, расширение диаметров стволов воротной и селезеночной вен.

- При проведении УЗИ почек у пациентов с ГБ I типа отмечаются увеличение их размеров, утолщение паренхимы и повышение экзогенности коркового слоя; собирательная система почек без особенностей [12, 39].
- У пациентов с ГБ III и IV типов выявляют различные поражения органов сердечно-сосудистой системы — от ЭКГ-признаков желудочковой гипертрофии до выраженной кардиомегалии, кардиофиброза и сердечной недостаточности [5, 32, 33]. В связи с этим рекомендовано проведение эхокардиографии (Эхо-КГ) и электрокардиографии (ЭКГ).
- Для оценки состояния структуры печени у детей с ГБ рекомендовано проведение неинвазивной транзитной эластографии печени (ТЭП) [2].

**Комментарий:** У пациентов с ГБ отмечаются фибротические изменения различной степени выраженности вплоть до формирования ЦП. Важно отметить, что ТЭП позволяет выявить структурные изменения печени даже при отсутствии лабораторных изменений.

- Проведение рентгенографии костей кистей у подавляющего числа детей с ГБ выявляет отставание костного возраста от паспортного [2].
- Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (денситометрия) поясничного отдела позвоночника выявляет снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ).

**Комментарий:** Результаты денситометрии необходимо интерпретировать в сопоставлении с костным возрастом.

- Для уточнения размеров и оценки картины паренхимы печени, а также при необходимости дифференциальной диагностики типов заболевания (на момент постановки диагноза) рекомендовано проведение компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости. В динамике эти исследования проводятся с целью оценки рентгеновской плотности, выявления узлов регенерации, а также наличия и состояния аденом печени [2].

**Комментарий:** Общий КТ-признак для всех типов ГБ — преимущественное увеличение левой доли печени и индекса I сегмента, а также изменение рентгеновской плотности паренхимы печени в зависимости от типа заболевания. Так, при I типе ГБ отмечается ее снижение, либо нормальные показатели, а при III, VI и IX типах, наоборот, значительное повышение [2].

- Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) проводится при наличии соответствующих жалоб или признаков портальной гипертензии [2].

### ИНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- В ряде случаев с целью дифференциальной диагностики и уточнения стадии фиброза рекомендовано проведение пункционной биопсии печени с морфологическим исследованием биоптата [2].

**Комментарий:** Особенностью морфологической картины печени при гликогеновой болезни Ia типа является типичное изменение гепатоцитов: они имеют вид «растительных» клеток, границы их четкие, имеют штампованный вид, оптически пустую цитоплазму, часто вакуолизированное и смещенное к периферии ядро. В цитоплазме гепатоцитов наблюдается глыбчатое распределение гликогена, часто скапливающегося в больших количествах.

Гликоген выявляется нередко и в вакуолизированных ядрах гепатоцитов. Наряду с этим отмечается выраженная белковая (вплоть до вакуольной), а также мелко- и крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов с их некробиозом и некрозом. Ретикулиновые и коллагеновые волокна, разрастаясь на месте гибели гепатоцитов, образуют ограниченные фиброзные очажки в дольках; наблюдается «капилляризация» синусоидов с последующей облитерацией их просвета. Воспалительные изменения либо отсутствуют, либо отмечается незначительная, преимущественно моноклеарная инфильтрация портальных трактов, их фиброзирование с разрастанием соединительной ткани и внедрением септ в паренхиму органа, что ведет к перестройке его архитектоники. Возможно развитие цирроза с формированием «ложных» печеночных долек.

При ГБ III типа морфологические изменения печени в целом сходны с таковыми при ГБ I типа, однако выраженная белковая дистрофия клеток преобладает над жировой. Обычно имеется перипортальный и/или септальный фиброз, а иногда и микронодулярный цирроз печени, что, возможно, связано с накоплением аномального короткоцепочечного гликогена.

При ГБ IV типа характерным морфологическим признаком является наличие в цитоплазме гепатоцитов светло-эозинофильных включений округлой, овальной и бобовидной формы с оптически пустым ободком по периферии, PAS-позитивных, устойчивых к амиллазе (т.н. гликогеновые тельца). При этом наиболее часто отмечается цирротическая трансформация печени. При электронной микроскопии обнаруживают накопление амилопектиноподобного вещества как в нейронах, так и в мышечных волокнах.

При ГБ VI и IX типов гистопатологическая картина печени в целом сходна с таковой при I и III типе заболевания. Однако белковая дистрофия гепатоцитов преобладает над жировой, а степень их выраженности невысокая. Зафиксированы случаи интенсивной портальной и внутريدольковой инфильтрации межлочечной ткани преимущественно лимфоидными элементами. Фиброз обычно умеренный, но описаны случаи цирроза печени, особенно при IXc типе [40, 41].

- Проведение пренатальной диагностики рекомендовано в семьях, где есть больной ребенок.

**Комментарий:** пренатальная диагностика ГБ Ia типа возможна путем исследования биоптата печени плода (на сроке 18–22 нед) методами энзимодиагностики и методами ДНК-анализа.

Пренатальная диагностика ГБ III типа возможна путем определения активности амило-1,6-глюкозидазы в культуре амниоцитов, культуре и биоптате хориона и методами ДНК-анализа.

Пренатальная диагностика ГБ IV типа возможна путем определения активности амило-1,4:1,6-глюкан-трансферазы в культуре амниоцитов, биоптате и культуре хориона и методами ДНК-анализа [1].

### ЛЕЧЕНИЕ

Специфическое лечение ГБ до настоящего времени не разработано. Основным видом патогенетической терапии является режим питания и диета, направленные на предупреждение и борьбу с гипогликемией, метаболическим ацидозом, кетозом, гиперлипидемией, коррекцию нарушений функционального состояния гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта.

Учитывая полисистемность поражения, рекомендовано ведение пациентов с ГБ мультидисциплинарной командой, включающей педиатра, гастроэнтеролога, гене-



тика, диетолога, нефролога, кардиолога, невролога, гематолога, ортопеда, хирурга и медицинского психолога. Консультации указанных специалистов назначаются в соответствии с клиническими проявлениями заболевания при первичной диагностике и динамическом наблюдении (при наличии показаний).

### КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

При условии адекватной диетотерапии возможно минимизировать метаболические нарушения, связанные с течением болезни, а также снизить риск развития отсроченных осложнений. Соотношение основных пищевых веществ в питании больных с различными типами гликогеноза отлично от такового у здоровых детей из-за повышения содержания углеводов и белка и снижения доли животного жира.

- Ввиду особенностей метаболизма при различных видах ГБ рекомендовано преимущественное увеличение потребления углеводов (I тип) или животного белка (III, VI и IX типы) [42, 43]. Снижение содержания жира в лечебных диетах направлено на коррекцию имеющихся нарушений липидного обмена. К сожалению, эффективность диетотерапии зачастую снижена из-за того, что пациенты попросту нарушают ее [44].

Рекомендована, особенно для пациентов с I типом ГБ, организация дробного питания с равномерным распределением легкорастворимых углеводов в течение суток [42, 43].

С этой целью количество приемов пищи увеличивают до 6–8 раз в день (включая ранний завтрак в 6:00–7:00 и поздний ужин в 22:00), что позволяет поддерживать нормогликемию.

При концентрации глюкозы ниже 2,5 ммоль/л дополнительно вводят 1–2 ночных кормления.

- Рекомендовано назначение сырого кукурузного крахмала, имеющего свойство медленно и непрерывно расщепляться под действием панкреатической амилазы до глюкозы, что позволяет обойтись без частого круглосуточного кормления [42].

В связи с особенностями молекулярного строения усвоение глюкозы из кукурузного крахмала выше, чем из картофельного. Первые попытки использования сырого кукурузного крахмала предпринимают к концу 1-го года жизни ребенка. Крахмал смешивают с водой, безлактозными/безсахарозными смесями, соевым молоком или с другими напитками, не содержащими сахара, которые получает ребенок. Для младенцев и детей раннего возраста целевая доза кукурузного крахмала составляет порядка 1,6 г/кг (каждые 3–4 ч, включая ночной прием), а для пациентов, достигших школьного возраста, она возрастает до 1,7–2,5 г/кг (каждые 4–6 ч) [42, 45].

Применение крахмала позволяет достичь удовлетворительной концентрации глюкозы в крови и поддерживать ее в среднем на протяжении 4,25 ч (диапазон от 2,5 до 6 ч). При осуществлении регулярного контроля гликемии может снизиться степень вовлеченности почек в патологический процесс.

При диетотерапии ГБ также описано применение необработанного модифицированного кукурузного крахмала: использование его в диете в дозе 2,0 г/кг (смешанного с водой) сопровождалось у большинства наблюдаемых пациентов с Ia, Ib и III типами ГБ достижением большей продолжительности нормогликемии и более благоприятного метаболического контроля (по сравнению с применением традиционного кукурузного крахмала) [46].

При диетотерапии гликогенозов рекомендовано соблюдение определенного режима питания [42]. Первый

прием пищи, как правило, назначают на 5:00–6:00 утра, он может состоять из каши, отварной вермишели, чая с глюкозой, далее следуют основной и 2-й завтрак, обед, полдник, ужин. Последний прием пищи приходится на 22:00–23:00, состоит главным образом из кефира и обезжиренного творога. В 0:00 и при необходимости ночью дают кукурузный крахмал.

Среднесуточные нормы потребности в пищевых веществах и энергии детей с часто встречающимися типами ГБ представлены в приложении 3.

- В связи со склонностью больных гликогенозом к развитию ацидоза и гиперлактатемии рекомендовано ограничивать или полностью исключать из рациона сахарозу (пищевой сахар), фруктозу и галактозу, т.к. эти сахара у пациентов с ГБ расщепляются не до глюкозы, как у здоровых людей, а до лактата, что может усугублять лактатацидоз [42, 45]. Содержание легкоусвояемых углеводов составляет 5–20% от общего суточного количества углеводов пищи, преимущественно за счет глюкозы — в среднем 40–80 г глюкозы в сутки.

В связи с выраженными нарушениями функции печени и желчеотделения больным с ГБ рекомендовано назначать диету № 5 по Певзнеру, лишенную экстрактивных веществ, продуктов, богатых эфирными маслами и органическими кислотами, жирных, острых и пряных блюд, приправ [42]. Рекомендовано исключить жировые продукты (сливочное и топленое масло, сметана, сливки), богатый холестерином яичный белок, кондитерские изделия с кремом, мягкую сдобную выпечку.

Рекомендовано ограничивать или исключать продукты, содержащие фруктозу и галактозу: пищевой сахар, цельное молоко и его производные, содержащие молочный сахар (лактозу), фрукты (свежие и сушеные), корнеплоды, шпинат, щавель, все сладкие кондитерские изделия, плодоовощные концентрированные соки, фруктовые воды, мед, варенье, сиропы, конфеты, а также некоторые медикаменты, содержащие сахар [42, 45].

Для предупреждения развития кетоацидоза рекомендовано исключить продукты, богатые среднецепочечными триглицеридами (кокосовое масло, некоторые специализированные смеси для энтерального питания) [42].

Рекомендованы нежирные сорта мяса и рыбы, все крупы, макаронные изделия, яичный белок, молоко, кефир, йогурты жирностью не более 1,5%, обезжиренный творог, неострый сыр жирностью 5–10%, подсушенный пшеничный хлеб, сухие несладкие галеты, сладости, приготовленные на глюкозе, фрукты и овощи, содержащие сравнительно небольшое количество фруктозы (лимон, зеленые яблоки, клюква, земляника, облепиха, картофель), все виды капусты (белокачанную — умеренно), огурцы, томаты (ограниченно), тыква, кабачок, патиссоны, баклажаны, лук-порей, огородная зелень (ограниченно), фруктовые соки, разбавленные на 1/2 кипяченой водой, некрепкий чай, отвары и морсы, приготовленные из разрешенных фруктов и ягод с добавлением глюкозы, растительное масло (подсолнечное, кукурузное, льняное, соевое, рапсовое, тыквенное) в количестве 3–4 чайных ложек в день (добавлять непосредственно в блюда) [42, 45].

Детям с I типом ГБ рекомендовано применение низко- и безлактозных смесей для питания детей 1-го года жизни на молочной и соевой основе, смесей для энтерального питания, лишенных лактозы и не содержащих среднецепочечных триглицеридов [42, 45].

Принципы лечебного питания при ГБ III типа рекомендованы такие же, как при болезни типа I, но поскольку тенденция к гипогликемии менее выражена, то для под-

держания нормального содержания глюкозы в крови в ночное время достаточно использования сырого кукурузного крахмала [42, 43]. Таким образом, диета при гликогенозе типа III менее рестриктивна, и ограничения сахара при ней зачастую не требуются. Разрешается также применение в рационе питания грудного молока, стандартных его заменителей или смесей с повышенным содержанием белка. Поскольку пищевые белки служат источником аминокислот, являющихся субстратом глюконеогенеза, их потребление способствует уменьшению углеводной нагрузки (потенциально приводящей к развитию гипогликемии и лактатацидоза), а при III типе — и улучшению мышечного обмена белка.

Постоянное интрагастральное питание применяют в ночное время и осуществляют путем зондового введения питательных смесей. С аналогичной целью могут использоваться растворы глюкозы (при условии медленного и контролируемого поступления в организм) [42, 44]. Интенсивность поступления питательной смеси определяется скоростью физиологической продукции глюкозы печенью: в младенческом возрасте она составляет примерно 8–10 мг глюкозы/кг в мин.

Применение витаминов, минеральных веществ и витаминно-минеральных комплексов обусловлено преимущественно дефицитностью рестриктивных диет по ряду микронутриентов (особенно при I типе заболевания) [36, 42]. Целесообразность применения тех или иных витаминных препаратов, пищевых добавок с содержанием минеральных веществ или витаминно-минеральных комплексов определяется лечащим врачом.

В комплексном лечении обменных нарушений при ГБ рекомендовано введение кокарбоксилазы, способствующей образованию ацил-CoA [36, 42].

При дефиците карнитина рекомендована заместительная терапия левокарнитином.

При вторичных осложнениях ГБ (вторичные тубулопатии, печеночные и билиарные дисфункции и др.) рекомендована коррекция тубулярных расстройств, остеопороза, устранение застойных явлений в желчном пузыре (рекомендовано применение желчегонных препаратов, повышение эвакуаторной функции желчного пузыря), рекомендовано назначение гепатопротекторов, липотропных веществ [36, 45].

При возникновении метаболического ацидоза рекомендовано назначение щелочных растворов: натрия гидрокарбоната 1–2 ммоль/кг/сут в 4 приема или цитрата калия под контролем анализа кислотно-щелочного состояния крови (5–10 МЕд каждые 8–12 ч) [2].

С антипротеинурической целью и для предотвращения ухудшения функции почек рекомендовано использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл, лизиноприл, рамиприл) [12].

При развитии гиперурикемии рекомендовано принимать аллопуринол (10 мг/кг/сут, в 3 приема) [6].

Если концентрация триглицеридов в сыворотке крови сохраняется выше 10 ммоль/л, несмотря на диетотерапию, рекомендовано назначение препаратов, снижающих их уровень (никотиновая кислота, фибраты (фенофибрат)), чтобы уменьшить риск развития холелитиаза и панкреатита. Данная терапия применялась в основном у взрослых пациентов [2, 36, 45].

При нейтропении рекомендовано назначение рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора человека [Г-КСФ] [26, 27, 47]. Использование Г-КСФ при ГБ типа Ib позволяет восстановить функции красного костного мозга, скорректировать нейтропению, снизить степень тяжести бактериальных инфекций, воспалительных изменений кишечника и мета-

болических нарушений, улучшив тем самым прогноз заболевания. Длительная терапия Г-КСФ проводится в дозе 5 мкг/кг массы тела на инъекцию до 2–3 введений в неделю [26, 27]. Пациентам, получающим лечение Г-КСФ, рекомендован тщательный мониторинг размера селезенки (спленомегалия), клинических параметров крови (тромбоцитопения) и плотности костей (остеопороз), а также регулярное наблюдение у гематолога и онколога (карцинома почек) [2, 47].

Рекомендовано назначение производных аминокислоты (месалазин) при лечении воспалительных заболеваний кишечника, часто в сочетании с Г-КСФ. Глюкокортикоидная терапия при лечении воспалительных заболеваний кишечника не рекомендована, учитывая стероид-индуцируемый гликогенолиз, возможность усугубления лактатацидоза и гиперлипидемии. Применение иммуносупрессантов (метотрексат, азатиоприн и меркаптопурин) также не рекомендовано, так как сопровождается риском избыточной иммуносупрессии и усиления нейтропении у пациентов с гликогенозом типа Ib. Лечение адалимумабом (рекомбинантные человеческие антитела к фактору некроза опухолей) не рекомендовано. Имеется публикация о применении данного препарата у одного пациента с гликогенозом типа Ib, имевшего воспалительное заболевание кишечника, рефрактерное к стандартной лекарственной терапии, авторы констатировали положительный эффект. Однако рекомендации по рутинному применению адалимумаба в такой ситуации в настоящее время в целом нельзя считать обоснованными [27, 37, 48].

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Чрезвычайно важен вопрос подготовки пациентов с ГБ к оперативным вмешательствам. Перед проведением каких-либо хирургических манипуляций у таких пациентов необходимо нормализовать показатели свертываемости крови (скорость агрегации тромбоцитов) посредством продолжительного питания через назогастральный зонд (непрерывно в течение 1 нед) или посредством внутривенной инфузии глюкозы в течение 24–48 ч. В до- и послеоперационном периоде крайне важен регулярный контроль уровня глюкозы и лактата в крови. Терапия диазоксидом в низкой дозе позволяет продлить нормогликемический период после принятия пищи, а также может снизить уровень тощакового лактатацидоза и ускорить восстановление в послеоперационном периоде.

- В ряде случаев при тяжелых поражениях печени (цирроз с осложнениями) рекомендована ортотопическая трансплантация печени (ОТП) [49, 50].

Являясь единственно эффективным способом радикального лечения тяжелых фатальных заболеваний печени, успешно применяется в педиатрической практике. При гликогенозах показания к ОТП устанавливаются при наличии цирроза печени и его осложнений, наиболее часто возникающих при III и IV типах заболевания. В настоящее время опыт выполнения ОТП у детей с гликогенозами весьма ограничен, поэтому результаты хирургического лечения неоднозначны. Тем не менее трансплантация печени при ГБ позволяет скорректировать все биохимические нарушения, включая гипогликемию, связанные с поражением органа, однако до сих пор не ясно, способно ли такое оперативное вмешательство замедлить или предотвратить поражение почек. При этом ОТП обычно никак не влияет на персистенцию нейтропении или приводит лишь к временной ее коррекции. Остается недоказанной возможность предотвращения прогрессирования поражения печени, которое может даже усиливаться на фоне иммуносупрессивной

терапии после ОТП. Среди описанных осложнений возможны: хроническое отторжение трансплантата, пост-трансфузионный гепатит С, почечная недостаточность, подагрический артрит и тромбоз воротной вены, требующий повторной ОТП. Кроме того, имеются сведения о том, что у пациентов с гликогенозами могут быть достигнуты удовлетворительные среднесрочные исходы. Существует также мнение, что перед проведением ОТП важна тщательная оценка риска и пользы, она целесообразна лишь при высоких рисках развития гепатоцеллюлярной карциномы или дисфункции печени. При наличии показаний к трансплантации рассматривается вариант сочетанной трансплантации печени и почек в случае одновременного нарушения функций этих органов; в литературных источниках сообщалось о нескольких подобных успешных случаях [50, 51].

При лечении аденом печени рекомендован персонализированный подход к каждому конкретному пациенту [52]. Лечение аденом остается эмпирическим. Могут быть применены выжидательная тактика или хирургическое вмешательство. У больных гликогенозом Ib может возникнуть необходимость в проведении трансплантации печени для предотвращения малигнизации печеночных аденом, а также в случае возникновения тяжелой, рефрактерной к лечению гипогликемии [52].

Рекомендована чрескожная ударно-волновая литотрипсия или хирургическое лечение при нефрокальцинозе и нефролитиазе (по показаниям) [12, 13].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Cori GT. Glycogen structure and enzyme deficiencies in Glycogen Storage Disease. *Harvey Lect.* 1952–1953;48:145–171.
2. Сурков А.Н. Гликогеновая болезнь у детей: новые аспекты патогенеза, современные подходы к диагностике, оптимизация ведения пациентов: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 2019. [Surkov AN. *Glikogenovaya bolezni' u detei: novye aspekty patogeneza, sovremennyye podkhody k diagnostike, optimizatsiya vedeniya patsientov.* [abstract of dissertation]. Moscow; 2019. (In Russ).]
3. Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol.* 2007;13(18):2541–2553. doi: 10.3748/wjg.v13.i18.2541.
4. Lei KJ, Chen YT, Chen H, et al. Genetic basis of glycogen storage disease type 1a: prevalent mutations at the glucose-6-phosphatase locus. *Am J Hum Genet.* 1995;57(4):766–771.
5. Kishnani PS, Austin SL, Arn P, et al. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med.* 2010;12(7):446–463. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181e655b6.
6. Lerner A, Iancu TC, Bashan N, et al. A new variant of glycogen storage disease. Type IXc. *Am J Dis Child.* 1982;136(5):406–410. doi: 10.1001/archpedi.1982.03970410024004.
7. Hendrickx J, Willems PJ. Genetic deficiencies of the glycogen phosphorylase system. *Hum Genet.* 1996;97(5):551–556. doi: 10.1007/BF02281858.
8. Ellingwood SS, Cheng A. Biochemical and Clinical Aspects of Glycogen Storage Diseases. *J Endocrinol.* 2018;238(3):R131–R141. doi: 10.1530/JOE-18-0120.
9. Chen YT. Glycogen storage diseases. In: *The Metabolic Bases of Inherited Disease.* 8th ed. Scriver CR., Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. NY: McGraw-Hill; 2000. pp. 1521–1551.
10. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. *Основы общей патологии: учебное пособие для студентов медицинских ВУЗов. Ч. 2. Основы патохимии.* СПб.: ЭЛБИ; 2000. 688 с. [Zaichik ASH, Churilov LP. *Osnovy obshchei patologii: uchebnoye posobie dlya studentov meditsinskikh VUZov.* Pt. 2. Osnovy patokhimii. St. Petersburg: ELBI; 2000. 688 p. (In Russ).]
11. Brody LC, Abel KJ, Castilla LH, et al. Construction of a transcription map surrounding the BRCA1 locus of human chromosome 17. *Genomics.* 1995;25(1):238–247. doi: 10.1016/0888-7543(95)80131-5.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статья подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

## ORCID

**А. А. Баранов**

<https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

**Л. С. Намазова-Баранова**

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

**А. Н. Сурков**

<https://orcid.org/0000-0002-3697-4283>

**О. С. Гундобина**

<https://orcid.org/0000-0001-6381-0367>

**Е. А. Вишнева**

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

**Т. В. Маргиева**

<https://orcid.org/0000-0002-2395-1322>

**Н. Д. Вашакмадзе**

<http://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

**Л. Р. Селимзянова**

<https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

12. Цыгин А.Н. Сочетанные заболевания печени и почек у детей // *Клиническая нефрология.* — 2009. — № 3. — С. 47–51. [Tsigin AN. Associated kidney and liver diseases in children. *Klinicheskaya nefrologiya.* 2009;(3):47–51. (In Russ).]
13. Chen YT. Type I glycogen storage disease: kidney involvement, pathogenesis and its treatment. *Pediatr Nephrol.* 1991;5(1):71–76. doi: 10.1007/BF00852851.
14. Ueno N, Tomita M, Ariga T, et al. Impaired monocyte function in glycogen storage disease type Ib. *Eur J Pediatr.* 1986;145(4):312–314. doi: 10.1007/BF00439409.
15. Leuzzi R, Banhegyi G, Kardon T, et al. Inhibition of microsomal glucose-6-phosphate transport in human neutrophils results in apoptosis: a potential explanation for neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type 1b. *Blood.* 2003;101(6):2381–2387. doi: 10.1182/blood-2002-08-2576.
16. Shen J, Bao Y, Liu H-M, et al. Mutations in exon 3 of the glycogen debranching enzyme gene are associated with glycogen storage disease type III that is differentially expressed in liver and muscle. *J Clin Invest.* 1996;98(2):352–357. doi: 10.1172/JCI118799.
17. Li XH, Gong QM, Ling Y, et al. Inherent lipid metabolic dysfunction in glycogen storage disease IIIa. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;455(1–2):90–97. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.10.096.
18. Moses SW, Parvari R. The variable presentations of glycogen storage disease type IV: a review of clinical, enzymatic and molecular studies. *Curr Mol Med.* 2002;2(2):177–188. doi: 10.2174/1566524024605815.
19. Burwinkel B, Bakker HD, Herschkovitz E, et al. Mutations in the liver glycogen phosphorylase gene (PYGL) underlying glycogenosis type VI (Hers disease). *Am J Hum Genet.* 1998;62(4):785–791. doi: 10.1086/301790.
20. Chang S, Rosenberg MJ, Morton H, et al. Identification of a mutation in liver glycogen phosphorylase in glycogen storage disease type VI. *Hum Molec Genet.* 1998;7(5):865–870. doi: 10.1093/hmg/7.5.865.
21. Hug G, Schubert WK, Chuck G. Deficient activity of dephosphophosphorylase kinase and accumulation of glycogene in the liver. *J Clin Invest.* 1969;48(4):704–715. doi: 10.1172/JCI106028.

22. Краснополянская К.Д. *Наследственные болезни обмена веществ: справочное пособие для врачей*. М.: РОО «Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат»; 2005. 364 с. [Krasnopol'skaya KD. *Nasledstvennyye bolezni obmena veshchestv: spravochnoe posobie dlya vrachei*. Moscow: ROO "Tsentr sotsial'noi adaptatsii i reabilitatsii detei "Fokhat"; 2005. 364 p. (In Russ).]
23. Розенфельд Е.Л., Попова И.А. *Врожденные нарушения обмена гликогена*. М.; 1989. 239 с. [Rozenfel'd EL, Popova IA. *Vrozhdennyye narusheniya obmena glikogena*. Moscow; 1989. 239 p. (In Russ).]
24. Humbert M., Labrune P, Simonneau G. Severe pulmonary arterial hypertension in type 1 glycogen storage disease. *Eur J Pediatr*. 2002;161(Suppl 1):S93–S96. doi: 10.1007/s00431-002-1012-y.
25. Лобзин В.С., Сайкова Л.А., Шиман А.Г. *Нервно-мышечные болезни*. СПб.; Гиппократ. 1998. 224 с. [Lobzin VS, Saikova LA, Shiman AG. *Nervno-myshchnye bolezni*. St. Petersburg: Gippokrat; 1998. 224 p. (In Russ).]
26. Visser G, Rake JP, Labrune P, et al. Consensus guidelines for management of glycogen storage disease type 1b — European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. *Eur J Pediatr*. 2002;161(Suppl 1):S120–S123. doi: 10.1007/s00431-002-1017-6.
27. Visser G, Rake JP, Fernandes J, et al. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and infl ammatory bowel disease in glycogen storage disease type 1b: results of the European Study on Glycogen Storage Disease type I. *J Pediatr*. 2000;137(2):187–191. doi: 10.1067/mpd.2000.105232.
28. Kure S, Hou DC, Suzuki Y, et al. Glycogen storage disease type 1b without neutropenia. *J Pediatr*. 2000;137(2):253–256. doi: 10.1067/mpd.2000.107472.
29. Melis D, Fulceri R, Parenti G, et al. Genotype/phenotype correlation in glycogen storage disease type 1b: a multicentre study and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2005;164(8):501–508. doi: 10.1007/s00431-005-1657-4.
30. Shen JJ, Chen YT. Molecular characterization of glycogen storage disease type III. *Curr Mol Med*. 2002;2(2):167–175. doi: 10.2174/1566524024605752.
31. L'Hermine-Coulomb A, Beuzen F, Bouvier R, et al. Fetal type IV glycogen storage disease: clinical, enzymatic, and genetic data of a pure muscular form with variable and early antenatal manifestations in the same family. *Am J Med Genet*. 2005;139A(2):118–122. doi: 10.1002/ajmg.a.30945.
32. Szymanska E, Szymanska S, Truszkowska G, et al. Variable clinical presentation of glycogen storage disease type IV: from severe hepatosplenomegaly to cardiac insufficiency. Some discrepancies in genetic and biochemical abnormalities. *Arch Med Sci*. 2018;14(1):237–247. doi: 10.5114/aoms.2018.72246.
33. Malfatti E, Barnerias C, Hedberg-Oldfors C, et al. A novel neuromuscular form of glycogen storage disease type IV with arthrogryposis, spinal stiffness and rare polyglucosan bodies in muscle. *Neuromuscul Disord*. 2016;26(10):681–687. doi: 10.1016/j.nmd.2016.07.005.
34. Roscher A, Patel J, Hewson S, et al. The natural history of glycogen storage disease types VI and IX: Long-term outcome from the largest metabolic center in Canada. *Mol Genet Metab*. 2014;113(3):171–176. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.09.005.
35. Hodax JK, Uysal S, Quintos JB, Phornphutkul C. Glycogen storage disease type IX and growth hormone deficiency presenting as severe ketotic hypoglycemia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30(2):247–251. doi: 10.1515/jpem-2016-0342.
36. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Сурков А.Н. и др. Гликогеновая болезнь у детей: учебное пособие. М.: ПедиатрЪ; 2012. 128 с. (Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Surkov AN, et al. *Glikogenovaya bolezni' u detei: uchebnoe posobie*. Moscow: PEDIATR; 2012. 128 p. (Bolezni detskogo vozrasta ot A do Ya). (In Russ).]
37. Rake JP, Visser G, Labrune P, et al. Guidelines for management of glycogen storage disease type I — European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr*. 2002;161(Suppl 1):S112–S119. doi: 10.1007/s00431-002-1016-7.
38. Laumonier H, Bioulac-Sage P, Laurent C, et al. Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification. *Hepatology*. 2008;48(3):808–818. doi: 10.1002/hep.22417.
39. Дворяковская Г.М., Уварова Е.В., Дворяковский И.В. и др. Роль ультразвуковой диагностики при обследовании детей с печеночной формой гликогенозов // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. — 2002. — № 4. — С. 53–59. [Dvoryakovskaya GM, Uvarova EV, Dvoryakovskiy IV. The Role of Ultrasound Diagnostics at the Examination of the Children with the Hepatic Form of Glycogenosis. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2002;(4):53–59. (In Russ).]
40. Попович Ю.Г., Чибисов И.В., Потапова-Виноградова И.Н. и др. Клинико-биохимические и морфологические особенности печеночной формы гликогенозов у детей // *Педиатрия*. — 1988. — № 1. — С. 35–39. [Popovich YuG, Chibisov IV, Potapova-Vinogradova IN, et al. Kliniko-biokhimicheskie i morfologicheskie osobennosti pechenochnoi formy glikogenozov u detei. *Pediatrics*. 1988;(1):35–39. (In Russ).]
41. *Pathology of the liver*. 4th ed. MacSween RNM, Burt AD, Portmann BC, eds. London: Churchill Livingstone; 2001. 982 p.
42. *Клиническая диетология детского возраста: руководство для врача*. Под ред. Т.Э. Боровик, К.С.Ладодо. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2008. 608 с. [Klinicheskaya dietologiya detskogo vozrasta: rukovodstvo dlya vracha. Borovik TE, Ladodo KS, eds. Moscow: OOO "Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo"; 2008. 608 p. (In Russ).]
43. Heller S, Worona L, Consuelo A. Nutritional therapy for glycogen storage diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(Suppl1):S15–S21. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181818ea5.
44. Steunenbergh TAH, Peek F, Hoogeveen IJ, et al. Safety issues associated with dietary management in patients with hepatic glycogen storage disease. *Mol Genet Metab*. 2018;125(1–2):79–85. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.07.004.
45. Уварова Е.В. *Течение гликогеновой болезни печени у детей в условиях комплексной терапии*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 28 с. [Uvarova EV. *Techenie glikogenovoi bolezni pecheni u detei v usloviyakh kompleksnoi terapii*. [abstract of dissertation]. Moscow; 2005. 28 p. (In Russ).]
46. Correia CE, Bhattacharya K, Lee PJ, et al. Use of modified cornstarch therapy to extend fasting in glycogen storage disease types Ia and Ib. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(5):1272–1276. doi: 10.3945/ajcn.2008.26352.
47. Visser G, Rake J, Labrune P, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in glycogen storage disease type 1b. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. *Eur J Pediatr*. 2002;161(Suppl 1):S83–S87. doi: 10.1007/s00431-002-1010-0.
48. Melis D, Parenti G, Della Casa R, et al. Crohn's-like ileo-colitis in patients affected by glycogen storage disease 1b: two years' follow-up of patients with a wide spectrum of gastrointestinal signs. *Acta Paediatr*. 2003;92(12):1415–1421. doi: 10.1080/08035250310007033.
49. Готье С.В., Цирульникова О.М., Мнацаканыан Д.С. и др. Трансплантация печени у детей с болезнями накопления гликогена: оценка риска и необходимость ее проведения // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. — 2013. — Т. XV. — № 1. — С. 67–74. [Gautier SV, Tsurulnikova OM, Mnatsakanyan DS. Liver transplantation in children with glycogen storage diseases: risk assessment and necessity of this procedure. *Vestnik Transplantologii i Iskusstvennykh Organov = Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2013;XV(1):67–74. (In Russ).]
50. Филин А.В., Семенов А.В., Коротева Н.А. и др. Родственная пересадка фрагментов печени при гликогенозах I типа: первый российский опыт // *Трансплантология*. — 2011. — № 2–3. — С. 24–28. [Filin AV, Semenov AV, Koroteyeva NA, et al. Related liver fragment transplantation for type 1 glycogenosis: the first Russian experience. *Transplantologiya = The Russian Journal of Transplantation*. 2011;(2–3):24–28. (In Russ).]
51. Boers SJ, Visser G, Smit PG, Fuchs SA. Liver transplantation in glycogen storage disease type I. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:47. doi: 10.1186/1750-1172-9-47.
52. Oshita A, Itamoto T, Amano H, et al. Perioperative management of benign hepatic tumors in patients with glycogen storage disease type Ia. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008;15(2):200–203. doi: 10.1007/s00534-007-1244-3.

**Приложение 1.** Классификация, клинико-лабораторная и биохимическая характеристика гликогеновой болезни [22]  
**Attachement 1.** Classification, clinical laboratory and biochemical signs of glycogen storage disease

| Тип гликогеновой болезни, эпоним           | Дефицитный фермент  | Структура и особенности накопления гликогена                                    | Ткани или клетки, в которых выявляется энзимный дефект |       |            |           |             |              |                | Лабораторные изменения |   | Другие симптомы, течение, прогноз   |
|--|---|---|--|-------|------------|-----------|-------------|--------------|----------------|------------------------|---|---|
|  |   |   | Печень   | Мышцы | Эритроциты | Лейкоциты | Фибробласты | Гипогликемия | Гиперлипидемия |                        |   |   |
| Ia, болезнь фон Гирке                      | Глюкозо-6-фосфатаза   | Нормальная структура, повышенное содержание                                     | +  | -     | -          | -         | -           | -            | +              | +                      | + | Задержка роста и полового развития, лактацидоз, гиперурикемия, подагра, аденомы печени, гепатоцеллюлярные карциномы, нефромегалия, нефролитиаз/нефрокальциноз, фокально-сегментарный гломерулосклероз, почечная недостаточность, кроноподобные воспалительные заболевания кишечника |
| Ib   | Транслоказа глюкозо-6-фосфатазы (микросомальный транспортный белок T <sub>1</sub> ) | То же   | +  | -     | -          | -         | -           | -            | +              | +                      | + | Аналогичны при типе Ia + нейтропения  |
| Ic   | Микросомальный транспортный белок T <sub>2</sub>                                    | То же   | +  | -     | -          | -         | -           | -            | +              | +                      | + | Аналогичны при типе Ia  |
| II, болезнь Помпе                          | α-1,4-глюкозидаза (кислая мальтаза)   | Нормальная структура, повышенное содержание, гликоген накапливается в лизосомах | +  | +     | -          | ±         | +           | +            | -              | +                      | + | Мышечная слабость, сердечная недостаточность, смерть в возрасте около 2 лет (младенческий вариант)  |
| III, болезнь Кори – Форбса (IIIa, b, c, d) | Амило-1,6-глюкозидаза и/или 4-α-D-глюканотрансфераза (гликоген-деветящий фермент)   | Короткие боковые цепи, повышенное содержание                                    | +  | +     | +          | +         | +           | +            | +              | +                      | + | Миопатия, фиброз или цирроз печени либо улучшение состояния с уменьшением степени выраженности симптоматики   |
| IV, болезнь Андерсен                       | Амило-1,4-1,6-глюканотрансфераза (гликоген-ветвящий фермент)                        | Удлиненные боковые цепи, нормальное содержание                                  | +  | +     | +          | +         | +           | +            | -              | -                      | - | Отставание в развитии, цирроз, смерть в возрасте около 5 лет от печеночной недостаточности без трансплантации печени, реже — отсутствие прогрессирования заболевания  |
| V, болезнь Мак-Ардла                       | Мышечная фосфорилаза  | Нормальная структура, умеренно повышенное содержание                            | -  | +     | -          | -         | -           | -            | -              | -                      | - | Физическая нагрузка провоцирует судороги, рабдомиолиз, миоглобинурия, почечная недостаточность  |
| VI, болезнь Херса                          | Печеночная фосфорилаза  | Нормальная структура, повышенное содержание                                     | +  | -     | +          | +         | +           | -            | +              | -                      | - | Отставание в росте, регрессирование симптоматики с возрастом  |
| VII, болезнь Таури                         | Мышечная фосфофруктокиназа  | Нормальная структура, повышенное содержание                                     | -  | +     | +          | +         | +           | +            | -              | -                      | - | Физические нагрузки провоцируют слабость мышц и судороги, гемолитическая анемия, задержка роста   |

Приложение 1. Продолжение

| Тип гликогеновой болезни, эпоним | Дефицитный фермент  | Структура и особенности накопления гликогена | Ткани или клетки, в которых выявляется энзимный дефект |       |            |           |             |              |                | Лабораторные изменения |   | Другие симптомы, течение, прогноз   |
|----------------------------------|---|--|--|-------|------------|-----------|-------------|--------------|----------------|------------------------|---|---|
|                                  |   |  | Печень   | Мышцы | Эритроциты | Лейкоциты | Фибробласты | Гипогликемия | Гиперлипидемия |                        |   |   |
| IXa1                             | α <sub>2</sub> -субъединица печеночной киназы фосфорилазы   | Нормальная структура, повышенное содержание  | +  | -     | +          | -         | -           | -            | -              | -                      | -   | Задержка моторного развития и роста, регрессирование симптоматики с возрастом |
| IXa2                             | То же   | Нормальная структура, повышенное содержание  | +  | -     | -          | -         | -           | -            | +              | +                      | Отставание в росте, регрессирование симптоматики с возрастом  |   |
| IXb                              | β-субъединица печеночной/мышечной киназы фосфорилазы        | Нормальная структура, повышенное содержание  | +  | +     | ?          | ?         | ?           | ?            | ?              | ?                      | Отставание в росте, диарея, мышечная гипотония  |   |
| IXc                              | γ-субъединица тестиккуляр-ной/печеночной киназы фосфорилазы | Нормальная структура, повышенное содержание  | +  | +     | ?          | ?         | ?           | ?            | ?              | ?                      | Отставание в росте, мышечная гипотония  |   |
| IXd                              | α-субъединица мышечной киназы фосфорилазы                   |  | -  | +     | ?          | ?         | ?           | ?            | ?              | ?                      | Мышечная гипотония, мышечная атрофия, боли в мышцах при физической нагрузке   |   |
| X                                | Мышечная фосфоглицератмутаза-2                              |  | -  | +     | ?          | ?         | ?           | ?            | -              | -                      | При выраженных физических нагрузках мышечные спазмы, миалгии, рабдомиолиз   |   |
| XI, синдром Фанкони–Бикеля       | Транспортер глюкозы (GLUT2)                                 |  | +  | -     | -          | -         | -           | -            | +              | -                      | Задержка психомоторного развития, тулопатия, мальабсорбция  |   |
| XI                               | Лактатдегидрогеназа A                                       |  | -  | +     | -          | -         | -           | -            | -              | -                      | Рабдомиолиз, почечная недостаточность   |   |
| XII                              | Альдолаза A   |  | ?  | +     | ?          | ?         | ?           | ?            | ?              | ?                      | Непереносимость физических нагрузок, судороги   |   |
| XIII                             | Енолаза 3   |  | ?  | +     | ?          | ?         | ?           | ?            | ?              | ?                      | Непереносимость физических нагрузок, судороги, усиление выраженности миалгий с возрастом  |   |
| XIV                              | Фосфоглюкомутаза-1  |  | -  | +     | ?          | ?         | ?           | ?            | ?              | ?                      | Мышечные спазмы, непереносимость физических нагрузок, рабдомиолиз, слабость мышц тазового дна                                     |   |
| XV                               | Гликогенин  |  | -  | +     | ?          | ?         | ?           | ?            | ?              | ?                      | Мышечная слабость, нарушение ритма сердца   |   |
| O                                | Печеночная и мышечная гликогенсинтаза                       | Нормальная структура, пониженное содержание  | +  | +     | -          | -         | -           | -            | +              | -                      | Мышечные спазмы, непереносимость физических нагрузок, гипертрофическая кардиомиопатия, нарушение ритма сердца вплоть до остановки |   |

Примечание. «?» — нет данных.

Note. “?” — no data.

**Приложение 2.** План ведения пациента с гликогеновой болезнью

**Attachement 2.** Management plan of the patient with glycogen storage disease

| <b>Обязательное при каждом диспансерном приеме обследование</b>   | <b>Частота проведения</b>   |
|---|---|
| Антропометрия (рост, масса, расчет массо-ростового соотношения)   | 1 раз в 3 мес   |
| Общий (клинический) анализ крови развернутый  | 1 раз в 3 мес (дополнительно при хронической нейтропении и ее лечении Г-КСФ)      |
| Общий (клинический) анализ мочи   | 1 раз в 3 мес   |
| Контроль гликемии (исследование уровня глюкозы в крови)   | 1 раз в 3 мес (дополнительно при обострении, на фоне интеркуррентных заболеваний) |
| Контроль кислотно-основного состояния (исследование уровня буферных веществ в крови)  | 1 раз в 3 мес (дополнительно при обострении, на фоне интеркуррентных заболеваний) |
| Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, лактат, общий белок, холестерин, триглицериды, мочевиная кислота, билирубин, КФК, ЛДГ, глюкоза, электролиты)   | 1 раз в 3 мес (дополнительно при обострении, на фоне интеркуррентных заболеваний) |
| <b>Обязательное ежегодное обследование в стационаре</b>   | <b>Частота проведения</b>   |
| Коагулограмма   | 1 раз в год   |
| Гликемический профиль (при первичной госпитализации для верификации диагноза — с глюкозой, далее — с пищевой нагрузкой)   | 1 раз в год   |
| Определение содержания α-фетопротеина в сыворотке крови   | 1 раз в год (при наличии аденом печени — 1 раз в 3–6 мес)                         |
| Исследование суточной экскреции солей с мочой, кальций-креатининовый коэффициент  | 1 раз в год   |
| Анализ мочи по Аддис–Каковскому   | 1 раз в год   |
| Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, сердца  | 1 раз в год   |
| Фиброэластография печени  | 1 раз в год   |
| Компьютерная томография или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости (по показаниям)   | 1 раз в год (при наличии аденом печени — 1 раз в 3–6 мес)                         |
| Эзофагогастродуоденоскопия (по показаниям)  | 1 раз в год   |
| Остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника  | 1 раз в год   |
| Электрокардиограмма   | 1 раз в год   |
| При ежегодном обследовании в отделении выполняют все исследования, осуществляемые при каждом амбулаторном приеме. Кроме того, дополнительно по показаниям проводят рентгенологическое исследование органов грудной клетки, костей кистей, электроэнцефалограмму, пункционную биопсию печени с морфологическим исследованием биоптата, проводят консультации различными специалистами (диетолог, кардиолог, нефролог, гематолог, невролог, хирург, ЛОР-врач, ортопед, эндокринолог, аллерголог, стоматолог, вакцинолог, психолог, социальный работник) и др. |   |

**Приложение 3.** Потребность в основных пищевых веществах и энергии детей с гликогеновой болезнью [46]

**Attachement 3.** Need in essential nutrition and energy for children with glycogen storage disease [46]

| Ингредиенты                                    | Возраст, годы |      |      |       |      |       |      | % от суточной калорийности |
|--|---------------|------|------|-------|------|-------|------|----------------------------|
|  | 1–3           | 4–6  | 7–10 | 11–13 |      | 14–17 |      |                            |
|  |               |      |      | М     | Д    | М     | Д    |                            |
| <b>Гликогеновая болезнь I типа</b>             |               |      |      |       |      |       |      |                            |
| Белки, г                                       | 64            | 82   | 98   | 114   | 104  | 124   | 108  | 17                         |
| Жиры, г  | 28            | 36   | 43   | 50    | 46   | 55    | 48   | 17                         |
| Углеводы, г                                    | 248           | 317  | 378  | 443   | 402  | 483   | 419  | 66                         |
| Калорийность, ккал                             | 1540          | 1971 | 2351 | 2749  | 2502 | 3000  | 2607 | 100                        |
| <b>Гликогеновая болезнь III, VI и IX типов</b> |               |      |      |       |      |       |      |                            |
| Белки, г                                       | 75            | 96   | 115  | 134   | 122  | 146   | 127  | 20                         |
| Жиры, г  | 41            | 53   | 63   | 74    | 67   | 81    | 70   | 25                         |
| Углеводы, г                                    | 207           | 261  | 315  | 368   | 337  | 402   | 349  | 55                         |
| Калорийность, ккал                             | 1538          | 1957 | 2349 | 2746  | 2505 | 3000  | 2603 | 100                        |
| <b>Физиологическая норма</b>                   |               |      |      |       |      |       |      |                            |
| Белки, г                                       | 53            | 68   | 77   | 90    | 82   | 98    | 90   | 14                         |
| Жиры, г  | 53            | 68   | 79   | 92    | 84   | 100   | 90   | 31                         |
| Углеводы, г                                    | 212           | 272  | 335  | 390   | 335  | 425   | 360  | 55                         |
| Калорийность, ккал                             | 1540          | 1970 | 2350 | 2750  | 2500 | 3000  | 2600 | 100                        |