

Н.А. Аверкина¹, М.Э. Багаева², А.А. Баранов^{3, 4}, Н.Д. Вашакмадзе^{3, 5}, Е.А. Вишнева^{3, 5}, О.С. Гундобина³, Н.В. Журкова³, Е.В. Кайтукова^{3, 5}, Е.В. Комарова^{3, 5}, Т.В. Маргиева⁴, Л.С. Намазова-Баранова^{3, 5}, В.П. Новикова⁶, Е.Е. Петряйкина^{3, 7, 8}, М.М. Платонова³, А.С. Потапов^{4, 9}, О.Я. Смирнова³, Т.В. Строкова², А.Н. Сурков^{3, 5}, Н.Н. Таран², М.В. Федосеенко^{3, 5}, Н.А. Семёнова¹⁰, И.В. Анисимова¹⁰, С.А. Репина¹⁰, Д.М. Субботин¹⁰, В.В. Свиридова¹⁰, А.И. Хавкин¹¹, Е.А. Яблокова¹¹, Г.В. Волынец¹², И.В. Садовникова¹³, Е.Л. Туманова⁵

¹ ЦНИИОИЗ, Москва, Российская Федерация

² ФИЦ питания и биотехнологии, Москва, Российская Федерация

³ НИИ педиатрии и охраны здоровья НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

⁴ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁵ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁶ СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷ РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁸ РУДН, Москва, Российская Федерация

⁹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

¹⁰ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

¹¹ НИКИ детства, Москва, Российская Федерация

¹² НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Москва, Российская Федерация

¹³ ПИМУ, Нижний Новгород, Российская Федерация

Современные клинические рекомендации по ведению пациентов с гликогеновой болезнью

Автор, ответственный за переписку:

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», президент Союза педиатров России

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

Авторами представлены современные эпидемиологические данные и особенности этиопатогенеза гликогеновой болезни, даны клинические характеристики различных типов данной нозологии. В соответствии с разработанными клиническими рекомендациями приведены сведения по лабораторно-инструментальным и морфологическим признакам гликогеновой болезни у детей, а также 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, клинические рекомендации, дети

Для цитирования: Аверкина Н.А., Багаева М.Э., Баранов А.А., Вашакмадзе Н.Д., Вишнева Е.А., Гундобина О.С., Журкова Н.В., Кайтукова Е.В., Комарова Е.В., Маргиева Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Новикова В.П., Петряйкина Е.Е., Платонова М.М., Потапов А.С., Смирнова О.Я., Строкова Т.В., Сурков А.Н., Таран Н.Н., Федосеенко М.В., Семёнова Н.А., Анисимова И.В., Репина С.А., Субботин Д.М., Свиридова В.В., Хавкин А.И., Яблокова Е.А., Волынец Г.В., Садовникова И.В., Туманова Е.Л. Современные клинические рекомендации по ведению пациентов с гликогеновой болезнью. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(3):263–288. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i3.2765>

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гликогеновые болезни (гликогенозы) — заболевания из группы наследственных болезней обмена веществ, обусловленные нарушением метаболизма гликогена.

Гликогеновая болезнь, тип Ia (ГБ Ia) (синонимы: болезнь фон Гирке, гепаторенальный гликогеноз, гепатонепромегальный гликогеноз, дефицит глюкозо-6-фосфатазы) — заболевание обусловлено недостаточностью глюкозо-6-фосфатазы, что приводит к накоплению гликогена нормальной структуры в печени, почках и слизистой оболочке кишечника. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Гликогеновая болезнь, тип Ib (ГБ Ib) — заболевание обусловлено недостаточностью микросомального транспортного белка T₁ (транслоказы глюкозо-6-фосфатазы) и ассоциировано с избыточным накоплением гликогена нормальной структуры в печени, почках и слизистой оболочке кишечника. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Гликогеновая болезнь, тип II (ГБ II) — болезнь Помпе (см. клинические рекомендации «Болезнь Помпе»).

Гликогеновая болезнь, тип III (ГБ III) (синонимы: болезнь Кори, болезнь Форбса, лимитдекстриноз, дефицит амило-1,6-глюкозидазы, дефицит гликоген-

деветвящего фермента «дебранчера») — заболевание обусловлено недостаточностью гликоген-деветвящего фермента, представленного амило-1,6-глюкозидазой и 4-α-глюканотрансферазой, и ассоциировано 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: IIIa, IIIb, IIIc и IIId. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Гликогеновая болезнь, тип IV (ГБ IV) (синонимы: болезнь Андерсен, дефицит амило-1,4:1,6-глюканотрансферазы, дефицит гликоген-ветвящего фермента, амилопектиноз) — заболевание обусловлено недостаточностью амило-1,4:1,6-глюканотрансферазы (гликоген-ветвящего фермента) и сопровождается накоплением гликогена аномальной структуры в различных органах и тканях, включая печень и мышцы. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Гликогеновая болезнь, тип V (ГБ V) (синонимы: болезнь Мак-Ардила, недостаточность мышечной фосфо-риказы) — заболевание обусловлено недостаточностью

мышечной гликогенфосфорилазы, приводящей к накоплению гликогена в мышцах. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Гликогеновая болезнь, тип VI (ГБ VI) (синонимы: болезнь Херса (Эра), дефицит фосфорилазы печени) — заболевание обусловлено недостаточностью печеночной фосфорилазы и ассоциировано с накоплением гликогена нормальной структуры в печени. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Гликогеновая болезнь, тип IXa1 и IXa2 (ГБ IXa1 и ГБ IXa2) (синоним для IXa1: X-сцепленный печеночный гликогеноз типа I; синоним для IXa2: X-сцепленный печеночный гликогеноз типа II) — заболевание обусловлено недостаточностью α₂-субъединицы киназы фосфорилазы (фосфокиназы) печени и ассоциировано с избыточным накоплением гликогена в органе. Тип наследования — X-сцепленный рецессивный.

Гликогеновая болезнь, тип IXb (ГБ IXb) (синоним: дефицит мышечной/печеночной киназы фосфорилазы аутосомно-рецессивный) — заболевание обусловлено недостаточностью β-субъединицы мышечной/печеночной киназы фосфорилазы и ассоциировано с накопле-

Natalia A. Averkina¹, Madlena E. Bagaeva², Aleksander A. Baranov^{3, 4}, Nato D. Vashakmadze^{3, 5}, Elena A. Vishneva^{3, 5}, Olga S. Gundobina³, Nataliya V. Zhurkova³, Elena V. Kaitukova^{3, 5}, Elena V. Komarova^{3, 5}, Tea V. Margieva⁴, Leyla S. Namazova-Baranova^{3, 5}, Valeria P. Novikova⁶, Elena E. Petryaykina^{3, 4, 5}, Mariya M. Platonova³, Aleksander S. Potapov^{4, 9}, Olga Ya. Smirnova³, Tatiana V. Strokova², Andrey N. Surkov^{3, 5}, Nataliya N. Taran², Marina V. Fedoseenko^{3, 5}, Nataliya A. Semenova¹⁰, Inga V. Anisimova¹⁰, Svetlana A. Repina¹⁰, Dmitriy M. Subbotin¹⁰, Valeria V. Sviridova¹⁰, Anatoliy I. Havkin¹¹, Ekaterina A. Yablokova¹¹, Galina V. Volynets¹², Irina V. Sadovnikova¹³, Elena L. Tumanova⁵

¹ Russian Research Institute of Health, Moscow, Russian Federation

² Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russian Federation

³ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

⁴ I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russian Federation

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁶ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁷ Russian Children's Clinical Hospital of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁸ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

⁹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

¹⁰ N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

¹¹ Research Clinical Institute of Childhood, Moscow, Russian Federation

¹² Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow, Russian Federation

¹³ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Current Clinical Guidelines for the Management of Patients with Glycogen Storage Disease

Glycogen storage disease refers to hereditary pathologies of carbohydrate metabolism, its cause is mutations of various genes encoding enzymes responsible for the synthesis and breakdown of glycogen. Due to enzyme defects, excessive glycogen deposition occurs in cells of various tissues, mainly in the liver and muscles. The authors present modern epidemiological data and features of the etiopathogenesis of glycogen storage disease, and give clinical characteristics of various types of this nosology. In accordance with the developed clinical guidelines, information is provided on laboratory, instrumental and morphological signs of glycogen storage disease in children, as well as on methods of treatment of glycogen storage disease. Due to the variety of clinical forms of glycogenosis, the article provides up-to-date information on three types of pathology that occur with predominant liver damage.

Key words: abnormalities in glucose metabolism, glycogen-storage disease, glycogenosis, clinical guidelines, children

For citation: Averkina Natalia A., Bagaeva Madlena E., Baranov Aleksander A., Vashakmadze Nato D., Vishneva Elena A., Gundobina Olga S., Zhurkova Nataliya V., Kaitukova Elena V., Komarova Elena V., Margieva Tea V., Namazova-Baranova Leyla S., Novikova Valeria P., Petryaykina Elena E., Platonova Mariya M., Potapov Aleksander S., Smirnova Olga Ya., Strokova Tatiana V., Surkov Andrey N., Taran Nataliya N., Fedoseenko Marina V., Semenova Nataliya A., Anisimova Inga V., Repina Svetlana A., Subbotin Dmitriy M., Sviridova Valeria V., Havkin Anatoliy I., Yablokova Ekaterina A., Volynets Galina V., Sadovnikova Irina V., Tumanova Elena L. Current Clinical Guidelines for the Management of Patients with Glycogen Storage Disease. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(3):263–288. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i3.2765>

нием гликогена в печени и мышцах. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Гликогеновая болезнь, тип IXc (ГБ IXc) (синоним: недостаточность тестикулярной/печеночной изоформы γ -субъединицы киназы фосфорилазы) — заболевание обусловлено недостаточностью тестикулярной/печеночной изоформы γ -субъединицы киназы фосфорилазы и ассоциировано с накоплением гликогена в печени и мышцах. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Гликогеновая болезнь, тип IXd (ГБ IXd) (синоним: дефицит мышечной киназы фосфорилазы X-сцепленный) — заболевание обусловлено недостаточностью α -субъединицы мышечной киназы фосфорилазы, приводящей к накоплению гликогена в скелетных мышцах. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Гликогеновая болезнь, тип X (ГБ X) (синоним: недостаточность мышечной фосфоглицератмутаза) — заболевание обусловлено недостаточностью фосфоглицератмутаза, приводящей к накоплению гликогена в скелетных мышцах. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Гликогеновая болезнь, тип XI (ГБ XI) (синоним: дефицит мышечной лактатдегидрогеназы A) — заболевание обусловлено недостаточностью лактатдегидрогеназы A в миоцитах, приводящей к накоплению гликогена в скелетных мышцах. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Синдром Фанкони – Бикеля (синонимы: гепаторенальный гликогеноз с синдромом Фанкони, гликогеноз, тип Фанкони) — заболевание обусловлено недостаточностью транспортера глюкозы 2, которая приводит к накоплению гликогена в печени и почках. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Гликогеновая болезнь, тип 0 (ГБ 0) (синонимы: агликогеноз, дефицит печеночной или мышечной гликогенсинтазы) — заболевание обусловлено недостаточностью гликогенсинтазы в печени или в мышцах, которая приводит к нарушению синтеза гликогена в печени, мышцах. В зависимости от локализации дефицитного фермента выделяют печеночную и мышечную формы заболевания. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Болезнь накопления гликогена в сердце, врожденная, летальная (синонимы: недостаточность киназы фосфорилазы сердца, PRKAG2-синдром) — заболевание обусловлено недостаточностью киназы фосфорилазы в кардиомиоцитах, приводящей к накоплению гликогена в сердечной мышце. Тип наследования — аутосомно-доминантный.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Гликогеновая болезнь, тип Ia

Заболевание обусловлено мутациями в гене *G6PC*, кодирующем глюкозо-6-фосфатазу, что приводит к ее недостаточности в печени, почках, слизистой оболочке кишечника, а также в островках β -клеток поджелудочной железы и желчного пузыря. Ген картирован на длинном плече 17-й хромосомы в локусе *17q21.31* [1, 2].

Глюкозо-6-фосфатаза катализирует конечную реакцию как глюконеогенеза, так и гидролиза гликогена, гидролизую глюкозо-6-фосфат на глюкозу и неорганический фосфат (Pi) и являясь единственным источником обеспечения организма большими концентрациями глюкозы. Неспособность организма больного превратить глюкозо-6-фосфат в глюкозу ведет к гипогликемии даже при кратковременном голодании из-за блокады гликогенолиза и глюконеогенеза и к накоплению глико-

гена в печени, почках и слизистой оболочке кишечника, приводя к дисфункции этих органов [1, 3]. 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, что стимулирует 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 β -окисление жирных кислот в митохондриях, что сопровождается дикарбоновой ацидурией. Поскольку скорость синтеза аполипопротеинов и образования липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) отстает от ускоренного синтеза липидов, в гепатоцитах образуются капли жира, что формирует выраженную гепатомегалию (жировую трансформацию, стеатоз печени). Лактат является конкурентным ингибитором почечноканальцевой секреции уратов, 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 [4, 5].

Механизмы формирования фокально-сегментарного гломерулосклероза при ГБ I окончательно не ясны. Предположительно, формирование фокально-сегментарного гломерулосклероза связано также с персистирующей гиперлипидемией — наподобие того, как это происходит при первичном нефротическом синдроме с неадекватным контролем частоты рецидивов и активности болезни. На роль других патогенетических факторов претендуют артериальная гипертензия, нередко возникающая при ГБ I, и гиперурикемия [6, 7].

Гликогеновая болезнь, тип Ib

Заболевание обусловлено мутациями гена *SLC17A4*, кодирующего микросомальный транспортный белок T_1 (транслоказу глюкозо-6-фосфатазы), что приводит к недостаточности этого фермента в печени, почках, слизистой оболочке кишечника. Ген картирован на длинном плече 11-й хромосомы в локусе *11q23.3*.

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_1 сопровождается недостаточностью глюкозо-6-фосфатазы [1]. Специфическим признаком ГБ Ib являются нейтропения и ухудшение функции нейтрофилов. У таких больных нарушена как двигательная способность нейтрофилов, так и их активность при респираторном взрыве. 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 [8, 9].

Гликогеновая болезнь, тип III

Заболевание обусловлено мутациями гена *AGL*, кодирующего гликоген-деветвящий фермент, который представляет собой большой мономерный белок с молекулярной массой приблизительно 160 кД и имеет 2 каталитические единицы — амило-1,6-глюкозидазу и 4- α -глюканотрансферазу, способные функционировать независимо друг от друга, однако для нормального действия деветвящего фермента необходима активность обеих каталитических единиц. Подавляющее большинство больных имеют дефицит этого энзима как в печени, так и в поперечно-полосатых мышцах, включая сердечную (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- α -глюканотрансферазы приводит к развитию подтипов IIIc и IIId болезни соответственно. Ген картирован на коротком плече 1-й хромосомы в локусе *1p21.2* [1].

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, с другой — освобождая глюкозу путем гидролиза α -1,6-глюкозидной связи. Недостаточность фермента влечет нарушение 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 формирования гипогликемии и лактатацидоза сходны с таковыми при ГБ I [10, 11].

Гликогеновая болезнь, тип IV

Заболевание обусловлено мутациями в гене *GBE1*, кодирующем амило-1,4:1,6-глюканотрансферазу, что приводит к ее недостаточности в печени, мышцах, лейкоцитах, эритроцитах и фибробластах. Ген картирован на коротком плече 3-й хромосомы в локусе *3p12.2*.

Амило-1,4:1,6-глюканотрансфераза участвует в метаболизме гликогена при точках ветвления гликогенового «дерева». Недостаточность фермента обуславливает нарушение нормального синтеза гликогена, вследствие чего образуется аномальный полисахарид с амилопектиноподобной структурой (полигликозгликан), который, накапливаясь в различных тканях, включая печень и мышцы, повреждает их клетки [1, 12].

Гликогеновая болезнь, тип V

Заболевание обусловлено мутациями гена *PYGM*, кодирующего мышечную фосфорилазу. Ген картирован на длинном плече 11-й хромосомы в локусе *11q13.1*. Вследствие дефицита мышечной фосфорилазы нарушается расщепление гликогена до глюкозо-1-фосфата, в результате чего происходит накопление гликогена в мышцах.

Гликогеновая болезнь, тип VI

Заболевание возникает вследствие мутаций в гене *PYGL*, кодирующем фосфорилазу печени. Ген картирован на длинном плече 14-й хромосомы в локусе *14q21.1* [1].

Дефицит печеночной фосфорилазы, катализирующей первую реакцию распада гликогена, ведет к его избыточному накоплению в гепатоцитах [13, 14].

Гликогеновая болезнь, тип IXa1 и IXa2

Заболевание обусловлено мутациями в гене *PNKA2*, кодирующем α_2 -субъединицу печеночной киназы фосфорилазы, что приводит к ее недостаточности в печени и эритроцитах (подтип IXa1) или только в печени (подтип IXa2). Ген картирован на коротком плече X-хромосомы в локусе *Xp22.13* [1].

Гликогеновая болезнь, тип IXb

Заболевание обусловлено мутациями в гене *PNKB*, кодирующем β -субъединицу мышечной/печеночной киназы фосфорилазы. Ген картирован на длинном плече 16-й хромосомы в локусе *16q12.1*.

Гликогеновая болезнь, тип IXc

Заболевание обусловлено мутациями в гене *PNKG2*, кодирующем тестикулярную/печеночную изоформу γ -субъединицы киназы фосфорилазы. Ген картирован на коротком плече 16-й хромосомы в локусе *16p11.2*.

Гликогеновая болезнь, тип IXd

Заболевание обусловлено мутациями в гене *PNKA1* кодирующей мышечную изоформу α -субъединицы киназы фосфорилазы. Ген картирован на длинном плече X-хромосомы в локусе *Xq13.1*.

Патогенез гликогеновых болезней, тип IX

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 на различных хромосомах и по-разному экспрессирующиеся в различных тканях: α (*PNKA2*), β (*PNKAB*), γ (*PNKG2*), δ (*CALM1*). Субъединицы α и β выполняют регуляторные функции, γ — каталитическую функцию, а δ — функцию связывания ионов Ca^{2+} . Субъединица α имеет две изоформы — мышечную и печеночную, кодируемые двумя разными генами, располагающимися на X-хромосоме. Недостаточность киназы фосфорилазы, в зависимости от изоформы, приводит к накоплению гликогена в печени, в печени и мышцах, изолированно в мышцах, в сердце [15, 16].

Гликогеновая болезнь, тип X

Заболевание обусловлено мутациями в гене *PGAM2*, кодирующей мышечную фосфоглицератмутаза. Ген картирован на коротком плече 7-й хромосомы в локусе *7p13*. Недостаточность фермента приводит к нарушению превращения 3-фосфоглицерата в 2-фосфоглицерат, нарушению процессов гликолиза и накоплению гликогена в мышцах.

Гликогеновая болезнь, тип XI

Заболевание обусловлено мутациями в гене *LDHA*, кодирующей субъединицу А лактатдегидрогеназы. Ген картирован на коротком плече 11-й хромосомы в локусе *11p15*. Недостаточность фермента приводит к нарушению процессов гликолиза и накоплению гликогена в мышцах.

Синдром Фанкони – Бикеля

Заболевание обусловлено мутациями в гене *SLC2A2*, кодирующей транспортер глюкозы 2. Ген картирован

на длинном плече 3-й хромосомы в локусе 3q26.2. Недостаточность фермента приводит к нарушению транспорта глюкозы и галактозы через клеточную мембрану в гепатоцитах, эпителии кишечника и почечных канальцев, что приводит к накоплению гликогена в клетках.

Гликогеновая болезнь, тип 0

Заболевание обусловлено мутациями в генах *GYS2* и *GYS2*, кодирующих печеночную и мышечную гликогенсинтазу. Ген картирован на коротком плече 12-й хромосомы в локусе 12p12.1 (для печеночной формы) и на длинном плече 19-й хромосомы в локусе 19q13.33 (для мышечной). Недостаточность гликогенсинтазы приводит к невозможности синтеза гликогена и, соответственно, к выраженному снижению его содержания в печени или мышцах.

Болезнь накопления гликогена в сердце, врожденная, летальная

Заболевание обусловлено мутациями в гене *PRKAG2*, кодирующем γ_2 -субъединицу 5'-аденозинмонофосфатактивируемой протеинкиназы. Ген картирован на длинном плече 7-й хромосомы в локусе 7q36.1. Недостаточность фермента приводит к нарушению регуляции аденозинтрифосфата, нарушению метаболизма глюкозы и жирных кислот, отложению гликогена в кардиомиоцитах.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота встречаемости ГБ составляет от 1 на 20 тыс. до 1 на 40 тыс. новорожденных [17]. Наиболее часто встречаются ГБ I, III, VI и IX.

ГБ Ia встречается примерно у 80% пациентов среди всех больных ГБ I [18]. Частота встречаемости ГБ Ia в общей популяции составляет 1 на 100–300 тыс., среди евреев-ашкенази — 1 на 20 тыс. [2]. ГБ Ib встречается примерно у 20% пациентов всех больных ГБ I [2].

ГБ III встречается у 24% от всех пациентов с ГБ. Частота данного заболевания в Европе составляет 1 на 83 тыс. живых новорожденных, 1 на 5400 — в Израиле, на Фаройских островах (Северная Атлантика) — 1 на 3600 новорожденных, что связано с эффектом основателя [19].

ГБ VI встречается с частотой 1 на 100 тыс. новорожденных.

ГБ IX практически в 25% случаев обусловлена недостаточностью α_2 -субъединицы киназы фосфорилазы, соответственно ГБ IXa является наиболее распространенной среди ГБ этого типа [16, 20].

ОСОБЕННОСТИ КОДИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ СТАТИСТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ И ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ СО ЗДОРОВЬЕМ

E74.0 Болезни накопления гликогена.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящее время принято использовать классификацию, предложенную Дж. Кори в 1954 г. и построенную по хронологическому принципу: типы ГБ обозначаются римскими цифрами и располагаются в порядке открытия синдромов и соответствующих ферментных дефектов. Приводимая рабочая классификация ГБ учитывает типы заболевания, фермент, недостаточность которого привела к развитию клинической картины, важнейшие клинико-лабораторные характеристики, особенности течения и прогноза этой патологии.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Гликогеновая болезнь, тип Ia

Возраст начала болезни — неонатальный период, чаще 1-й год жизни (в 3–4 мес).

Основные клинические проявления заболевания: задержка физического развития, «кукольное» лицо, большой выступающий живот, гепатомегалия, диффузная мышечная гипотония, ксантомы на коже.

В большинстве случаев заболевание манифестирует остро: эпизоды слабости, вялости, вплоть до комы, обусловленные гипогликемией и лактацидозом. У части пациентов развивается судорожный синдром, обусловленный гипогликемией.

Со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) выявляются гепатомегалия, нарушение функции печени, печеночная недостаточность. Может развиваться аденоматоз печени, имеющий склонность к злокачественному перерождению (гепатома, гепатоцеллюлярная карцинома). Печеночные аденомы относятся к хорошо известным осложнениям ГБ I. Появление аденомы печени при ГБ возможно в любом возрасте, однако обычно они образуются между вторым и третьим десятилетиями жизни с частотой от 16 до 75%, которая не зависит от пола пациентов. На фоне гиперлипидемии может сформироваться хронический панкреатит.

Поражение почек включает в себя фокально-сегментарный гломерулосклероз, сопровождающийся протеинурией и снижением почечных функций, нефрокальциноз, амилоидоз, синдром Фанкони, дистальный почечно-тубулярный ацидоз с исходом в хроническую почечную недостаточность, требующую гемодиализа и/или трансплантации почек [18, 21]. В постпубертатный период на первый план выступает гиперурикемия с ее клиническими осложнениями [22, 23].

Также характерны носовые кровотечения, остеопения, остеопороз, склонность к переломам, гипогонадизм.

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

Поражение головного мозга возникает вследствие повторных тяжелых гипогликемических атак, нередко выявляется у пациентов с ГБ I [24].

Поражение мышц при ГБ Ia 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].

При лабораторном исследовании выявляются гипогликемия, лактацидоз, повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гиперурикемия, гиперлипидемия (значительное повышение уровня триглицеридов, умеренное повышение уровня фосфолипидов, липопротеинов, холестерина, ЛПНП, низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)).

Гликогеновая болезнь, тип Ib

Возраст начала заболевания — неонатальный период и первый год жизни.

Основные клинические проявления заболевания: задержка физического развития, «кукольное» лицо, большой выступающий живот, фурункулез, периоральные и перианальные изъязвления, тяжелые рецидивы

рующие инфекции, отиты, воспалительные заболевания кишечника, что связано с наличием нейтропении и дисфункции нейтрофилов.

В большинстве случаев заболевание начинается остро, с эпизодов слабости, вялости, нарушения сознания, вплоть до комы в связи с гипогликемией и выраженным лактатацидозом, что обусловлено увеличением интервала между кормлениями. Поражение печени включает в себя гепатомегалию, нарушение функции печени вплоть до развития цирроза, аденоматоз печени, имеющий склонность к злокачественному перерождению (гепатома, гепатоцеллюлярная карцинома). У пациентов часто развиваются панкреатиты.

Поражение почек включает в себя протеинурию, гиперурикемию, фокально-сегментарный гломерулосклероз, нефрокальциноз, амилоидоз, синдром Фанкони, дистальный почечно-тубулярный ацидоз с исходом в хроническую почечную недостаточность.

В данной группе пациентов повышена частота встречаемости аутоиммунных поражений щитовидной железы и гипотиреоза [26–29].

При лабораторном исследовании выявляются нейтропения, гипогликемия, лактатацидоз, повышение АСТ, АЛТ, гиперурикемия, гиперлипидемия (значительное повышение уровня триглицеридов, умеренное повышение уровня фосфолипидов, липопротеинов, холестерина, ЛПНП, низкий уровень ЛПВП).

Гликогеновая болезнь, тип III

Возраст начала заболевания — первый год жизни.

Основные клинические проявления заболевания: задержка физического развития; поражение печени — включает в себя гепатомегалию, нарушение функции печени, фиброз печени; со стороны сердечно-сосудистой системы — кардиомегалия, кардиомиопатия, при электрокардиографии (ЭКГ) — признаки гипертрофии левого желудочка.

Со стороны мышечной системы у пациентов выявляются диффузная мышечная гипотония, мышечная слабость, миопатия. С возрастом мышечная слабость нарастает, развивается гипотрофия мышц дистальных отделов конечностей, возникает ограничение подвижности позвоночника.

У части пациентов встречаются хронические отиты, синуситы, остеопороз, гипогонадизм. Некоторые больные с ГБ III попадают в группу высокого риска развития остеопороза, что, в свою очередь, может являться следствием лактатацидоза и гипогонадизма.

Поражение почек при ГБ III проявляется ренальным тубулярным ацидозом [10, 11, 30].

При лабораторном исследовании выявляются гипогликемия, у части детей — умеренный лактатацидоз, повышение АСТ, АЛТ, гиперлипидемия (повышение уровня триглицеридов, холестерина), увеличение показателей креатинфосфокиназы (КФК) и изоферментов креатинфосфокиназы (КФК-МВ) в крови.

У 15 % пациентов выявляется изолированное поражение печени.

Гликогеновая болезнь, тип IV

Различают 6 клинических форм данного заболевания: классическая печеночная, непрогрессирующая печеночная, фатальная перинатальная, врожденная нервно-мышечная, детская нервно-мышечная, взрослая нервно-мышечная с изолированной миопатией [31, 32].

Классическая печеночная форма ГБ IV характеризуется гепатомегалией, возникающей в возрасте 12–18 мес,

плохой прибавкой массы тела, быстро прогрессирующим поражением печени вплоть до развития цирроза. Печеночная недостаточность развивается в возрасте 3–5 лет и приводит к гибели пациента.

У больных непрогрессирующей печеночной формой выявляются гепатомегалия, гепатоспленомегалия и незначительное повышение печеночных трансаминаз в крови, которые с возрастом могут вернуться к нормальным значениям.

При перинатальной (фатальной) форме ГБ IV антенатально выявляется водянка внутриутробного ребенка и оболочек плодного пузыря, наблюдается снижение двигательной активности внутриутробного ребенка, в части случаев у матерей описаны кистозные гигромы в шейке матки. Основные клинические проявления заболевания: артрогрипоз, диффузная мышечная гипотония, мышечная слабость, гипорефлексия, кардиомиопатия, угнетение дыхания, умеренное поражение печени. Летальный исход в неонатальном периоде на фоне тяжелого поражения сердечно-сосудистой, дыхательной систем и прогрессирующего поражения мышц.

Врожденная и детская нервно-мышечные формы заболевания характеризуются прогрессирующей миопатией и кардиомиопатией [33]. Первые признаки — непереносимость физических нагрузок, одышка при физических нагрузках. С возрастом заболевание неуклонно прогрессирует, развивается мышечная слабость. В тяжелых случаях — застойная сердечная недостаточность. При лабораторных исследованиях выявляется повышение КФК.

Взрослая форма данного заболевания представляет собой изолированную миопатию или полиглюкозановую болезнь (болезнь Лафора).

Гликогеновая болезнь, тип V

Заболевание возникает на первом-втором десятилетии жизни.

Основные клинические проявления: непереносимость физических нагрузок, мышечная слабость, боли в мышцах, судороги после физических нагрузок, рабдомиолиз. При лабораторном исследовании — увеличение уровня КФК крови, при физической нагрузке — увеличение лактата, мочевой кислоты крови, миоглобинурия.

Гликогеновая болезнь, тип VI

Возраст начала заболевания — первые годы жизни.

Основные клинические проявления: задержка роста в детском возрасте, гепатомегалия, нарушение функции печени. При лабораторном исследовании — умеренная гипогликемия, гиперлипидемия. Обычно заболевание протекает доброкачественно, с достижением стойкой ремиссии симптомов по мере роста ребенка. При некоторых мутациях сохраняется остаточная активность фермента, и у таких пациентов болезнь протекает с минимальной клинической симптоматикой [34].

Гликогеновая болезнь, тип IXa

Заболевание возникает в первые годы жизни.

Основные клинические проявления: задержка роста в детском возрасте, задержка моторного развития, гепатомегалия, нарушение функции печени. При лабораторном обследовании выявляют умеренную гипогликемию, небольшое повышение печеночных трансаминаз, холестерина, триглицеридов. Течение заболевания благоприятное. С возрастом клинические признаки и биохимические показатели постепенно нормализуются.

Гликогеновая болезнь, тип IXb

Возраст начала заболевания — первые годы жизни.

Основные клинические проявления: низкий рост, гепатомегалия, нарушение функции печени, диарея, диффузная мышечная гипотония в сочетании с легкой мышечной слабостью. При лабораторном исследовании выявляется увеличение АСТ, АЛТ, иногда — гипогликемия.

Гликогеновая болезнь, тип IXc

Возраст начала заболевания — первые годы жизни.

Основные клинические проявления: задержка роста в детском возрасте, гепатомегалия, фиброз печени, в ряде случаев — цирроз печени, пролиферация желчных протоков, спленомегалия, мышечная гипотония [34, 35]. При лабораторном обследовании выявляются гипогликемия (голод), лактацидоз, увеличение печеночных трансаминаз крови, гипертриглицеридемия, повышение уровня кетоновых тел при голодании.

Гликогеновая болезнь, тип IXd

Заболевание возникает на первом-втором десятилетии жизни.

Основные клинические проявления: непереносимость физических нагрузок, мышечная слабость, атрофии мышц конечностей, боли в мышцах при физических нагрузках, перенапряжение мышц, вызванное физическими нагрузками. При лабораторном исследовании выявляются увеличение КФК крови, миоглобинурия (после физических нагрузок).

Гликогеновая болезнь, тип X

Заболевание манифестирует в детском или подростковом возрасте.

Основные клинические проявления: непереносимость физических нагрузок, боли в мышцах, мышечная слабость, рабдомиолиз, у части пациентов развивается почечная недостаточность. Клиническая симптоматика провоцируется физическими нагрузками. При лабораторном исследовании — увеличение КФК крови, миоглобинурия, пигментурия.

Гликогеновая болезнь, тип XI

Заболевание манифестирует в детском возрасте, провоцируется физической нагрузкой.

Основные клинические проявления: непереносимость физических нагрузок, боли и спазмы в мышцах, мышечная ригидность, рабдомиолиз, эритематозное поражение кожи, иногда — поражение почек, почечная недостаточность. При лабораторном исследовании — увеличение КФК крови, увеличение лактата и пирувата крови, миоглобинурия.

Синдром Фанкони – Бикеля

Заболевание манифестирует в первые годы жизни.

Основные клинические проявления: задержка физического развития, низкий рост, большой выступающий живот, отсутствие рахитических изменений конечностей, характерных для гипофосфатемического рахита, остеопороз, нередко — переломы трубчатых костей, задержка прорезывания зубов, отставание полового развития, иногда — задержка психомоторного развития. Для заболевания характерно поражение почек, включающее в себя нефромегалию, дисфункцию проксимальных канальцев, тубулопатию. Со стороны ЖКТ — плохая прибавка массы тела, гепатомегалия, нарушение функции печени, мальабсорбция. Также характерна периодическая лихорадка.

При лабораторном исследовании выявляются гипогликемия натощак, гипокалиемия, гипофосфатемия, гипоурикемия, увеличение щелочной фосфатазы в крови, гиперкальциурия, глюкозурия, протеинурия, гиперфосфатурия, гипераминоацидурия, кетонурия.

Гликогеновая болезнь, тип 0

Возраст начала заболевания — в период новорожденности или на первом году жизни.

Различают две клинические формы заболевания — печеночную и мышечную.

Основные клинические проявления печеночной формы ГБ 0: вялость, слабость, бледность кожных покровов, тошнота, рвота, гипогликемические судороги, гипогликемия натощак, гиперкетонемия, гипергликемия и лактацидоз после приема пищи. Клиническая симптоматика купируется приемом пищи. Важно отметить, что, несмотря на низкие показатели гликемии, у большинства детей не развивается поражение центральной нервной системы и не происходит нарушения функции печени.

Основные клинические проявления мышечной формы ГБ 0: гипертрофическая кардиомиопатия, увеличение левого предсердия, нарушение ритма сердца вплоть до синдрома внезапной смерти, быстрая утомляемость, мышечная слабость, непереносимость физических нагрузок, иногда — судорожный синдром.

Болезнь накопления гликогена в сердце, врожденная, летальная

Заболевание манифестирует внутриутробно — у ребенка отмечается брадикардия.

Основные клинические проявления: грубоватые черты лица, макроглоссия. Со стороны сердечно-сосудистой системы — кардиомегалия, гипертрофическая кардиомиопатия (бивентрикулярная гипертрофия), застойная сердечная недостаточность, тяжелые нарушения ритма сердца, синдром укороченного PR, снижение артериального давления. У пациентов также наблюдаются отек легких, асцит, реномегалия, гипогликемия. Летальный исход в неонатальном периоде.

Различают две более благоприятные клинические формы заболевания, также обусловленные мутациями в гене *PRKAG2*: гипертрофическая кардиомиопатия, тип 6 и синдром Вольфа – Паркинсона – Вайта.

ДИАГНОСТИКА**Жалобы и анамнез**

При сборе анамнеза рекомендовано обратить внимание на следующие жалобы.

При **неонатальных формах ГБ, протекающих с мультисистемным поражением**:

- вялость;
- бледность кожных покровов, цианоз;
- вялое сосание, отказ от еды;
- мышечная слабость;
- одышка, нарушения дыхания;
- отеки;
- в части случаев — артрогрипоз;
- резкое ухудшение состояния ребенка — вплоть до комы.

При **классических формах ГБ** с возрастом начала на первом-втором году жизни:

- слабость;
- повышенная утомляемость;
- бледность кожных покровов;
- повышенная потливость;
- «запах ацетона изо рта»;

- тремор конечностей;
- повышенное чувство голода;
- плач без причины, повышенная раздражительность натошак;
- трудности при пробуждении (особенно после ночного сна);
- эпизоды судорог при изменении режима питания (увеличении интервала между кормлениями);
- увеличение в размерах живота;
- носовые кровотечения;
- задержка физического развития;
- гепатомегалия;
- задержка полового развития.

При **формах ГБ, протекающих с преимущественным поражением печени и началом заболевания в детском возрасте:**

- задержка роста;
- выступающий живот;
- гепатомегалия;
- эпизоды слабости, вялости.

При **ГБ, протекающих с тяжелым поражением почек (синдром Фанкони – Бикеля):**

- рахитоподобные изменения скелета;
- низкий рост;
- задержка прорезывания зубов;
- частые переломы;
- задержка полового развития.

При **ГБ, протекающих с поражением мышечной системы:**

- мышечная слабость;
- непереносимость физических нагрузок;
- боли в мышцах;
- подергивания мышц, жесткость мышц в ответ на физические нагрузки;
- диффузная мышечная гипотония;
- темный цвет мочи, особенно при физических нагрузках;
- атрофия мышц конечностей.

Физикальное обследование

При физикальном осмотре следует обратить внимание на наличие следующих проявлений.

При **неонатальных формах ГБ, протекающих с мультисистемным поражением:**

- гипорефлексия;
- диффузная мышечная гипотония;
- кардиомегалия;
- кардиомиопатия;
- нарушение ритма сердца;
- сердечная недостаточность;
- нарушение дыхания;
- отеки лица, конечностей.

При **классических формах ГБ** с возрастом начала на первом-втором году жизни:

- задержка физического развития;
- большой выступающий живот с расширенной венозной сетью;
- локальное отложение подкожной жировой клетчатки, преимущественно на щеках («кукольное» лицо), груди, ягодицах, бедрах;
- кожные ксантомы на локтях, коленях, ягодицах, бедрах;
- выраженная гепатомегалия;
- нефромегалия;
- кардиомегалия, кардиомиопатия (при ГБ, протекающих с поражением сердца);
- гипогонадизм;

- диффузная мышечная гипотония;
- фурункулез, стоматиты, отиты, рецидивирующие инфекции (у пациентов с ГБ Ib);

При **формах ГБ, протекающих с преимущественным поражением печени и началом заболевания в детском возрасте:**

- задержка физического развития;
- гепатомегалия различной степени выраженности;
- иногда — задержка моторного развития.

При **ГБ, протекающих с поражением мышечной системы:**

- мышечная слабость, диффузная мышечная гипотония, усиливающаяся при физической нагрузке;
- снижение или отсутствие сухожильных рефлексов;
- при выраженной миоглобинурии и пигментурии — ультразвуковые признаки нарушения функции почек;
- при электронейромиографии (ЭНМГ) — первично-мышечный характер поражения.

При **ГБ, протекающих с поражением почек:**

- рахитоподобные деформации скелета, деформации нижних конечностей;
- задержка физического развития;
- нефромегалия, дисфункция проксимальных канальцев, тубулопатия;
- остеопения, остеопороз по данным денситометрии;
- синдром мальабсорбции.

Увеличение печени обусловлено как накоплением гликогена (не только в цитоплазме, но и в ядрах клеток), так и накоплением липидов (стеатоз печени). При этом селезенка обычно не увеличена в размерах — за исключением случаев, когда развивается цирроз печени. Подробнее — см. раздел «Клиническая картина».

Лабораторные диагностические исследования

Лабораторная диагностика гликогенозов включает в себя нижеперечисленные исследования.

Для всех типов ГБ:

- общий (клинический) анализ крови (развернутый);
- анализ крови биохимический общетерапевтический: глюкоза, АЛТ, АСТ, лактат, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), общий белок, альбумин, холестерин, триглицериды, мочевая кислота, билирубин; определение активности КФК в крови, исследование уровня/активности КФК-МВ в крови; лактатдегидрогеназа (ЛДГ), натрий, калий, хлор; исследование уровня общего кальция и ионизированного кальция в крови; исследование уровня свободного L-карнитина в крови; исследование уровня общего L-карнитина в крови [36, 37];
- липидограмма крови: определение холестерина, ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов;
- кислотно-щелочное состояние (КЩС) крови (рН крови, стандартный бикарбонат — HCO₃, буферные основания (base excess; BE));
- коагулограмма крови;
- определение содержания альфа-фетопротеина в крови.

Дополнительно — **при ГБ с поражением мышечной системы:**

- исследование уровня/активности изоферментов КФК-МВ;
 - определение содержания миоглобина в моче.
- Дополнительно — **при синдроме Фанкони – Бикеля:**
- определение фосфатов в крови;
 - определение суточной протеинурии;
 - определение микроальбуминурии;

- биохимический анализ суточной мочи: определение экскреции кальция и фосфатов;
- соотношений фосфаты/креатинин в разовой порции мочи.

Рекомендовано при первичной диагностике всех типов гликогенозов проведение биохимического общетерапевтического анализа (глюкоза, АЛТ, АСТ, молочная кислота (лактат), ГГТ, ЩФ, общий белок, альбумин, холестерин, триглицериды; исследование уровня липопротеинов в крови; исследование уровня холестерина ЛПНП; исследование уровня холестерина ЛПВП; мочевой кислоты, билирубина; определение активности КФК в крови; исследование уровня/активности КФК-МВ в крови, ЛДГ, натрий, калий, хлор, исследование уровня общего кальция и ионизированного кальция в крови) [19, 23, 36, 37, 38]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Гипогликемия (0,6–3,0 ммоль/л), чаще бессимптомная или с судорогами, тяжелым лактатацидозом (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 ЛПОНП, ЛПНП, аполипопротеинов В, С и Е. Также отмечаются гиперурикемия, повышение сывороточных концентраций АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, ЛДГ [21, 37]. У детей с ГБ III с вовлечением в патологический процесс мышц кроме указанных изменений часто диагностируют повышение сывороточной концентрации КФК в покое [29]. У пациентов с ГБ VI и ГБ IX 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 [32] и при мышечной форме ГБ О. При печеночной форме ГБ О отмечаются гипогликемия и гиперкетонемия натощак, но гипергликемия и лактатацидоз после еды.

Исследования также проводятся при динамическом наблюдении, в среднем каждые 3 мес либо при ухудшении состояния пациента. Объем исследований определяется типом гликогеноза.

Необходимо проведение исследования крови на КЩС при диагностике и далее при динамическом наблюдении пациентам с ГБ I (дополнительно при обострении и интеркуррентных заболеваниях) с целью своевременного выявления и коррекции нарушений КЩС [36, 37]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Метаболический ацидоз (рН крови до 7,34 и ниже) ухудшает состояние пациента и приводит к декомпенсации с развитием респираторного дистресс-синдрома при заболеваниях верхних дыхательных путей. Кратность исследования — в среднем 1 раз в 3 мес. При ухудшении состояния — чаще.

У пациентов с ГБ Ib отмечаются абсолютная нейтропения (менее 1000 клеток/мл), а также анемия различной степени выраженности. У пациентов с ГБ VII — анемия, поэтому рекомендовано проведение общего (клинического) анализа крови развернутого при диагностике и далее при динамическом наблюдении всем пациентам с ГБ с целью контроля уровня нейтрофилов и своевременной диагностики анемии (дополнительно при хронической нейтропении и ее лечении) [23, 24, 27, 39]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Кратность исследования — в среднем 1 раз в 3 мес.

Всем пациентам с подозрением на ГБ с поражением печени и с ГБ с поражениями печени при наличии кровотечений показано проведение исследования крови на гемостаз (коагулограмма) [23, 24, 27, 39]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Исследование проводится далее в процессе динамического наблюдения не реже 1 раза в год. Объем исследования определяется индивидуально.

У пациентов с ГБ I с симптомами повышенной кровоточивости также может быть рассмотрено проведение исследования уровня антигена фактора Виллебранда.

Проведение 72-часового непрерывного мониторингирования глюкозы необходимо проводить 2 раза при первичной госпитализации (при поступлении и перед выпиской для оценки эффективности сырого кукурузного крахмала), далее — через 6 мес, затем — 1 раз в год всем пациентам с ГБ [36, 37]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Однократных хаотичных измерений концентрации глюкозы в крови с помощью глюкометра часто бывает недостаточно для выявления скрытых гипогликемий, особенно в ночное время, в связи с чем рекомендуется данный метод исследования [40].

С целью диагностики/контроля состояния углеводного обмена и своевременной коррекции терапевтических, в том числе диетологических, мероприятий рекомендовано определение гликемического профиля (при первичной госпитализации для верификации диагноза — с глюкозой, далее — с пищевой нагрузкой) [36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Исследование с пищевой нагрузкой в динамическом наблюдении проводится с частотой не реже 1 раза в год.

С целью своевременного выявления дефицита витамина D и назначения терапии для профилактики/лечения остеопороза показано проведение исследования уровня 25-ОН витамина D в крови пациентам с ГБ I, III, VI, IX [19, 23, 38]. Исследование следует проводить не реже 1 раза в год, чаще — по необходимости.

Рекомендовано определение концентрации альфа-фетопротеина в сыворотке крови 1 раз в год всем пациентам с ГБ с поражением печени, при наличии аденом печени — 1 раз в 3–6 мес [36, 41]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Аденомы печени относятся к хорошо известным осложнениям ГБ I. Развитие аденом печени при ГБ возможно в любом возрасте и не зависит от пола пациентов, они могут быть единичными и множественными, нередко перерождаются в злокачественные [42, 22]. Данный метод исследования показан для исключения/подтверждения процесса малигнизации в печени. При этом следует отметить, что данный маркер не может считаться абсолютно надежным у пациентов с ГБ [43].

Прогрессирующее поражение почек при ГБ I проявляется возникновением микроальбуминурии с трансформацией ее в нарастающую протеинурию и параллельным снижением скорости клубочковой фильтрации вплоть до формирования хронической почечной недостаточности. На фоне развития нефролитиаза и нефрокальциноза могут отмечаться гематурия, инфекции мочевыводящих путей [25], которые требуют диагностики и терапии в рамках соответствующих клинических рекомендаций. Поражение почек при ГБ III проявляется ренальным тубулярным ацидозом [19]. Кетоновые тела повышаются при ГБ I, III, VI, IX. Рекомендовано проведение общего (клинического) анализа мочи при постановке диагно-

за и далее 1 раз в 3 мес (цвет, кетоновые тела, соли), анализа мочи по Аддису – Каковскому и Зимницкому пациентам с ГБ с поражением почек, в том числе с синдромом Фанкони – Бикеля, с целью своевременной диагностики/контроля поражения почек [19, 23, 36, 39]. Исследование проводится в среднем с частотой 1 раз в год, при необходимости — чаще. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

У пациентов с ГБ с поражением почек, в том числе с синдромом Фанкони – Бикеля, с целью диагностики/контроля состояния почечной функции рекомендовано проведение исследования функции нефронов по клиренсу креатинина (проба Реберга) [39, 44, 45]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Клиренс креатинина (скорость клубочковой фильтрации) следует рассчитывать по формуле (расчетная — по формуле Шварца, при повышенной массе тела — по формуле Кокрофта – Голта).

Необходимо проводить исследование суточной мочи на экскрецию солей (соотношения фосфаты/креатинин в разовой порции мочи) у пациентов с ГБ с поражением почек, в том числе с синдромом Фанкони – Бикеля, при диагностике и в динамическом наблюдении с целью предотвращения/контроля камнеобразования в почках [44, 45]. Исследования следует проводить не реже 1 раза в год. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Пациентам с ГБ с поражением почек, в том числе с синдромом Фанкони – Бикеля, следует определять уровень фосфора, паратиреоидного гормона в крови при диагностике и в процессе динамического наблюдения с целью предотвращения/контроля камнеобразования [39, 45, 46]. Исследования следует проводить не реже 1 раза в год. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендовано определение активности КФК в крови и/или исследование уровня/активности КФК-MB пациентам с ГБ с поражением мышечной ткани при диагностике и при динамическом наблюдении с целью своевременной диагностики такого поражения [39]. В динамическом наблюдении частота исследования в среднем 1 раз в год. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендовано определение содержания миоглобина в моче пациентам с ГБ с поражением мышечной ткани при диагностике и при динамическом наблюдении с целью контроля течения болезни [39]. В динамическом наблюдении частота исследования в среднем 1 раз в год. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Классификация, клинико-лабораторная и биохимическая характеристика ГБ даны в табл. 1.

Молекулярно-генетическая диагностика

Всем пациентам с клиническими признаками ГБ показано проведение молекулярно-генетического исследования: определение вариантов генов в образце биологического материала другим или неуточненным, не классифицированных в других рубриках, методом секвенирования по Сенгеру, и/или определение структурных вариантов генов в образце биологического материала другим или неуточненным, не классифицированных в других рубриках, методом множественной лигазно-зависимой амплификации зондов, и/или

определение вариантов генов в образце биологического материала другим или неуточненным, не классифицированных в других рубриках, методом таргетного высокопроизводительного секвенирования, и/или определение вариантов генов в образце биологического материала другим или неуточненным, не классифицированных в других рубриках, методом высокопроизводительного секвенирования с целью верификации диагноза [2, 10, 13]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Гликогеновая болезнь, тип Ia

Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене G6PC, кодирующем глюкозо-6-фосфатазу.

Гликогеновая болезнь, тип Ib

Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене SLC17A4, кодирующем микросомальный транспортный белок T₁.

Гликогеновая болезнь, тип III

Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене AGL, кодирующем гликоген-деветящий фермент.

Гликогеновая болезнь, тип IV

Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене GBE1, кодирующем амило-1,4:1,6-глюкантрансферазу.

Гликогеновая болезнь, тип V

Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене PYGM, кодирующем мышечную фосфоорилазу.

Гликогеновая болезнь, тип VI

Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене PYGL, кодирующем фосфоорилазу печени.

Гликогеновая болезнь, тип IXa1 и IXa2

Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене PHKA2, кодирующем α_2 -субъединицу печеночной киназы фосфоорилазы.

Гликогеновая болезнь, тип IXb

Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене PHKB, кодирующем β -субъединицу мышечной/печеночной киназы фосфоорилазы.

Гликогеновая болезнь, тип IXc

Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене PHKG2, кодирующем тестикулярную/печеночную изоформу γ -субъединицы киназы фосфоорилазы.

Гликогеновая болезнь, тип IXd

Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене PHKA1, кодирующем мышечную изоформу α -субъединицы киназы фосфоорилазы.

Гликогеновая болезнь, тип X

Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене PGAM2, кодирующем мышечную фосфоглицератмутаза.

Таблица 1. Классификация, клинико-лабораторная и биохимическая характеристика гликогеновой болезни [47]
Table 1. Classification, clinical, laboratory and biochemical characteristics of glycogen storage disease [47]

Тип гликогеновой болезни	Фермент	Структура и особенности накопления гликогена	Ткани или клетки, в которых выявляется недостаточность фермента						Лабораторные изменения		Другие симптомы, течение, прогноз
			Печень	Мышцы	Эритроциты	Лейкоциты	Фибробласты	Гипогликемия	Гиперлипидемия		
Ia (болезнь 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 ₁)	Нормальная структура, повышенное содержание	+	-	-	-	-	-	+	+	Аналогичны при типе Ia + нейтропения
Ic	Микросомальный транспортный белок T ₂	Нормальная структура, повышенное содержание	+	-	-	-	-	-	+	+	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-ветвящийся 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-глюкантрансфераза (гликоген-ветвящийся 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-Арда	Мышечная фосфорилаза	Нормальная структура, умеренно повышенное содержание	-	+	-	-	-	-	-	-	Физическая нагрузка провоцирует судороги, рабдомиолиз, миоглобинурия, почечная недостаточность

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

Тип гликогеновой болезни	Фермент	Структура и особенности накопления гликогена	Ткани или клетки, в которых выявляется недостаточность фермента						Лабораторные изменения		Другие симптомы, течение, прогноз
			Печень	Мышцы	Эритроциты	Лейкоциты	Фибробласты	Гипогликемия	Гиперлипидемия		
VI, болезнь Херса	Печеночная фосфоорилаза	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
IXa1	α ₂ -Субъединица печеночной киназы фосфоорилазы	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 фосфоорилазы	Нормальная структура, повышенное содержание	+	+	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	Отставание в росте, диарея, мышечная гипотония
IXc	γ-Субъединица тестикулярной/ печеночной киназы фосфоорилазы	Нормальная структура, повышенное содержание	+	+	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	Отставание в росте, мышечная гипотония
IXd	α-Субъединица мышечной киназы фосфоорилазы		-	+	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	Мышечная гипотония, мышечная атрофия, боли в мышцах при физической нагрузке
X	Мышечная фосфоглицератмутаза-2		-	+	н/д	н/д	н/д	н/д	-	-	При выраженных физических нагрузках мышечные спазмы, миалгии, рабдомиолиз
Синдром Фанкони – Бикеля	Транспортер глюкозы (GLUT2)		+	-	-	-	-	-	+	-	Задержка психомоторного развития, тугоухость, мальабсорбция

Таблица 1. Окончание
Table 1. Ending

Тип гликогеновой болезни	Фермент	Структура и особенности накопления гликогена	Ткани или клетки, в которых выявляется недостаточность фермента						Лабораторные изменения		Другие симптомы, течение, прогноз
			Печень	Мышцы	Эритроциты	Лейкоциты	Фибробласты	Гипогликемия	Гиперлипидемия		
XI	Лактатдегидрогеназа A		–	+	–	–	–	–	–		Работомиолиз, почечная недостаточность
XII	Альдолаза A		н/д	+	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д		Непереносимость физических нагрузок, судороги
XIII	Енолаза 3		н/д	+	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д		Непереносимость физических нагрузок, судороги, усиление выраженности миалгий с возрастом
XIV	Фосфоглюкомутаза-1		–	+	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д		Мышечные спазмы, непереносимость физических нагрузок, рабдомиолиз, слабость мышц тазового дна
XV	Гликогенин		–	+	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д		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
Болезнь накопления гликогена в сердце	Киназа фосфорилазы сердца	Нормальная структура, повышенное содержание в миокарде	–	–	–	–	–	–	+	–	Резкая брадикардия, выявляемая антенатально, кардиомегалия, кардиомиопатия, бивентрикулярная гипертрофия, застойная сердечная недостаточность, отек легких, асцит, нефромегалия, диффузная мышечная гипотония, миопатия

Примечание. н/д — нет данных.
Note. NA — not available.

Гликогеновая болезнь, тип XI

Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене *LDHA*, кодирующем субъединицу А лактатдегидрогеназы.

Синдром Фанкони – Бикеля

Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене *SLC2A2*, кодирующем транспортер глюкозы 2.

Гликогеновая болезнь, тип O

Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в генах *GYS2* и *GYS3*, кодирующих печеночную и мышечную гликогенсинтазу.

Болезнь накопления гликогена в сердце, врожденная, летальная

Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене *PRKAG2*, кодирующем γ_2 -субъединицу 5'-аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы.

Инструментальные диагностические исследования

Рекомендовано проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости при постановке диагноза и далее 1 раз в год пациентам с ГБ с поражением печени с целью оценки состояния паренхимы печени, контроля размеров печени, выявления аденом печени, оценки состояния поджелудочной железы [36, 39]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** 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 ГБ I по сравнению с ГБ III, VI, IX. 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 — гипозоногенные с гиперэхогенным ободком или гиперэхогенные с анэхогенным ободком. Иногда отмечается небольшое увеличение размеров селезенки без изменений ее паренхимы и сосудистого рисунка. При наличии цирроза печени визуализируются неровный ее контур, множественные узлы различной эхогенности в паренхиме органа, расширение диаметров стволов воротной и селезеночной вен.

Также имеют место различные аномалии формы желчного пузыря (чаще — перегибы в области дна), увеличение его размеров, нарушение сократительной функции, утолщение стенок. Визуализируется диффузное увеличение поджелудочной железы, паренхима ее гипопластична, иногда неоднородна [48].

УЗИ почек рекомендовано проводить при постановке диагноза и далее при динамическом наблюдении пациентам с ГБ с поражением почек с целью определения размеров почек, диагностики структурных нарушений, контроля камнеобразования [36, 39, 44]. **Уровень**

убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5). При ГБ I, синдроме Фанкони – Бикеля отмечаются увеличение размеров почек, утолщение паренхимы и повышение эхогенности коркового слоя. Собирательная система почек без особенностей [6, 48]. Исследование проводят в среднем не реже 1 раза в год, с возраста 10 лет — обязательно.

Эхокардиография (ЭхоКГ) и ЭКГ проводятся при постановке диагноза ГБ III и IV и далее — при ежегодном обследовании с целью своевременного выявления и терапии кардиомиопатии [36, 49]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** У пациентов с ГБ III и IV поражаются органы сердечно-сосудистой системы — от ЭКГ-признаков желудочковой гипертрофии до выраженной кардиомегалии, кардиофиброза и сердечной недостаточности [19, 32, 33].

Рекомендовано проведение неинвазивной транзитной эластографии печени (ТЭП) (эластометрия печени) для оценки состояния структуры печени у детей с ГБ с поражением печени [36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** У пациентов с ГБ отмечаются фибротические изменения различной степени выраженности вплоть до формирования цирроза печени. Важно отметить, что ТЭП позволяет выявить структурные изменения печени даже при отсутствии лабораторных изменений. Исследование проводится в среднем 1 раз в год.

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости (при необходимости — МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием) или компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием рекомендовано проводить при подозрении на наличие новообразований с целью их диагностики, а также для контроля состояния аденом печени при их наличии [38, 39]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Детям до 16 лет с данной целью чаще проводят УЗИ брюшной полости (комплексное), после 16 лет — МРТ- или КТ-исследование с контрастированием каждые 6–12 мес для выявления аденоматоза печени. При выявлении аденоматоза печени — УЗИ брюшной полости (комплексное), или МРТ органов брюшной полости, или КТ органов брюшной полости в зависимости от возраста и возможностей пациента, при наличии/отсутствии противопоказаний.

Рекомендовано проведение эзофагогастродуоденоскопии пациентам с ГБ и признаками цирроза печени для оценки состояния вен пищевода [38, 39]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендовано проведение рентгенографии кистей с целью оценки костного возраста пациентам с ГБ [36, 39]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** У подавляющего числа детей с ГБ отмечается отставание костного возраста от паспортного. Исследование проводится с частотой в среднем 1 раз в 2 года/год.

Рекомендовано проведение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника пациентам с ГБ I, III, VI, IX с целью оценки состояния минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [19, 23, 36, 38, 46, 50]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** У детей с ГБ часто отмечается снижение МПКТ вплоть до развития остеопороза, в связи

с чем необходим регулярный контроль на фоне строгого соблюдения диетотерапии для проведения своевременных мероприятий с целью предотвращения повышения костной резорбции. Исследование проводится в среднем 1 раз в год детям старше 5 лет.

Пациентам с ГБ, протекающими с поражением мышечной системы, показано проведение ЭНМГ при первичной диагностике и в динамическом наблюдении для своевременной диагностики и контроля поражения мышц [39, 51–53]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендовано пациентам с ГБ, протекающими с поражением мышечной системы, проведение МРТ мышц нижних конечностей (при необходимости — для визуализации дегенеративных изменений, жирового замещения мышц, наличия отека и воспалительных изменений скелетной мускулатуры) [39]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендовано пациентам с ГБ, протекающими с поражением скелетной мускулатуры, проводить исследования функции внешнего дыхания с целью контроля легочной функции, которая может быть нарушена вследствие поражения дыхательной мускулатуры [39]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Иные диагностические исследования

Рекомендовано проведение пункционной биопсии печени с морфологическим исследованием биоптата при обследовании дополнительно по показаниям с целью дифференциальной диагностики и уточнения стадии фиброза в сомнительных случаях [17]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Особенностью морфологической картины печени при ГБ Ia 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 отмечаются незначительная, преимущественно моноклеарная, инфильтрация портальных трактов, их фибрирование 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 морфологические изменения печени в целом сходны с таковыми при ГБ I, 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 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 амилазе (так называемые 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 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 внутридольковой инфильтрации межлочечной ткани печени преимущественно лимфоидными элементами. Фиброз обычно умеренный, но описаны случаи цирроза печени, особенно при ГБ IXc [52, 54].

Рекомендовано проведение медико-генетического консультирования (консультация врача-генетика) при диагностике и ведении пациента с ГБ, а также при планировании последующих деторождений в отягощенных семьях. При необходимости — проведение пренатальной диагностики или преимплантационной генетической диагностики [38, 39, 50, 52].

Консультации специалистов

Пациенты с ГБ должны быть консультированы мультидисциплинарной командой, включающей специалистов в соответствии с клиническими проявлениями заболевания при первичной диагностике и динамическом наблюдении при наличии показаний: врача-педиатра/врача-терапевта, генетика, гастроэнтеролога, невролога, нефролога, диетолога, медицинского психолога, кардиолога/детского кардиолога, пульмонолога, аллерголога-иммунолога, а также врача общей практики (семейного врача) [36, 38, 39, 50, 52]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

ЛЕЧЕНИЕ

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

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.

Диетотерапия при гликогеновой болезни, тип I, III, VI и IX

В связи со склонностью пациентов с гликогенозами к развитию ацидоза и гиперлактатемии рекомендовано ограничивать или полностью исключать из рациона сахарозу (пищевой сахар), фруктозу и галактозу, так как эти сахара у пациентов с ГБ обмениваются не до глюкозы, как у здоровых, а до лактата, что может усугублять лактатацидоз [19, 23, 38, 55, 56]. **Уровень убедительности**

рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5). Содержание легкоусвояемых углеводов составляет 5–20% от общего суточного количества углеводов пищи, преимущественно за счет глюкозы — в среднем 40–80 г глюкозы в сутки.

Ввиду особенностей метаболизма при различных видах ГБ рекомендовано преимущественное увеличение потребления углеводов (ГБ I) или животного белка (ГБ III, VI и IX) [19, 23, 38, 55, 57]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Снижение содержания жира в лечебных диетах направлено на коррекцию имеющихся нарушений липидного обмена.

К сожалению, эффективность диетотерапии зачастую снижается из-за того, что пациенты часто нарушают ее [40].

Рекомендована, особенно для пациентов с ГБ I, организация дробного питания с исключением пищевого сахара (сахарозы), ограничением галактозы и фруктозы, с равномерным распределением легкорастворимых углеводов в течение суток с целью поддержания нормогликемии [23, 55, 57]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** 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, достичь и поддерживать удовлетворительную концентрацию глюкозы в крови [23, 55]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** В свя-

зи с особенностями молекулярного строения усвоение глюкозы из кукурузного крахмала выше, чем из картофельного. Первые попытки использования сырого кукурузного крахмала предпринимают к концу первого года жизни ребенка. Крахмал смешивают с водой, безлактозными/бессахарозными 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) [55, 56].

Применение крахмала позволяет достичь и поддерживать удовлетворительную концентрацию глюкозы в крови 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 гликогенозов рекомендовано соблюдение определенного режима питания с регулярными приемами пищи с целью поддержания уровня глюкозы на достаточном уровне и предупреждения гипогликемии [23, 55]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Первый прием пищи, как правило, назначают на 5:00–6:00, он может состоять из каши, отварной вермишели, чая с глюкозой, далее следуют основной и второй завтрак, обед, полдник, ужин. Последний прием пищи приходится на 22:00–23:00, состоит главным образом из кефира и обезжиренного творога. В 24:00 и при необходимости ночью дают кукурузный крахмал.

Среднесуточные нормы потребности в пищевых веществах и энергии детей с часто встречающимися типами ГБ представлены в табл. 2.

В связи с выраженными нарушениями функции печени и желчеотделения пациентам с ГБ рекомендовано назначать индивидуальную диету, лишенную экстрак-

Таблица 2. Потребность в основных пищевых веществах и энергии детей с гликогеновой болезнью [55]

Table 2. The need for macronutrients and energy in children with glycogen storage disease [55]

Ингредиенты	Возраст, годы							% от суточной калорийности
	1–3	4–6	7–10	11–13		14–17		
				Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки	
Гликогеновая болезнь, тип I								
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
Гликогеновая болезнь, тип III, VI и IX								
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
Физиологическая норма								
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

тивных веществ, продуктов, богатых эфирными маслами и органическими кислотами, жирных, острых и пряных блюд, приправ [19, 23, 38, 55]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендовано исключить жировые продукты (сливочное и топленое масло, сметану, сливки), богатый холестерином яичный белок, кондитерские изделия с кремом, мягкую сдобную выпечку [19, 23, 38, 55, 56]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

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, плодовоовощные концентрированные соки, фруктовые воды, мед, варенье, сиропы, конфеты, а также некоторые медикаменты, содержащие сахар [19, 23, 38, 55, 56]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Для предупреждения развития кетоацидоза пациентам с ГБ рекомендовано исключить продукты, богатые среднецепочечными триглицеридами (кокосовое масло, некоторые специализированные смеси для энтерального питания) [19, 23, 38, 55]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Пациентам с ГБ показаны нежирные сорта мяса и рыбы, все крупы, макаронные изделия, яичный белок, молоко, кефир, несладкие 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 (белокочанная — 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 чайные ложки в день (добавлять непосредственно в блюда) [19, 23, 38, 55, 56]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Детям с ГБ I рекомендовано применение низко- и безлактозных смесей для питания детей первого года жизни на молочной и соевой основе, смесей для энтерального питания, лишенных лактозы и не содержащих среднецепочечных триглицеридов, с целью поддержания уровня глюкозы на достаточном уровне и предупреждения кетоацидоза [23, 55, 56]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Принципы лечебного питания при ГБ III рекомендованы такие же, как при ГБ I, но поскольку тенденция к гипогликемии менее выражена, то для поддержания нормального содержания глюкозы в крови в ночное время достаточно использования сырого кукурузного крахмала [19, 55, 57]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Таким образом, диета при ГБ III менее рестриктивна, и ограничения сахара при ней зачастую не требуется.

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 ГБ III — и к улучшению мышечного обмена белка.

Постоянное интрагастральное питание при тяжелом течении заболевания и нестабильной нормогликемии рекомендовано осуществлять путем зондового введения питательных смесей в ночное время, с аналогичной целью могут использоваться растворы декстрозы (при условии медленного и контролируемого поступления в организм) [19, 23, 38, 40, 55]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Интенсивность поступления питательной смеси определяется скоростью физиологической продукции глюкозы печенью: в младенческом возрасте она составляет примерно 8–10 мг глюкозы/кг/мин.

Медикаментозная терапия

Рекомендовано применение витаминов, минеральных веществ и витаминно-минеральных комплексов, обусловленное преимущественно дефицитностью рестриктивных диет по ряду микронутриентов (особенно при ГБ I), с целью восполнения дефицита и поддержания адекватного нутритивного статуса [19, 23, 37, 55]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Целесообразность применения тех или иных витаминных препаратов, пищевых добавок с содержанием минеральных веществ или витаминно-минеральных комплексов определяется лечащим врачом.

Пациентам с ГБ I, III назначаются колекальциферол, эргокальциферол, препараты кальция (кальция глицерофосфат, кальция глюконат и др.) или комбинированные препараты (колекальциферол + кальция карбонат).

Пациентам с ГБ Ib и нейтропенией назначение витамина E (детям с 5 лет — 600 мг/сут, взрослым — 900 мг/сут) в течение одного года способствует повышению уровня нейтрофилов и уменьшению частоты инфекционных заболеваний [58].

Пациентам с ГБ I и при необходимости — с ГБ III могут быть назначены витаминно-минеральные комплексы (поливитамин, поливитамин + минералы) [19, 23].

Пациентам с ГБ с рестриктивными диетами (например, при ГБ I) может потребоваться назначение препаратов железа, и/или цианокобаламина, и/или фолиевой кислоты.

Пациентам с вариантами ГБ, протекающими с поражением мышечной ткани (V, VI, VII, IX) назначается пиридоксин [59].

При других формах ГБ решение о назначении витаминов и минералов принимается в индивидуальном порядке.

В комплексном лечении обменных нарушений при ГБ с печеночной недостаточностью рекомендовано введение кокарбоксилазы с целью способствования образованию ацил-КоА, регуляции углеводного обмена и уменьшения лактат-ацидоза [37, 55]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

При дефиците карнитина пациентам с ГБ рекомендована заместительная терапия левокарнитином с лечебной целью [60]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

При вторичных осложнениях ГБ (вторичные тубулопатии, печеночные и билиарные дисфункции и др.) рекомендованы коррекция тубулярных расстройств, остеопороза, устранение застойных явлений в желчном пузыре (рекомендовано применение желчегонных препаратов, повышение эвакуаторной функции желчного пузыря), назначение гепатопротекторов, липотропных веществ [37, 56]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

При возникновении метаболического ацидоза рекомендовано внутривенное введение щелочных растворов натрия гидрокарбоната с целью коррекции метаболических нарушений [61]. В случае развития ацидоза необходимо введение раствора натрия гидрокарбоната (1–2 ммоль/кг/сут в 4 приема) или цитрата калия (5–10 МЕд каждые 8–12 ч).

С антипротеинурической целью и для предотвращения ухудшения функции почек пациентам с ГБ с поражением почек рекомендовано использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (например, каптоприл, рамиприл и др.) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (например, валсартан и др.) [6, 23, 39, 45, 62–64]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

При развитии гиперурикемии рекомендовано применять аллопуринол с целью коррекции данного состояния (10 мг/кг/сут в 3 приема) [6]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Если концентрация триглицеридов в сыворотке крови сохраняется выше 10 ммоль/л, несмотря на диетотерапию, рекомендовано назначение препаратов, снижающих их уровень: гиполипидемические препараты (например, никотиновая кислота, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), фибраты), чтобы уменьшить риск развития холелитиаза и панкреатита [36, 37, 56]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Выбор препаратов осуществляется в соответствии с возрастом пациента.

При нейтропении рекомендовано назначение рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора человека (Г-КСФ) с целью коррекции данного проявления (до уровня выше $0,5\text{--}1,0 \times 10^9/\text{л}$) и связанных с ним состояний [26, 27, 65, 66]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Использование Г-КСФ при ГБ Ib позволяет восстановить функции красного костного мозга, скорректировать нейтропению, снизить степень тяжести бактериальных инфекций, воспалительных изменений кишечника и метаболических нарушений, улучшив тем самым прогноз заболевания. Начальная доза — 1 мкг/кг/сут через день. Длительная терапия Г-КСФ проводится в дозе 5 мкг/кг массы тела на инъекцию до 2–3 введений в неделю [26, 27]. Дозу следует повышать постепенно, приблизительно с 2-недельными интервалами, до достижения целевого значения абсолютного числа нейтрофилов от более 500 до $1 \times 10^9/\text{л}$ [49].

Лечение следует проводить под тщательным наблюдением. У пациентов с ГБ Ib описаны редкие случаи миелодиспластического синдрома или острого миелоидного лейкоза, не связанные с применением Г-КСФ, что диктует необходимость контроля и, при необходимости, дифференциальной диагностики при нейтропении.

Пациентам, получающим лечение Г-КСФ, рекомендованы тщательный мониторинг размера селезенки (спле-

номегалия), клинических параметров крови (тромбоцитопения) и плотности костей (остеопороз), а также регулярное наблюдение у гематолога и детского онколога-гематолога / онколога (карцинома почек) [17, 66, 67]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендовано назначение препаратов группы «аминосалициловая кислота и аналогичные препараты» (аминосалициловая кислота) при лечении воспалительных заболеваний кишечника [65, 68]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** При лечении воспалительных заболеваний кишечника часто эффективна комбинация Г-КСФ и производных аминосалициловой кислоты [68]. Однако в некоторых случаях такое лечение не имеет успеха, что требует других терапевтических подходов.

Глюкокортикоидная терапия при лечении воспалительных заболеваний кишечника на фоне ГБ не рекомендована, учитывая стероид-индуцируемый гликогенолиз, возможность усугубления лактатацидоза и гиперлипидемии [69]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Применение иммуносупрессантов при лечении воспалительных заболеваний кишечника на фоне ГБ (метотрексат, азатиоприн и меркаптопурин) не рекомендовано, так как сопровождается риском избыточной иммуносупрессии и усиления нейтропении у пациентов с ГБ Ib [65]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Описан единичный случай успешного лечения подострого с ГБ Ib с помощью инфликсимаба [70].

Лечение адалимумабом (рекомбинантное человеческое антитело к фактору некроза опухоли) при лечении воспалительных заболеваний кишечника на фоне ГБ не рекомендовано. Было проведено у одного больного с ГБ Ib, имевшего воспалительное заболевание кишечника, рефрактерное к стандартной лекарственной терапии, и аллергические реакции на инфликсимаб, и оказалось эффективным [71]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

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. В ряде случаев при тяжелых поражениях печени (цирроз с осложнениями) рекомендована ортотопическая трансплантация печени (ОТП) [72, 73]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Являясь единственным эффективным способом радикального лечения тяжелых фатальных заболеваний печени, успешно применяется в педиатрической практике. При гликогенозах показания к ОТП устанавливают при наличии цирроза печени и его осложнений, наиболее часто возникающих при ГБ III и IV. 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 неясно, способно ли такое оперативное вмешательство обратить 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, посттрансфузионный 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 [73, 74].

При лечении аденом печени у пациентов с ГБ рекомендован персонализированный подход к каждому конкретному пациенту в зависимости от риска малигнизации с целью выбора наиболее оптимального лечения [52]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Лечение аденом остается эмпирическим. Могут быть применены выжидательная тактика или хирургическое вмешательство. У пациентов с ГБ Ib может возникнуть необходимость в проведении трансплантации печени для предотвращения малигнизации печеночных аденом, а также в случае возникновения тяжелой, рефрактерной к лечению гипогликемии [52].

Необходимо рассмотреть проведение трансплантации почек при хронической почечной недостаточности у пациентов с ГБ при наличии показаний согласно общим подходам к проведению данного вмешательства [6, 7]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** При хронической почечной недостаточности трансплантация почек позволяет скорректировать только нарушения функции почек, не влияя на гипогликемию.

Рекомендованы чрескожная ударно-волновая литотрипсия или хирургическое лечение при нефрокальцинозе и нефролитиазе [6, 7]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Профилактика

Профилактика с целью предупреждения рождения ребенка с наследственной патологией — ГБ или с целью раннего начала лечения пациента с ГБ подразумевает следующие рекомендации.

Необходимо проведение медико-генетического консультирования пар с отягощенным семейным анамнезом по ГБ, планирующих беременность, с обследованием на носительство семейных патогенных вариантов в генах, ответственных за развитие ГБ, с целью принятия решения семьей о проведении преимплантаци-

онной или пренатальной диагностики [75]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Гликогенозы наследуются преимущественно по аутосомно-рецессивному типу (за исключением ГБ IX и врожденной летальной болезни накопления гликогена в сердце). При наличии в семье ребенка с гликогенозом вероятность повторного рождения ребенка с данным заболеванием составляет 25%. При желании семьи возможно проведение обследования — преимплантационной диагностики с поиском семейных патогенных вариантов в клетках эмбриона либо пренатальной диагностики (аспирация ворсин хориона в 10–14 нед / амниоцентез в 16–20 нед) с поиском семейных патогенных вариантов в клетках хориона / околоплодных вод).

При ГБ IX, наследующейся по X-сцепленному рецессивному типу, вероятность повторения заболевания у потомства составляет 50% для мальчиков. Все девочки будут здоровы, 50% из них унаследуют семейный патогенный вариант.

Вероятность повторения врожденной летальной болезни накопления гликогена, наследующейся по аутосомно-доминантному типу, близка к общепопуляционной. Однако нельзя исключать вероятность герминального мозаицизма, в связи с чем рекомендуется проведение пренатальной диагностики (аспирация ворсин хориона в 10–14 нед / амниоцентез в 16–20 нед) с поиском патогенного варианта в клетках хориона / околоплодных вод).

Вакцинация пациентов с ГБ исключительна важна, так как при болезнях накопления гликогена нередки иммунодефицитные состояния, поэтому проведение вакцинации в рамках национального календаря показано всем пациентам с ГБ с целью предотвращения / облегчения течения вакциноуправляемых инфекций [76]. Важна вакцинация против сезонного гриппа, пневмококковой инфекции [23, 38].

Имеются публикации о недостаточности вакцинации среди пациентов с метаболическими нарушениями и необходимости образовательных программ по иммунизации в данной группе [77].

Диспансерное наблюдение пациентов с гликогеновой болезнью

Информация о диспансерном наблюдении и контроле за адекватностью лечения представлена в табл. 3.

ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) проведение диагностики и лечения, требующих продолжительного (дневное или круглосуточное пребывание) медицинского наблюдения и мониторинга клинико-лабораторных показателей;
 - 2) необходимость проведения различных видов экспертиз или обследования в медицинской организации при невозможности проведения их в амбулаторных условиях (в том числе оформление заключения федерального консилиума / врачебной комиссии).
- Показания для экстренной/неотложной госпитализации в медицинскую организацию:
- 1) острые, угрожающие жизни состояния с риском развития осложнений, требующие неотложного лечения, в том числе интенсивной терапии, а также круглосуточного медицинского наблюдения и проведения специальных видов обследования и лечения.

Таблица 3. План ведения пациента с гликогеновой болезнью
Table 3. A management plan for a patient with glycogen storage disease

Обследование	Частота проведения
<i>Обязательное при каждом диспансерном приеме</i>	
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, исследование уровня водородных ионов (pH) крови, исследование уровня бикарбонатов в крови, исследование парциального давления кислорода, исследование парциального давления углекислого газа, исследование стандартного бикарбоната, исследование стандартного избытка оснований, исследование избытка оснований)	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, исследование уровня/активности КФК-MB в крови, ЛДГ, натрий, калий, ионизированный кальций)	1 раз в 3 мес (дополнительно при обострении, на фоне интеркуррентных заболеваний)
<i>Обязательное ежегодное в стационаре</i>	
Коагулограмма (исследование протромбинового индекса, исследование тромбинового времени, исследование международного нормализованного отношения, исследование активированного частичного тромбопластинового времени, исследование концентрации фибриногена в крови)	1 раз в год
72-часовое непрерывное мониторирование глюкозы в межклеточной жидкости	1 раз в год
Определение содержания альфа-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
Анализ мочи по Зимницкому	1 раз в год
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, сердца	1 раз в год
Неинвазивная транзиентная эластография печени (ТЭП) (эластометрия печени)	1 раз в год
Компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) 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
Рентгенография кистей с целью оценки костного возраста	1 раз в 2 года/год
Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (рентгеноденситометрия) поясничного отдела позвоночника	1 раз в год
Электронейромиография (ЭНМГ) (ЭНМГ игольчатыми электродами (один нерв))	1 раз в год
Исследование функции внешнего дыхания (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков)	1 раз в год
Электрокардиограмма	1 раз в год

Таблица 3. Окончание
Table 3. Ending

Обследование	Частота проведения
Пункционная биопсия печени с морфологическим исследованием биоптата	1 раз при первичной диагностике заболевания
Медико-генетическое консультирование (консультация врача-генетика)	1 раз при первичной диагностике заболевания

При ежегодном обследовании в отделении выполняют все исследования, осуществляемые при каждом амбулаторном приеме. Кроме того, дополнительно, по показаниям, проводят рентгенологическое исследование органов грудной клетки, грудопоясничного отдела позвоночника, костей кистей, электроэнцефалограмму, МРТ головного мозга, пункционную биопсию печени с морфологическим исследованием биоптата, проводят консультации различными специалистами (врач-диетолог, врач-кардиолог / врач-кардиолог детский, врач-нефролог, врач-гематолог, врач-невролог, врач-хирург / врач-хирург детский, врач-оториноларинголог, врач-травматолог-ортопед, врач-эндокринолог / врач-эндокринолог детский, врач-аллерголог-иммунолог, врач-стоматолог, медицинский психолог, социальный работник) и др.

Примечание. АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза; КФК-MB — изоферменты креатинфосфокиназы; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

Note. AAT (ACT)— aspartate aminotransferase; ALT (АЛТ)— alanine aminotransferase; GGT (ГГТ)— gamma glutamine transferase; AP (ЩФ) — alkaline phosphatase; CPK-MB (КФК-MB) — creatine phosphokinase-MB; LDH (ЛДГ) — lactate dehydrogenase; G-CSF (Г-КСФ) — granulocyte colony-stimulating factor.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- 1) отсутствие угрозы для жизни пациента и угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения, по завершении диагностических мероприятий;
- 2) стабилизация состояния и основных клинико-лабораторных показателей патологического процесса, отсутствие необходимости в продолжительном медицинском наблюдении (дневное или круглосуточное пребывание);
- 3) выполнен план обследования и лечения пациента, даны рекомендации по дальнейшему наблюдению и лечению;
- 4) необходимость перевода пациента в другое медицинское учреждение или учреждение социального обеспечения.

Принципы организации медицинской помощи пациентам с гликогеновой болезнью

Учитывая специфику метаболических нарушений, клинические и лабораторные признаки заболевания, нередко протекающего с неудовлетворительным прогнозом, диагностика и лечение пациентов с ГБ должны осуществляться на 3 уровнях:

- I уровень — медицинские организации, оказывающие преимущественно первичную медико-санитарную, в том числе первичную специализированную, медицинскую помощь;
 - II уровень — медицинские организации, оказывающие преимущественно специализированную медицинскую помощь, имеющие в своей структуре специализированные межмуниципальные отделения и/или межмуниципальные центры, а также районные и городские диспансеры, многопрофильные городские больницы;
 - III уровень — федеральный — научный центр здоровья детей, медицинские организации, оказывающие специализированную медицинскую помощь, а также медицинские учреждения, оказывающие высокотехнологическую медицинскую помощь.
- Задачи I уровня:

- 1) заподозрить заболевание по клиническим признакам (бледность кожных покровов, увеличение размеров живота, гепатомегалия, судороги, трудные про-

буждения, беспокойство ребенка при длительных периодах между кормлениями, наличие ГБ у сибсов и др.);

- 2) если возможно, провести исследование гликемических кривых при нагрузке глюкозой;
- 3) направить на консультацию в медицинское учреждение II уровня.

Задачи II уровня:

- 1) подтверждается (или исключается) диагноз ГБ;
- 2) диспансерное наблюдение — используя рекомендации, проводить дополнительную клинико-функциональную диагностику и лечение.

Задачи III уровня:

- 1) детальное обследование пациента с ГБ не реже 1 раза в год с выдачей заключения о дальнейшей тактике лечения;
- 2) ДНК-диагностика, пренатальная диагностика ГБ;
- 3) плановое лечение.

После постановки диагноза «гликогеновая болезнь» желательно, чтобы именно лечащий врач сообщил родителям о заболевании их ребенка. Весьма вероятно, что во время первой беседы родители в связи с шоковой реакцией на сообщение о диагнозе и непривычностью медицинской терминологии не смогут усвоить всю необходимую для них информацию. Поэтому важно, чтобы объяснения врача были достаточно просты и понятны людям, не имеющим медицинского образования. С родителями следует провести повторную встречу через 1–2 дня и ответить на вопросы, которые могут у них возникнуть. Другим сотрудникам центра (медицинским сестрам, психологам, социальным работникам, диетологу и др.), участвующим в лечении ребенка с ГБ, также следует уделить время родителям ребенка, объясняя или акцентируя их внимание на наиболее важных аспектах лечения. Как известно, далеко не все родители способны адекватно оценить некоторые ключевые факты, касающиеся ГБ, поэтому в качестве источника информации необходимо использовать соответствующую литературу, которая всегда должна быть доступна.

Наибольшее количество типов ГБ относятся к неизлечимым заболеваниям, в связи с чем пациенты нуждаются в активном диспансерном наблюдении и непрерывной терапии в течение всей жизни.

Лечение пациентов с ГБ необходимо проводить в специализированных центрах. Терапия не ограничивается рамками медикаментозного лечения: таким больным требуется комплексная медицинская помощь при активном участии не только врачей, но и медицинских сестер, диетологов, психологов и социальных работников. Следует активно вовлекать в процесс лечения обоих родителей пациента и обучать их необходимым навыкам помощи больному ребенку. В ряде случаев необходима генетическая консультация родителей и других близких родственников больного гликогенозом.

Пациенты с ГБ нуждаются в частых повторных обследованиях с целью своевременного выявления возможных осложнений заболевания и своевременной терапевтической их коррекции, позволяющей предотвратить необратимые последствия.

В условиях федерального центра рекомендуется регулярное амбулаторное наблюдение за пациентами (амбулаторно-поликлинический прием или дневной стационар) с госпитализацией в специализированную клинику (круглосуточный стационар) в случае развития осложнений заболевания.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

Доказано, что ранний и эффективный перевод на специализированную диету способствует снижению показателей смертности и заболеваемости пациентов с ГБ I, что позволяет большинству больных вести обычную жизнь. При достижении нормогликемии метаболические отклонения и клинические параметры улучшаются у большинства пациентов, несмотря на сохранение гиперлипидемии. Частота развития адекватно снижается, однако не представляется возможным полностью предотвратить поражение почек, даже у пациентов с хорошим ответом на проводимую диетотерапию и медикаментозное лечение. Некоторые больные не достигают удовлетворительного ответа достаточной продолжительности, в связи с чем для них может быть рассмотрен вариант сочетанной трансплантации почек/печени. При ГБ Ib достижение удовлетворительного метаболического контроля может быть более проблематичным в связи с тяжелыми рецидивирующими инфекциями и воспалительными заболеваниями кишечника. При ГБ III возможно как уменьшение выраженности клинко-лабораторной симптоматики, так и ее прогрессирование с развитием тяжелого фиброза печени вплоть до цирроза, требующего ОТП. ГБ IV наиболее часто заканчивается цирротической трансформацией печени и нарушением функции органа. Без соответствующего хирургического лечения такие дети умирают в возрасте до 5 лет. ГБ VI и IX характеризуются более благоприятным течением, симптомы заболевания обычно купируются у взрослых.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ellingwood SS, Cheng A. Biochemical and Clinical Aspects of Glycogen Storage Diseases. *J Endocrinol.* 2018;238(3):131–141. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0120>
2. 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.
3. Chen YT. Glycogen storage diseases. In: *The Metabolic Bases of Inherited Disease*. 8th edn. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. New York: McGraw-Hill; 2000. pp. 1521–1551.
4. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Ч. 2. Основы патохимии: учебное пособие для студентов медицинских вузов. — СПб.: ЭЛБИ; 2000. — 688 с. [Zaichik A.Sh., Churilov L.P. *Osnovy obshchei patologii. Part 2. Osnovy patokhimii:*

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А.А. Баранов

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

Н.Д. Вашакмадзе

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

Е.А. Вишнева

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

О.С. Гундобина

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

Н.В. Журкова

<https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

Е.В. Кайтукова

<https://orcid.org/0000-0002-8936-3590>

Е.В. Комарова

<https://orcid.org/0000-0001-6000-5418>

Т.В. Маргиева

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

Л.С. Намазова-Баранова

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

Е.Е. Петрайкина

<https://orcid.org/0000-0002-8520-2378>

М.М. Платонова

<https://orcid.org/0000-0002-6164-0074>

О.Я. Смирнова

<https://orcid.org/0000-0002-3720-8046>

А.Н. Сурков

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

М.В. Федосеенко

<https://orcid.org/0000-0003-0797-5612>

В.В. Свиридова

<https://orcid.org/0009-0000-9224-4181>

А.И. Хавкин

<https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

Е.А. Яблокова

<https://orcid.org/0000-0003-3364-610X>

Г.В. Волынец

<https://orcid.org/0000-0002-5413-9599>

И.В. Садовникова

<https://orcid.org/0000-0001-9137-9535>

Е.Л. Туманова

<https://orcid.org/0000-0003-1149-4061>

a textbook for medical students. St. Petersburg: ELBI; 2000. 688 p. (In Russ.)]

5. 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: [https://doi.org/10.1016/0888-7543\(95\)80131-5](https://doi.org/10.1016/0888-7543(95)80131-5)

6. 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. *Clinical Nephrology.* 2009;(3):47–51. (In Russ.)]

7. Chen YT. Type I glycogen storage disease: kidney involvement, pathogenesis and its treatment. *Pediatr Nephrol.* 1991;5(1):71–76. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00852851>

8. 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: <https://doi.org/10.1007/BF00439409>
9. 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 Ib. *Blood*. 2003;101(6):2381–2387. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2002-08-2576>
10. Shen J, Bao Y, Liu HM, 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: <https://doi.org/10.1172/JCI118799>
11. 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: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.10.096>
12. 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: <https://doi.org/10.2174/1566524024605815>
13. 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: <https://doi.org/10.1086/301790>
14. 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: <https://doi.org/10.1093/hmg/7.5.865>
15. 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: <https://doi.org/10.1172/JCI106028>
16. 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: <https://doi.org/10.1001/archpedi.1982.03970410024004>
17. Stone WL, Basit H, Adil A. Glycogen Storage Disease. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459277>. Accessed on June 01, 2024.
18. Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol*. 2007;13(18):2541–2553. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i18.2541>
19. 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: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181e655b6>
20. Hendrickx J, Willems PJ. Genetic deficiencies of the glycogen phosphorylase system. *Hum Genet*. 1996;97(5):551–556. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02281858>
21. Краснополская 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*: a reference guide for doctors. Moscow: Regional public organization "Center for Social Adaptation and Rehabilitation of Children "Fohat"; 2005. 364 p. (In Russ).]
22. 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: <https://doi.org/10.1007/s00431-002-1016-7>
23. Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. 2014;16(11):e1. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2014.128>
24. Humbert M, Labrune P, Simonneau G. Severe pulmonary arterial hypertension in type1 glycogen storage disease. *Eur J Pediatr*. 2002;161(Suppl 1):S93–S96. doi: <https://doi.org/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-myshechnyye 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: <https://doi.org/10.1007/s00431-002-1017-6>
27. Visser G, Rake JP, Fernandes J, et al. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: results of the European Study on Glycogen Storage Disease type I. *J Pediatr*. 2000;137(2):187–191. doi: <https://doi.org/10.1067/mpd.2000.105232>
28. Kure S, Hou DC, Suzuki Y, et al. Glycogen storage disease type Ib without neutropenia. *J Pediatr*. 2000;137(2):253–256. doi: <https://doi.org/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: <https://doi.org/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: <https://doi.org/10.2174/1566524024605752>
31. L'Herminé-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: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30945>
32. Szymańska E, Szymańska 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: <https://doi.org/10.5114/aoms.2018.72246>
33. Malfatti E, Barnérias 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: <https://doi.org/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: <https://doi.org/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: <https://doi.org/10.1515/jpem-2016-0342>
36. Сурков А.Н. *Гликогеновая болезнь у детей: новые аспекты патогенеза, современные подходы к диагностике, оптимизация ведения пациентов*: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2019. — 47 с. [Surkov AN. *Glikogenovaya bolezni' u detei: novye aspekty patogeneza, sovremennyye podkhody k diagnostike, optimizatsiya vedeniya patsientov*. [dissertation]. Moscow; 2019. 47 p. (In Russ).]
37. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Сурков А.Н. и др. *Гликогеновая болезнь у детей: учебное пособие / Союз педиатров России*. — М.: ПедиатрЪ; 2012. — 128 с. — (Болезни детского возраста от А до Я). [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Surkov AN, et al. *Glikogenovaya bolezni' u detei*: Tutorial. Union of Pediatricians of Russia. Moscow: Peditr'; 2012. 128 p. (Bolezni detskogo vozrasta ot A do Ya). (In Russ).]
38. Kishnani PS, Goldstein J, Austin SL, et al. Diagnosis and Management of Glycogen Storage Diseases Type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2019;21(4):772–789. doi: <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0364-2>
39. Anastasopoulou C. Glycogen Storage Diseases Types I–VII. In: *Medscape*. Updated: Dec 01, 2022. Available online: <https://emedicine.medscape.com/article/1116574-overview>. Accessed on June 01, 2024.
40. Steunenberg TAH, Peeks F, Hoogeveen IJ, et al. Safety issues associated with dietary management in patients with hepatic glycogen storage disease. *Mol Genet Metab*. 2018;125(Issues 1-2):79–85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.07.004>
41. Ng K, Mogul DB. Pediatric Liver Tumors. *Clin Liver Dis*. 2018;22(4):753–772. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.06.008>
42. Laumonier H, Bioulac-Sage P, Laurent C, et al. Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification. *Hepatology*. 2008;48:808–818. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.22417>

43. Khanna R, Verma SK. Pediatric hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2018;24(35):3980–3999. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i35.3980>
44. Bali DS, Chen YT, Austin S, Goldstein JL. Glycogen Storage Disease Type I. In: *GeneReviews® [Internet]*. Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1312>. Accessed on June 01, 2024.
45. Sharari S, Abou-Alloul M, Hussain K, Ahmad Khan F. Fanconi-Bickel Syndrome: A Review of the Mechanisms That Lead to Dysglycaemia. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):628. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21176286>
46. Gupta N, Nambam B, Weinstein DA, Shoemaker LR. Late Diagnosis of Fanconi-Bickel Syndrome: Challenges With the Diagnosis and Literature Review. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2016;4:1–6. doi: <https://doi.org/10.1177/2326409816679430>
47. Cori GT. Glycogen structure and enzyme deficiencies in Glycogen Storage Disease. *Harvey Lect*. 1954;48:145–171.
48. 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, Dvoryakovsky IV, et al. 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).]
49. Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of Restrictive and Infiltrative Cardiomyopathies: Part 1 of a 2-Part Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(10):1130–1148. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.016>
50. Schreuder AB, Rossi A, Grünert SC, Derks TGJ. Glycogen Storage Disease Type III. In: *GeneReviews® [Internet]*. Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26372>. Accessed on June 01, 2024.
51. Mogahed EA, Girgis MY, Sobhy R, et al. Skeletal and cardiac muscle involvement in children with glycogen storage disease type III. *Eur J Pediatr*. 2015;174(11):1545–1548. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2546-0>
52. Magoulas PL, El-Hattab AW. Glycogen Storage Disease Type IV. In: *GeneReviews® [Internet]*. Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115333>. Accessed on June 01, 2024.
53. Попович Ю.Г., Чибисов И.В., Потапова-Виноградова И.Н. и др. Клинико-биохимические и морфологические особенности печеночной формы гликогенозов у детей // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 1988. — № 1. — С. 35–39. [Popovich YuG, Chibisov IV, Potapova-Vinogradova IN, et al. Kliniko-biokhimicheskie i morfologicheskie osobennosti pechenochnoi formy glikogenozov u detei. *Pediatr. Journal n.a. G.N. Speransky*. 1988;(1):35–39. (In Russ).]
54. *Pathology of the liver*. MacSween RNM, Burt AD, Portmann BC, et al., eds. 4th edn. London: Churchill Livingstone; 2001. 982 p.
55. Клиническая диетология детского возраста: руководство для врачей / под ред. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2008. — 614 с. [Klinicheskaya dietologiya detskogo vozrasta: a guide for doctors. Borovik TE, Ladodo KS, eds. Moscow: ООО “Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo”; 2008. 614 p. (In Russ).]
56. Уварова Е.В. Течение гликогеновой болезни печени у детей в условиях комплексной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2005. — 28 с. [Uvarova EV. Tchenie glikogenovoi bolezni pecheni u detei v usloviyakh kompleksnoi terapii. [dissertation]. Moscow; 2005. 28 p. (In Russ).]
57. Heller S, Worona L, Consuelo A. Nutritional therapy for glycogen storage diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(Suppl 1):15–21. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181818ea5>
58. Melis D, Della Casa R, Parini R, et al. Vitamin E supplementation improves neutropenia and reduces the frequency of infections in patients with glycogen storage disease type 1b. *Eur J Pediatr*. 2009;168(9):1069–1074. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-008-0889-5>
59. Hicks J, Wartchow E, Mierau G. Glycogen storage diseases: a brief review and update on clinical features, genetic abnormalities, pathologic features, and treatment. *Ultrastruct Pathol*. 2011;35(5):183–196. doi: <https://doi.org/10.3109/01913123.2011.601404>
60. Adeva-Andany MM, Calvo-Castro I, Fernández-Fernández C, et al. Significance of L-carnitine for human health. *IUBMB Life*. 2017;69(8):578–559. doi: <https://doi.org/10.1002/iub.1646>
61. Parikh NS, Ahlawat R. Glycogen Storage Disease Type I. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534196>. Accessed on June 06, 2024.
62. Ozen H, Ciliv G, Koçak N, et al. Short-term effect of captopril on microalbuminuria in children with glycogen storage disease type Ia. *J Inher Metab Dis*. 2000;23(5):459–463. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1005608113270>
63. Quinlivan R, Martinuzzi A, Schoser B. Pharmacological and nutritional treatment for McArdle disease (Glycogen Storage Disease type V). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(11):CD003458. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003458.pub5>
64. Martinuzzi A, Liava A, Trevisi E, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial of ramipril in McArdle's disease. *Muscle Nerve*. 2008;37(3):350–357. doi: <https://doi.org/10.1002/mus.20937>
65. Wicker C, Roda C, Perry A, et al. Infectious and digestive complications in glycogen storage disease type Ib: Study of a French cohort. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;23:100581. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100581>
66. Visser G, Rake JP, 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: <https://doi.org/10.1007/s00431-002-1010-0>
67. Dale DC, Bolyard AA, Marrero T, et al. Neutropenia in glycogen storage disease Ib: outcomes for patients treated with granulocyte colony-stimulating factor. *Curr Opin Hematol*. 2019;26(1):16–21. doi: <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000474>
68. Melis D, Parenti G, Della Casa R, et al. Crohn's-like ileo-colitis in patients affected by glycogen storage disease Ib: two years' follow-up of patients with a wide spectrum of gastrointestinal signs. *Acta Paediatr*. 2003;92(12):1415–1421. doi: <https://doi.org/10.1080/08035250310007033>
69. Melis D, Della Casa R, Balivo F, et al. Involvement of endocrine system in a patient affected by glycogen storage disease 1b: speculation on the role of autoimmunity. *Ital J Pediatr*. 2014;40(1):30. doi: <https://doi.org/10.1186/1824-7288-40-30>
70. Gong YZ, Zhong XM, Zou JZ. Infliximab treatment of glycogenosis Ib with Crohn's-like enterocolitis: A case report. *World J Clin Cases*. 2021;9(19):5280–5286. doi: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i19.5280>
71. Davis MK, Rufo PA, Polyak SF, Weinstein DA. Adalimumab for the treatment of Crohn-like colitis and enteritis in glycogen storage disease type Ib. *J Inher Metab Dis*. 2008;31(Suppl 3):505–509. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-007-0774-9>
72. Готье С.В., Цирульников О.М., Мнацакян 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. 15. — № 1. — С. 67–74. — doi: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2013-1-67-74> [Gautier SV, Tsurulnikova OM, Mnatsakanyan DS, et al. Liver Transplantation in Children with Glycogen Storage Diseases: Risk Assessment and Necessity of this Procedure. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2013;15(1):67–74. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2013-1-67-74>]
73. 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. — doi: <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2011-0-2-3-24-28> [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). doi: <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2011-0-2-3-24-28>]
74. Boers SJ, Visser G, Smit PG, Fuchs SA. Liver transplantation in glycogen storage disease type I. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:47. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-47>

75. 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: <https://doi.org/10.1007/s00534-007-1244-3>

76. Brady MT. Immunization recommendations for children with metabolic disorders: more data would help. *Pediatrics.* 2006;118(2):810–813. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0846>.

77. Cerutti M, De Lonlay P, Menni F, et al. Vaccination coverage of patients with inborn errors of metabolism and the attitudes of their parents towards vaccines. *Vaccine.* 2015;33(48):6520–6524. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.10.073>

Приложение

МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Клинические рекомендации созданы на основании современных международных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и ведению больных с гликогеновой болезнью.

Гликогеновая болезнь относится к редким наследственным заболеваниям, что исключает возможность проведения больших когортных и рандомизированных контролируемых исследований, и для создания протоколов диагностики и терапии используются лишь тематические исследования экспертов, опубликованные в последние два десятилетия.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций

1. Врачи-гастроэнтерологи.
2. Врачи-педиатры.
3. Врачи-терапевты.
4. Врачи общей врачебной практики (семейные врачи).
5. Врачи-диетологи.
6. Врачи-генетики.
7. Врачи-кардиологи / кардиологи детские.
8. Врачи-нефрологи.
9. Врачи ультразвуковой диагностики.
10. Врачи-лаборанты.
11. Врачи-патоморфологи.
12. Медицинские психологи.
13. Студенты медицинских вузов.
14. Обучающиеся в ординатуре.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств

Поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска — 8 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

- Консенсус экспертов.
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Методы, использованные для анализа доказательств

- Обзоры опубликованных метаанализов.
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследо-

вании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что, в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций

Консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points — GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых прежде всего попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций.

От врачей первичного звена (педиатров, гастроэнтерологов) получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых прежде всего попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)
Table 1. Scale of assessment of levels of evidence for diagnostic methods (diagnostic interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом, или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)
Table 2. Scale of assessment of levels of evidence for methods of prevention, treatment and rehabilitation (preventive, curative, rehabilitation interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай – контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)
Table 3. Scale of assessment of levels of evidence for methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation (preventive, diagnostic, therapeutic, rehabilitation interventions)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества — все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

**Порядок обновления
клинических рекомендаций**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых

данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.