

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ПЕЧЕНОЧНЫМИ ФОРМАМИ
ГЛИКОГЕНОВОЙ БОЛЕЗНИ**

**Главный внештатный
специалист-педиатр
Минздрава России,
академик РАН
А.А. Баранов**

2015 г.

Оглавление

МЕТОДОЛОГИЯ	2
Код МКБ-10.....	2
КЛАССИФИКАЦИЯ ГЛИКОГЕНОВОЙ БОЛЕЗНИ	2
Гликогеновая болезнь I типа	8
<i>Гликогеновая болезнь Ia типа (синонимы: болезнь фон Гирке, гепаторенальный гликогеноз, гепатонепфромегальный гликогеноз, дефицит глюкозо-6-фосфатазы)</i>	8
Гликогеновая болезнь Ib типа	12
Гликогеновая болезнь Ic, Id типа	14
Гликогеновая болезнь III типа (синонимы: болезнь Кори, болезнь Форбса, лимитдекстриноз, дефицит амило-1, 6-глюкозидазы, дефицит гликоген-деветвящего фермента «дебранчера»)	14
Гликогеновая болезнь IV типа (синонимы: болезнь Андерсен, дефицит амило-1, 4:1, 6-глюкантрансферазы, дефицит гликоген-ветвящего фермента, амилопектиноз)	16
Гликогеновая болезнь VI типа (синонимы: болезнь Херса (Эра), дефицит фосфорилазы печени).....	18
Гликогеновая болезнь IX типа	19
Гликогеновая болезнь IXa1 и IXa2 типа (синонимы для IXa1: X-сцепленный печеночный гликогеноз типа I, GB VIII, VIa, VIb (формально; синонимы для IXa2: X-сцепленный печеночный гликогеноз типа II).....	19
Гликогеновая болезнь IXb типа (синонимы: дефицит мышечной/печеночной киназы фосфорилазы).....	20
Гликогеновая болезнь IXc типа (синонимы: недостаточность тестикулярной/печеночной изоформы γ -субъединицы киназы фосфорилазы)	21
Гликогеновая болезнь XI типа	21
Синдром Фанкони–Бикеля	21
<i>Дефицит лактатдегидрогеназы A</i>	22
Гликогеновая болезнь 0 типа (синонимы: агликогеноз, дефицит печеночной или мышечной гликогенсинтазы)	23
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЛИКОГЕНОВОЙ БОЛЕЗНИ	25
ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С ГЛИКОГЕНОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ	27
Диетотерапия	27
Медикаментозная терапия	29
Хирургическое лечение	30
ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЛИКОГЕНОВОЙ БОЛЕЗНИ	Ошибка! Закладка не определена.
ПРОГНОЗ	31
ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С ГЛИКОГЕНОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ	31
ПРИЛОЖЕНИЕ	35
СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	39

Данные клинические рекомендации рассмотрены и утверждены на заседании Исполкома профессиональной ассоциации детских врачей Союз педиатров России на XVIII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 15 февраля 2015г.

Состав рабочей группы:

Акад. РАН Баранов А.А., чл-корр. РАН Намазова-Баранова Л.С., к.м.н. Сурков А.Н., проф., д.м.н. Потапов А.С., проф., д.м.н. Вольнец Г.В.

Конфликт интересов

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки /конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии со стандартным подходом.

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 членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы.

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

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.

Код МКБ-10

E74.0 – Нарушения углеводного обмена.

КЛАССИФИКАЦИЯ ГЛИКОГЕНОВОЙ БОЛЕЗНИ

Общепринятая номенклатура ГБ пока не разработана. 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. Сейчас принято выделять до 15 различных типов ГБ. Важно отметить, что у одного пациента возможно сочетание нескольких ферментных дефектов, и в таких случаях принято говорить о неидентифицированных типах ГБ. Нарушение расщепления гликогена может поражать в первую очередь печень и/или мышцы, поэтому в настоящее время оправданным также считается патогенетическое деление ГБ на печеночные, мышечные и смешанные формы. Приводимая рабочая классификация ГБ учитывает типы и эпонимы заболевания, ферментные дефекты, важнейшие клинико-лабораторные характеристики, особенности течения и прогноза этой патологии (табл. 1).

Таблица 1.
Классификация, клинико-лабораторная и биохимическая характеристика гликогеновой болезни

Тип гликогеновой болезни, эпоним	Дефицитный фермент	Структура и особенности накопления гликогена	Ткани или клетки, в которых выявляется энзимный дефект					Лабораторные изменения		Другие симптомы, течение, прогноз
			Печень	Мышцы	Эритроциты	Лейкоциты	Фибробласты	Гипогликемия	Гиперлипидемия	
Ia, болезнь фон Гирке	Глюкозо-6-фосфатаза	Нормальная структура, повышенное содержание	+	-	-	-	-	+	+	Задержка роста и полового развития, лактатацидоз, гиперурикемия, подагра, аденомы печени, гепатоцеллюлярные карциномы, нефромегалия, нефролитиаз/нефрокальци-ноз, фокально-сегментарный гломерулосклероз, почечная недостаточность, кроноподобные воспалительные заболевания кишечника
Ib	Транслоказа глюкозо-6-фосфатазы (микросомальный транспорт-ный белок T ₁)	То же	+	-	-	-	-	+	+	Аналогичны при типе Ia + нейтропения
Ic	Микросомальный транспорт-ный белок T ₂	То же	+	-	-	-	-	+	+	Аналогичны при типе Ia
II, болезнь Помпе	α -1, 4-глюкозидаза (кислая мальтаза)	Нормальная структура, повышенное содержание, гликоген накапливается в лизосомах	+	+	-	±	+	-	+	Мышечная слабость, сердечная недостаточность, смерть в возрасте около 2 лет (младенческий вариант)
III, болезнь Кори-Форбса (IIIa, b, c, d)	Амило-1, 6-глюкозидаза и/или 4- α -D-глюканотрансфераза (гликоген-	Короткие боковые цепи, повышенное содержание	+	+	+	+	+	+	+	Миопатия, фиброз или цирроз печени, либо улучшение состояния с уменьшением степени выраженности симптоматики

	девяцкий фермент)									
IV, болезнь Андерсен	Амило-1, 4:1, 6-глюкантрансфераза (гликоген-ветвящий фермент)	Удлиненные боковые цепи, нормальное содержание	+	+	+	+	+	-	-	Отставание в развитии, цирроз, смерть в возрасте около 5 лет от печеночной недостаточности без трансплантации печени, реже — отсутствие прогрессирования заболевания
V, болезнь Мак-Ардля	Мышечная фосфорилаза	Нормальная структура, умеренно повышенное содержание	-	+	-	-	-	-	-	Физическая нагрузка провоцирует судороги, рабдомиолиз, миоглобинурия, почечная недостаточность
VI, болезнь Херса	Печеночная фосфорилаза	Нормальная структура, повышенное содержание	+	-	+	+	-	+	-	Отставание в росте, регрессирование симптоматики с возрастом
VII, болезнь Таруи	Мышечная фосфофруктокиназа	Нормальная структура, повышенное содержание	-	+	+	+	+	-	-	Физические нагрузки провоцируют слабость мышц и судороги, гемолитическая анемия, задержка роста
IXa1	α_2 -субъединица печеночной киназы фосфорилазы	Нормальная структура, повышенное содержание	+	-	+	-	-	-	-	Задержка моторного развития и роста, регрессирование симптоматики с возрастом
IXa2	То же	Нормальная структура, повышенное содержание	+	-	-	-	-	+	+	Отставание в росте, регрессирование симптоматики с возрастом
IXb	β -субъединица печеночной / мышечной киназы фосфорилазы	Нормальная структура, повышенное содержание	+	+	?	?	?	?	?	Отставание в росте, диарея, мышечная гипотония
IXc	γ -субъединица тестикулярной / печеночной киназы фосфорилазы	Нормальная структура, повышенное содержание	+	+	?	?	?	?	?	Отставание в росте, мышечная гипотония
IXd	α -субъединица мышечной		-	+	?	?	?	?	?	Мышечная гипотония, мышечная атрофия, боли в мышцах при

	киназы фосфорилазы									физической нагрузке
X	Мышечная фосфоглицератму таза-2		-	+	?	?	?	-	-	При выраженных физических нагрузках мышечные спазмы, миалгии, рабдомиолиз
XI, синдром Фанкони-Бикеля	Транспортер глюкозы (<i>GLUT2</i>)		+	-	-	-	-	+	-	Задержка психомоторного развития, тубулопатия, мальабсорбция
XI	Лактатдегид- рогеназа А		-	+	-	-	-	-	-	Рабдомиолиз, почечная недостаточность
XII	Альдолаза А		?	+	?	?	?	?	?	Непереносимость физических нагрузок, судороги
XIII	Енолаза 3		?	+	?	?	?	?	?	Непереносимость физических нагрузок, судороги, усиление выраженности миалгий с возрастом
XIV	Фосфоглюкомута за-1		-	+	?	?	?	?	?	Мышечные спазмы, непереносимость физических нагрузок, рабдомиолиз, слабость мышц тазового дна
XV	Гликогенин		-	+	?	?	?	?	?	Мышечная слабость, нарушение ритма сердца
0	Печеночная и мышечная гликоген-синтаза	Нормальная структура, пониженное содержание	+	+	-	-	-	+	-	Мышечные спазмы, непереносимость физических нагрузок, гипертрофическая кардиомиопатия, нарушение ритма сердца вплоть до остановки

Примечание: «?» - нет данных.

Сводная гено-фенотипическая классификация ГБ с отсылкой к базе данных *OMIM* (*Online Mendelian Inheritance in Man*, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>) приведена в табл. 2.

Таблица 2.

Сводная гено-фенотипическая классификация различных типов гликогеновой болезни

Фенотип	№ фенотипа в базе данных <i>OMIM</i>	Ген	№ гена в базе данных <i>OMIM</i>	Локус
Гликогеновая болезнь Ia типа	232200	<i>G6PC</i>	613742	17q21.31
Гликогеновая болезнь Ib, Ic типа	232220	<i>SLC17A4</i>	602671	11q23.3
Гликогеновая болезнь Ic типа?	232240	<i>SLC17A3</i>	611034	6p22.2
Гликогеновая болезнь II типа	232300	<i>GAA</i>	606800	17q25.3
Гликогеновая болезнь IIIa, IIIb, IIIc, IIId типа	232400	<i>AGL</i>	610860	1p21.2
Гликогеновая болезнь IV типа	232500	<i>GBE1</i>	607839	3p12.2
Гликогеновая болезнь V типа	232600	<i>PYGM</i>	608455	11q13.1
Гликогеновая болезнь VI типа	232700	<i>PYGL</i>	613741	14q22.1
Гликогеновая болезнь VII типа	232800	<i>PFKM</i>	610681	12q13.11
Гликогеновая болезнь IXa1, IXa2 типа	306000	<i>PHKA2</i>	300798	Xp22.13
Гликогеновая болезнь IXb типа	261750	<i>PHKB</i>	172490	16q12.1
Гликогеновая болезнь IXc типа	613027	<i>PHKG2</i>	172471	16p11.2
Гликогеновая болезнь IXd типа	300559	<i>PHKA1</i>	311870	Xq13.1–q13.2
Гликогеновая болезнь X типа	261670	<i>PGAM2</i>	612931	7p13
Гликогеновая болезнь XI типа, синдром Фанкони–Бикеля	227810	<i>SLC2A2</i>	138160	3q26.2
Гликогеновая болезнь XI типа?	612933	<i>LDHA</i>	150000	11p15.1
Гликогеновая болезнь XII типа	611881	<i>ALDOA</i>	103850	16p11.2
Гликогеновая болезнь XIII типа	612932	<i>ENO3</i>	131370	17p13.2
Гликогеновая болезнь XIV типа	612934	<i>PGM1</i>	171900	1p31.3
Гликогеновая болезнь XV типа	613507	<i>GYG1</i>	603942	3q24
Гликогеновая болезнь 0 типа, печеночная форма	240600	<i>GYS2</i>	138571	12p21.1
Гликогеновая болезнь 0 типа, мышечная форма	611556	<i>GYS1</i>	138570	19q13.33

Гликогеновая болезнь I типа

В зависимости от уровня поражения в ферментной системе глюкозо-6-фосфатазы выделяют 2 основных подтипа заболевания: Ia и Ib. Наличие подтипов Ic и Id также описывалось в литературе, однако их существование еще не доказано достаточным количеством наблюдений. Клинические симптомы всех подтипов ГБ I типа практически идентичны. Описание основных симптомов этого типа гликогеноза и их причин может служить основанием для понимания симптомов всех остальных типов.

Гликогеновая болезнь Ia типа (синонимы: болезнь фон Гирке, гепаторенальный гликогеноз, гепатонефромегальный гликогеноз, дефицит глюкозо-6-фосфатазы)

Определение

Гликогеновая болезнь Ia типа — аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефицитом глюкозо-6-фосфатазы и ассоциированное с избыточным накоплением гликогена нормальной структуры в печени, почках и слизистой оболочке кишечника

Этиология

Причиной возникновения ГБ Ia типа являются мутации в гене *G6PC*, кодирующем глюкозо-6-фосфатазу, что приводит к ее недостаточности в печени, почках, слизистой оболочке кишечника, а также в островках β -клеток поджелудочной железы и желчного пузыря.

Генетика

Генный локус гликогеновой болезни Ia типа соответствует 17q21.31. Он содержит 5 экзонов и занимает около 12,5 kb геномной ДНК.

Эпидемиология

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

Патогенез

Глюкозо-6-фосфатаза катализирует конечную реакцию как глюконеогенеза, так и гидролиза гликогена, гидролизуя 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 гликогена в печени, почках и слизистой оболочке кишечника, приводя к дисфункции этих органов. Накопление субстрата заблокированной 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, стимулируя 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. Если 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, вызывая выраженную гепатомегалию (жировая трансформация, стеатоз печени). Лактат является конкурентным ингибитором почечно-канальцевой 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.

Механизмы формирования фокально-сегментарного гломерулосклероза при ГБ I типа окончательно не ясны. Не может быть причиной гиперфилтации и характер питания, т.к. в рационе преобладают углеводы. Не исключено, что 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 типа, и гиперурикемия. Конкременты чаще состоят из кристаллов моногидрата оксалата кальция, хотя наличие гиперурикемии дает основания ожидать уратного состава камней, но это не так. Механизм образования оксалатно-кальциевых конкрементов при ГБ I типа не изучен. Возможно, к нему имеют отношение хронический ацидоз и урикемия либо энзиматические дефекты в печени с возможной аналогией гипероксалурии типа I.

Клиническая картина

Клинический фенотип гетерогенен, различают 2 клинические формы ГБ I типа.

При первой форме течение заболевания острое. Возраст начала болезни — неонатальный период, чаще 1-й год жизни (в 3–4 мес). Манифестирует с гипогликемии и лактатацидоза, вскоре присоединяется выраженная гепатомегалия и/или гипогликемические судороги. Гепатомегалия обусловлена как накоплением гликогена (не только в цитоплазме, но и в ядрах клеток), так и накоплением липидов (стеатоз печени). Почки также увеличены и содержат депозиты гликогена в канальцевом эпителии, но селезенка нормальных размеров. Характерен большой, выступающий живот, отставание в росте, гипотрофия. Локальные отложения подкожной жировой клетчатки, преимущественно на щеках, груди, ягодицах, бедрах, «кукольное» лицо. Могут возникать кожные ксантомы на локтях, коленях, ягодицах, бедрах, наряду с дегенерацией сетчатки в виде множественных дискретных парамакулярных вкраплений желтого цвета. У некоторых больных описана интермиттирующая диарея неясного генеза. Гипогликемия, чаще бессимптомная или с судорогами, тяжелым лактатацидозом, возникает при малейшем голодании и при отсутствии своевременной верификации диагноза и лечения приводит к смерти в возрасте от 1 до 3 лет. Метаболический ацидоз ухудшает состояние больного и приводит к декомпенсации с развитием респираторного дистресс-синдрома при заболеваниях верхних дыхательных путей.

При второй клинической форме, если больной переживает острые метаболические кризы младенческого возраста, то заболевание приобретает хроническое течение. Прогрессирует нарушение функции почек, подагрический артрит, отставание в росте, задержка полового созревания. Патология почек манифестирует протеинурией, далее могут присоединяться нефролитиаз, нефрокальциноз, гипертензия, амилоидоз, синдром Фанкони, дистальный почечно-тубулярный ацидоз с исходом в хроническую почечную недостаточность, требующую гемодиализа и/или трансплантации почек. На фоне гиперлипидемии может развиваться хронический панкреатит.

Также характерны носовые кровотечения, остеопения, остеопороз, склонность к переломам. Диагностируют гепатомегалию (реже — с печеночной недостаточностью), часто аденоматоз печени, имеющий склонность к злокачественному перерождению (гепатома, гепатоцеллюлярная карцинома). Печеночные аденомы относятся к хорошо известным осложнениям ГБ I типа. Развитие аденом печени при ГБ возможно в любом возрасте, однако обычно они образуются между вторым и третьим десятилетием жизни с частотой от 16 до 75%, которая не зависит от пола пациентов. Они могут быть единичными и множественными, нередко склонны к озлокачествлению. Период

малигнизации опухоли может занимать до 28 лет. В постпубертатный период на первый план выступает гиперурикемия с ее клиническими осложнениями.

Почечные поражения при ГБ I типа проявляются фокально-сегментарным гломерулосклерозом, сопровождающимся протеинурией и достаточно часто — снижением почечных функций; очень редко — вторичным амилоидозом AA-типа с отложением амилоида в печени и почках опять же с развитием протеинурии; тубулярными нарушениями проксимального типа, напоминающими синдром Фанкони; нефролитиазом и нефрокальцинозом. При гликогенозе I типа длительное время наблюдается гиперфльтрация с показателями клиренса креатинина ≥ 200 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$. Сохраняющаяся гиперфльтрация ведет к «перегрузке» нефронов и, согласно теории Бреннера, последующему склерозированию гломерул и интерстиция. Клинически это выражается в микроальбуминурии с трансформацией ее в нарастающую протеинурию и параллельном снижении скорости клубочковой фильтрации вплоть до формирования хронической почечной недостаточности. Развитию этих изменений способствует неадекватный контроль гликемии и других метаболических нарушений. В возрасте после 20 лет ренальные дисфункции различной степени наблюдаются почти у 70% пациентов с ГБ I типа.

Фанкони-подобный синдром развивается редко, и нарушение функции проксимальных канальцев проявляется генерализованной аминоацидурией, фосфатурией и проксимальным типом почечного канальцевого ацидоза за счет потери бикарбонатов с мочой. Маркером проксимальной дисфункции служит повышенная экскреция с мочой β_2 -микроглобулина. Характерная для синдрома Фанкони глюкозурия отсутствует, т.к. уровень глюкозы в крови и, соответственно, ее фильтрация очень низки. Как правило, Фанкони-подобный синдром развивается у детей раннего возраста с недостаточно эффективной метаболической коррекцией. Нормализация концентрации глюкозы довольно быстро приводит к ликвидации признаков дисфункции проксимальных канальцев, что подтверждает вторичный характер почечных нарушений.

Нефролитиаз и нефрокальциноз чаще наблюдают в более старшем возрасте. Проявлениями этих состояний могут быть почечные колики с отхождением конкрементов, обструкция, гематурия, инфекция мочевыводящих путей.

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

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

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

Лабораторные изменения

В плазме натошак отмечается снижение рН (до 7,34 и ниже), гипогликемия (0,6–3,0 ммоль/л), повышение концентрации лактата (3,0–10,0 ммоль/л), повышение содержания триглицеридов («хилезная» сыворотка), общего холестерина, а также ЛПОНП, ЛПНП, аполипопротеинов В, С и Е. Также отмечается гиперурикемия, повышение сывороточных концентраций аланинаминотрансферазы (АЛТ),

аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

В моче отмечается увеличение содержания лактата, 2-оксоглутаровой кислоты, дикарбоновых кислот (C₆-C₁₀), β₂-микроглобулина, снижение концентрации мочевой кислоты.

При гистохимическом исследовании ткани печени, полученной при биопсии — снижение активности глюкозо-6-фосфатазы как в разрушенных, так и в интактных микросомах при использовании глюкозо-6-фосфата или пиррофосфата в качестве субстрата.

Гистохимически в биоптатах мышц выявляют накопление гликогена и отсутствие глюкозо-6-фосфатазы.

В норме у здоровых людей наблюдается резкое увеличение концентрации глюкозы в крови при введении глюкагона, адреналина и углеводов, а содержание лактата в крови не изменяется. При ГБ одновременное определение уровней гликемии и лактатемии после нагрузок глюкозой, глюкагоном и адреналином позволяет проводить дифференциальную диагностику между различными типами этой патологии. Так, при I типе ГБ после приема глюкозы происходит снижение концентрации лактата в крови, гликемическая кривая имеет диабетоподобную форму: высокий пик подъема и снижение до исходного уровня в течение 2 ч.

При проведении пробы с глюкагоном уровень глюкозы не меняется либо повышается незначительно, тогда как исходно повышенный уровень лактата в крови продолжает нарастать. Проба с адреналином также не вызывает гипергликемического эффекта, но приводит к повышению концентрации лактата. В связи с этим указанные тесты необходимо выполнять с осторожностью и только при удовлетворительном состоянии больного.

Инструментальные изменения

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

Определяют 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 гипо- или гиперэхогенна, иногда неоднородна.

Отмечается увеличение размеров почек, утолщение паренхимы и повышение эхогенности коркового слоя. Собирательная система почек без особенностей.

Патолого-морфологические изменения

Макроскопически печень увеличена в 3–4 раза, с напряженной гладкой капсулой и плотным закругленным краем. На разрезе ткань печени плотная, местами хрупкая, светло-красного цвета с желтым оттенком, слегка пестрая, с подчеркнутым рисунком долек, дает резкоположительную водно-йодную пробу. Содержание гликогена в печени увеличено в 3–6 раз.

Особенностью морфологической картины печени при гликогеновой болезни Ia типа является типичное изменение гепатоцитов: они имеют вид «растительных» клеток, границы их четкие, имеют штампованный вид, оптически пустую цитоплазму, часто вакуолизированное и смещенное к периферии ядро. В цитоплазме гепатоцитов наблюдается глыбчатое распределение гликогена, часто скапливающегося в больших количествах. Гликоген выявляется нередко и в вакуолизированных ядрах гепатоцитов. Наряду с этим отмечается выраженная белковая (вплоть до вакуольной), а также мелко- и крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов с их некробиозом и некрозом. Ретикулиновые и коллагеновые волокна, разрастаясь на месте гибели гепатоцитов, образуют ограниченные фиброзные очажки в дольках; наблюдается «капилляризация» синусоидов с последующей облитерацией их просвета. Воспалительные изменения либо отсутствуют, либо отмечается незначительная, преимущественно мононуклеарная инфильтрация портальных трактов, их фиброзирование с разрастанием соединительной ткани и внедрением септ в паренхиму органа, что ведет к перестройке его архитектоники. Возможно развитие цирроза с формированием «ложных» печеночных долек. Почки увеличены в размерах, набухшие, с бледно-розовой гладкой поверхностью, на разрезе ткань почек плотная, светло-красного цвета с желтым оттенком и смазанным рисунком, определяется широкая корковая зона. Вес почки превышает норму примерно в 2 раза.

Молекулярная диагностика

Разработан метод молекулярно-генетической диагностики заболевания. Выявлено 5 наиболее частых мутаций гена *G6PC*: *Q374X*, *R83C*, *D83V*, *G188R* и *158Cdel*. Возможно проведение полного секвенирования гена.

Профилактика

Пренатальная диагностика возможна путем исследования биоптата печени плода (на сроке 18–22 нед) методами энзимодиагностики и методами ДНК-анализа.

Гликогеновая болезнь Ib типа

Определение

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

Этиология

Причиной возникновения ГБ Ib типа являются мутации гена *SLC17A4*, кодирующего микросомальный транспортный белок T_1 (транслоказу глюкозо-6-фосфатазы), что приводит к ее недостаточности в печени, почках, слизистой оболочке кишечника.

Генетика

Генный локус ГБ Ib соответствует 11q23.3. Он содержит 9 экзонов и занимает от 4 до 5,3 kb геномной ДНК.

Эпидемиология

ГБ Ib типа встречается примерно у 20% пациентов всех больных гликогенозом типа I.

Патогенез

Расположение активного центра глюкозо-6-фосфатазы в просвете ЭПР обуславливает необходимость транспортировки всех субстратов и продуктов реакции, катализируемой ферментом, через мембрану ЭПР. Недостаточность белка T_1 сопровождается недостаточностью глюкозо-6-фосфатазы. Специфическим признаком ГБ Ib типа является 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 гликогенозом Ib.

Клиническая картина

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

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

Тяжелые инфекционные осложнения у данных пациентов связаны как с нейтропенией, так и с функциональными дефектами полиморфноядерных нейтрофилов и моноцитов. У детей раннего возраста с ГБ Ib могут наблюдаться частые отиты, гингивиты и фурункулез. Так же, как и при гликогенозе Ia, пациенты с типом Ib могут страдать периодической диареей. Основной причиной нарушения стула является воспаление слизистой оболочки кишечника, что подтверждается повышением экскреции α_1 -антитрипсина с фекалиями и наличием гистологических признаков колита.

Довольно редко у больных гликогенозом Ib может развиваться терминальная почечная недостаточность, и в этих случаях необходима трансплантация почки. В данной группе пациентов повышена частота встречаемости аутоиммунных поражений щитовидной железы и гипотиреоза, при этом для больных гликогенозом Ia патология щитовидной железы нехарактерна. Впрочем, гипотетически, основываясь на описанном факте незначительного повышения сывороточной концентрации тиреотропного гормона, даже у пациентов с явным гипотиреозом можно предположить возникновение сопутствующего поражения на гипоталамо-гипофизарном уровне.

Лабораторные изменения

Лабораторные изменения соответствуют таковым при ГБ Ia типа. Кроме того, отмечается абсолютная нейтропения: менее 1000 клеток/мл, в нейтрофилах снижена скорость транспорта дезоксиглюкозы.

При гистохимическом исследовании ткани печени, полученной при биопсии, активность глюкозо-6-фосфатазы снижена в интактных микросомах, но в норме в разрушенных микросомах при использовании глюкозо-6-фосфата в качестве субстрата; активность глюкозо-6-фосфатазы нормальная как в разрушенных, так и в интактных микросомах при использовании пироглюкофосфата в качестве субстрата; гликоген повышен в 3 и более раз.

Инструментальные изменения

Патологические изменения при проведении инструментальных методов исследования соответствуют таковым при ГБ Ia типа.

Патолого-морфологические изменения

Патолого-морфологические изменения соответствуют таковым при ГБ Ia типа.

Молекулярная диагностика

При молекулярно-генетической диагностике определяют частые мутации в гене *G6PT* (*IVS7+1G→T, W118R*). Возможно полное секвенирование гена.

Профилактика

Пренатальная диагностика не описана.

Гликогеновая болезнь Ic, Id типа

Мутации в генах глюкозо-6-фосфатазы и транспортеры глюкозо-6-фосфатазы ответственны за большинство, если не за все, типичные случаи гликогеноза I. Также было установлено, что на практике существует только 2 подтипа гликогеноза I (Ia и Ib), а наличие остальных форм (Ic и Id) еще только предстоит доказать.

Считается, что тип гликогеноза Ic возникает в результате недостаточности микросомального транспортного белка T₂, однако эта гипотеза до настоящего времени не подтверждена ввиду малого числа наблюдений.

То же касается и предположения о существовании подтипа Id, вызванного мутациями гена микросомального переносчика фосфата (*NPT4*). При этом роль недостаточности транспортного белка T₃ (переносчика глюкозы GLUT7) в качестве этиологического фактора этой формы заболевания также опровергнута.

Гликогеновая болезнь III типа (синонимы: болезнь Кори, болезнь Форбса, лимитдекстриноз, дефицит амило-1, 6-глюкозидазы, дефицит гликоген-деветвящего фермента «дебранчера»).

Определение

Гликогеновая болезнь III типа — аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефицитом гликоген-деветвящего фермента, представленного амило-1, 6-глюкозидазой и 4-α-глюканотрансферазой, и ассоциированное с накоплением гликогена аномальной структуры с короткими боковыми ветвями в печени и/или мышцах.

В зависимости от активности каталитических единиц и локализации дефицитного фермента, выделяют 4 подтипа ГБ III типа: IIIa, IIIb, IIIc и IIId.

Этиология

Причиной возникновения ГБ III типа являются мутации гена *AGL*, кодирующего гликоген-деветвящий фермент, который представляет собой большой мономерный белок с молекулярной массой приблизительно 160 кД и имеет 2 каталитических единицы: амило-1, 6-глюкозидазу и 4-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 мышцах (подтип IIIa), однако примерно у 15% пациентов он отмечается только в печени (подтип IIIb). Наличие указанных подтипов объясняется различной экспрессией фермента в тканях. В редких случаях селективное снижение активности либо амило-1, 6-глюкозидазы, либо 4-α-глюканотрансферазы приводит к развитию подтипов IIIc и IIId болезни, соответственно.

Генетика

Генный локус ГБ III типа соответствует 1p21.2. Он содержит 35 экзонов, занимающих 85 kb геномной ДНК.

Эпидемиология

Пациенты с ГБ III типа составляют приблизительно 24% от всех больных гликогенозами.

Самая высокая частота встречаемости (1:3600) ГБ III типа (подтип IIIa) зафиксирована среди населения Фаройских островов (Северная Атлантика), что связано с эффектом основателя. Соответствующая несущая частота — 1:30.

Довольно часто III тип ГБ встречается в популяции североафриканских евреев в Израиле — 1:5400. При этом несущая частота составляет 1:35.

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

Патогенез

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

Клиническая картина

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

Поражение мышц при ГБ III типа (т.н. метаболическая миопатия) проявляется генерализованной гипотонией мышц с последующим формированием амиотрофического симптомокомплекса в скелетной мускулатуре, сопровождающимся быстрым угасанием сухожильных и периостальных рефлексов. Особенностью синдрома поражения мышц при данном заболевании является сочетание этих изменений с ограничением подвижности позвоночника, напоминающим по клиническим проявлениям анкилозирующий спондилоартроз (болезнь Бехтерева). Однако, в отличие от него, рентгенологические признаки этого заболевания при гликогенозе III типа отсутствуют. Нарастание двигательных расстройств медленное. Обычно больные доживают до зрелого возраста.

Поражение почек при ГБ III типа проявляется ренальным тубулярным ацидозом.

Лабораторные изменения

В сыворотке крови уже в раннем возрасте отмечается гипогликемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, кетоацидоз (при голодании), лактатацидоз, значительное повышение содержания АСТ, АЛТ, ЛДГ и ЩФ, концентрации которых могут снижаться к пубертатному периоду вместе с уменьшением размеров печени. У

пациентов с вовлечением в патологический процесс мышц часто диагностируют повышение сывороточной концентрации КФК в покое. Тем не менее, нормальный уровень креатинкиназы не исключает наличия поражения мышечной системы при ГБ III типа.

После нагрузки глюкозой отмечается гипергликемия, сахарная кривая двугорбая или многогорбая, исходный уровень лактата в крови нарастает. Проба с глюкагоном и адреналином после ночного голодания не нормализует уровень глюкозы и не повышает уровень лактата. В случае проведения пробы через 2–4 ч после приема богатой углеводами пищи уровень глюкозы возрастает.

Гистохимически в мышцах больных — отсутствие амило-1, 6-гликозидазы и накопление гликогена. При гистологическом исследовании отмечают явления дистрофии мышц.

Инструментальные изменения

При УЗИ изменения сходны с таковыми при ГБ I типа, однако имеются данные о меньшей выраженности гепатомегалии и более слабом поглощении ультразвука.

Морфологические изменения

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

Молекулярная диагностика

Разработана молекулярно-генетическая диагностика определения частых мутаций в гене *AGL*, при необходимости проводят полное секвенирование гена.

Профилактика

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

Гликогеновая болезнь IV типа (синонимы: болезнь Андерсен, дефицит амило-1, 4:1, 6-глюкантрансферазы, дефицит гликоген-ветвящего фермента, амилопектиноз)

Определение

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

Этиология

Причиной возникновения гликогеновой болезни IV типа являются мутации в гене *GBE1*, кодирующем амило-1, 4:1, 6-глюкантрансферазу, что приводит к ее недостаточности в печени, мышцах, лейкоцитах, эритроцитах и фибробластах. Мутации в этом же гене вызывают полигликозановую болезнь у взрослых.

Генетика

Генный локус ГБ IV типа соответствует 3p12.2.

Эпидемиология

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

Патогенез

Амило-1, 4:1, 6-глюкантрансфераза участвует в метаболизме гликогена при точках ветвления гликогенового «дерева». Она соединяет сегмент по крайней мере из шести α -1, 4-сцепленных глюкозидных остатков наружных цепей гликогена с гликогеновым «деревом» α -1,6-гликозидной связью. Мутация фермента нарушает нормальный синтез гликогена, что приводит к образованию аномального полисахарида с

амилопектиноподобной структурой (полигликозгликан). Накапливаясь в различных тканях, включая печень и мышцы, он повреждает их клетки.

Клиническая картина

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

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

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

Клиническими симптомами детской нейромышечной формы данного заболевания являются миопатия и кардиомиопатия, которые могут возникать в любом возрасте. Первые признаки патологии — непереносимость физических нагрузок, одышка при физическом напряжении и застойная сердечная недостаточность в запущенных случаях. В патологический процесс может быть вовлечена только мышечная ткань, при этом уровни сывороточной креатининкиназы могут оставаться в пределах нормальных значений. Взрослая форма данного заболевания представляет собой изолированную миопатию или полигликозановую болезнь (болезнь Лафоры). Симптомы заболевания могут напоминать таковые при мышечной дистрофии: прогрессирующее нарушение походки и слабость проксимальных отделов конечностей (больше в руках, чем в ногах). Поражаются верхний и нижний моторные нейроны. Заболевание может проявиться в виде пирамидного тетрапареза, периферической нейропатии, раннего нейрогенного мочевого пузыря, экстрапирамидных симптомов, судорог и когнитивных нарушений, приводящих к развитию деменции.

Лабораторные изменения

В сыворотке крови отмечается повышение концентрации АЛТ, АСТ, ЩФ, при этом уровень глюкозы обычно нормальный.

В моче повышается экскреция олигосахаридов.

В лейкоцитах, культуре кожных фибробластов и эритроцитах снижена активность амило-1, 4:1, 6-глюкантрансферазы.

Инструментальные изменения

При проведении УЗИ регистрируют неспецифические признаки диффузного паренхиматозного процесса в печени и ее цирроза.

На МРТ — аномальное строение белого вещества головного мозга.

Морфологические изменения

Характерным морфологическим признаком ГБ IV типа является наличие в цитоплазме гепатоцитов светло-эозинофильных включений округлой, овальной и бобовидной формы с оптически пустым ободком по периферии, PAS-позитивных, устойчивых к амилазе (т.н. гликогеновые тельца). При этом наиболее часто отмечается цирротическая трансформация печени.

При электронной микроскопии обнаруживают накопление амилопектиноподобного вещества как в нейронах, так и в мышечных волокнах.

Молекулярная диагностика

Подтверждение диагноза возможно с помощью молекулярно-генетической диагностики (полный анализ гена *GBE1*). Частых мутаций не обнаружено.

Профилактика

Пренатальная диагностика возможна путем определения активности амило-1, 4:1, 6-глюкантрансферазы в культуре амниоцитов, биоптате и культуре хориона и методами ДНК-анализа.

Гликогеновая болезнь VI типа (синонимы: болезнь Херса (Эра), дефицит фосфоорилазы печени)

Определение

Гликогеновая болезнь VI типа — аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефицитом печеночной фосфоорилазы и ассоциированное с накоплением гликогена нормальной структуры в печени.

Этиология

Причиной возникновения ГБ VI типа являются мутации в гене *PYGL*, кодирующего фосфоорилазу печени.

Генетика

Генный локус ГБ VI типа соответствует 14q21.1.

Патогенез

Дефицит печеночной фосфоорилазы, катализирующей первую реакцию распада гликогена, ведет к его избыточному накоплению в гепатоцитах.

Клиническая картина

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

Лабораторные изменения

Обычно у детей с ГБ VI типа имеет место легкий кетоацидоз, повышение концентрации сывороточных трансаминаз, триглицеридов и холестерина, хотя биохимические показатели у пациентов с высокой резидуальной активностью фермента нормальные.

Нагрузочные тесты с глюкозой напоминают таковые при I и III типе болезни. При нагрузке адреналином ее концентрация в крови не повышается, но возрастает уровень лактата.

Инструментальные изменения

При УЗИ изменения в целом схожи с таковыми при I и III типе ГБ. Однако данных за наличие аденом печени не получено. Также отмечается менее выраженное увеличение размеров печени и меньшее поглощение ультразвука. Почки не увеличены.

Морфологические изменения

Гистопатологическая картина печени в целом сходна с таковой при I и III типе заболевания. Однако белковая дистрофия гепатоцитов преобладает над жировой, а степень их выраженности невысокая. Зафиксированы случаи интенсивной портальной и внутريدольковой инфильтрации межуточной ткани печени преимущественно лимфоидными элементами. Фиброз обычно умеренный, но описаны случаи цирроза печени.

Молекулярная диагностика

Молекулярная диагностика

Разработано молекулярно-генетическое исследование, включающее поиск частых мутаций в гене *PYGL*, при необходимости производят полное секвенирование гена.

Гликогеновая болезнь IX типа

Фосфокиназа состоит из 4 разных субъединиц, каждую из которых кодируют различные гены, располагающиеся в различных хромосомах и по-разному экспрессирующиеся в различных тканях: α (*PHKA2*), β (*PHKAB*), γ (*PHKG2*), 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. Гены, кодирующие остальные субъединицы, находятся в аутосомных хромосомах. Мутации в генах *PHKA2*, *PHKAB* и *PHKG2* вызывают ГБ IXa, IXb и IXc типов, соответственно. При этом тип IXa (с 2-мя подтипами — IXa1, IXa2) имеет X-сцепленный вариант наследования, в то время как остальные — аутосомно-рецессивный. При развитии одной из четырех основных форм болезни поражаются соответственно, по убыванию частоты встречаемости, печень, печень и мышцы, только мышцы, только сердце. Имеется также подтип IXd (мышечная форма), вызываемый мутациями в гене *PHKA1*.

Гликогеновая болезнь IXa1 и IXa2 типа (синонимы для IXa1: X-сцепленный печеночный гликогеноз типа I, ГБ VIII, VIa, VIb (формально; синонимы для IXa2: X-сцепленный печеночный гликогеноз типа II)

Определение

Гликогеновая болезнь IXa типа — X-сцепленное с полом заболевание, вызываемое дефицитом α_2 -субъединицы киназы фосфорилазы (фосфокиназы) печени и ассоциированное с избыточным накоплением гликогена в органе.

Этиология

Причиной возникновения ГБ IXa типа являются мутации гена *PHKA2*, кодирующего α_2 -субъединицу печеночной киназы фосфорилазы, что приводит к ее недостаточности в печени и эритроцитах (подтип IXa1) или только в печени (подтип IXa2).

Генетика

Генный локус ГБ IXa типа соответствует Xp22.13.

Эпидемиология

Причина развития ГБ приблизительно в 25% случаев может быть приписана дефициту киназы фосфорилазы, среди которых IXa тип гликогеноза является наиболее распространенным.

Патогенез

Дефицит любой из субъединиц киназы фосфорилазы *b* нарушает процесс фосфорилирования печеночной фосфорилазы *b* в фосфорилазу *a*, что ведет к нарушению активации последней и в итоге — к невозможности расщепления гликогена.

Клиническая картина

ГБ IXa типа является одной из самых мягких форм гликогеноза и сходна по своему течению с типом VI.

Клинические проявления обоих подтипов (IXa1, IXa2) идентичны и включают гепатомегалию, задержку роста и моторного развития, гипотонию. Спленомегалия, цирроз печени, «кукольное» лицо, остеопороз, неврологические поражения, повышения уровня сывороточного лактата, метаболический ацидоз и почечно-канальцевый ацидоз у данных пациентов выявляют чрезвычайно редко. Заболевание характеризуется доброкачественным течением — зачастую у взрослых пациентов отсутствует какая-либо симптоматика. С возрастом также постепенно исчезают клинические признаки и нормализуются биохимические показатели.

Лабораторные изменения

Отмечается повышение концентрации АЛТ, АСТ, холестерина, триглицеридов, а также уровня кетонов в крови натощак и гипогликемия.

При проведении нагрузочных тестов с глюкозой, адреналином и глюкагоном характер гликемической и лактатемической кривой не отличается от нормы.

Инструментальные изменения

При УЗИ изменения в целом схожи с таковыми при I и III типах ГБ. Однако данных за наличие аденом печени не получено. Также отмечается менее выраженное увеличение размеров печени и меньшее поглощение ультразвука. Почки не увеличены.

Морфологические изменения

Гистопатологическая картина печени в целом сходна с таковой при I и III типе ГБ. Однако белковая дистрофия гепатоцитов преобладает над жировой, а степень выраженности дистрофии невысокая. Отмечены случаи интенсивной портальной и внутريدольковой инфильтрации межлочечковой ткани печени преимущественно лимфоидными элементами. Фиброз обычно умеренный, но описаны случаи цирроза печени.

Молекулярная диагностика

Разработана молекулярно-генетическая диагностика заболевания. Частых мутаций в гене *PNKA2* не установлено.

Гликогеновая болезнь IXb типа (синонимы: дефицит мышечной/печеночной киназы фосфорилазы)

Определение

Гликогеновая болезнь IXb типа — аутомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефицитом β -субъединицы мышечной/печеночной киназы фосфорилазы и ассоциированное с накоплением гликогена в печени и мышцах.

Этиология

Причиной возникновения ГБ IXb типа являются мутации гена *PNKB*, кодирующего β -субъединицу мышечной/печеночной киназы фосфорилазы.

Эпидемиология

Имеются единичные описания.

Генетика

Генный локус ГБ IXb типа соответствует 16q12.1.

Патогенез

Патогенез аналогичен таковому при IXa подтипе.

Клиническая картина

К классическим клиническим признакам относятся: низкий рост, выраженная гепатомегалия, диарея, мышечная гипотония в сочетании с легкой мышечной слабостью.

Лабораторные изменения

Отмечается гипогликемия после нескольких часов голодания или физической нагрузки.

Морфологические изменения

Выявляют значительное накопление гликогена в мышцах и печени.

Гликогеновая болезнь IXc типа (синонимы: недостаточность тестикулярной/печеночной изоформы γ -субъединицы киназы фосфорилазы)

Определение

Гликогеновая болезнь IXc типа — аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефицитом тестикулярной/печеночной изоформы γ -субъединицы киназы фосфорилазы и ассоциированное с накоплением гликогена в печени и мышцах.

Этиология

Причиной возникновения ГБ IXc типа являются мутации гена *PHKG2*, кодирующего тестикулярную/печеночную изоформу γ -субъединицы киназы фосфорилазы.

Генетика

Генный локус ГБ IXc типа соответствует 16p11.2. Установлено, что ген *PHKG2* содержит 10 экзонов и занимает 9,5 kb геномной ДНК.

Патогенез

Патогенез аналогичен таковому при IXa подтипе.

Эпидемиология

Имеются единичные описания.

Клиническая картина

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

Лабораторные изменения

Отмечаются гипогликемия и кетоацидоз натощак, лактатацидоз, гипертриглицеридемия.

При гистохимическом исследовании — снижение активности киназы фосфорилазы в печени и мышцах.

Морфологические изменения

Обнаруживают фиброз печени различной степени выраженности вплоть до формирования цирроза. Также может отмечаться пролиферация желчных протоков.

Гликогеновая болезнь XI типа

Принято считать, что ГБ XI типа это синдром Фанкони–Бикеля. Однако существует и другая форма заболевания, связанная с мутациями в совершенно другом гене, но также классифицируемая как гликогеноз XI. Далее приведены сведения об обеих формах заболевания.

Синдром Фанкони–Бикеля

Определение

Гликогеновая болезнь XI типа — аутосомно-рецессивное заболевание, ассоциированное с недостаточностью транспортера глюкозы (GLUT2) и характеризующееся отложением гликогена в печени и почках с нарушением функций проксимальных канальцев почек.

Этиология

Причиной возникновения заболевания являются мутации гена *SLC2A2*, кодирующего GLUT2.

Генетика

Генный локус заболевания соответствует 3q26.2.

Эпидемиология

Имеются единичные описания.

Патогенез

Суть заболевания состоит в нарушении транспорта моносахаридов через клеточную мембрану. Соответственно, нарушается утилизация глюкозы и галактозы.

Клиническая картина

Заболевание обычно выявляют у детей в возрасте от 3 до 10 мес, оно характеризуется гепаторенальным отложением гликогена, гипогликемией натощак наряду с постпрандиальной гипергликемией и гипергалактоземией, дисфункцией проксимальных почечных канальцев, рахитом и выраженной задержкой роста. Особенно яркой чертой данного заболевания является развитие карликовости у пациентов в старшем возрасте. Также отмечается значительная задержка полового созревания. К другим характерным чертам относят взбухающий живот (из-за гепатомегалии), лунообразное лицо, отложение жира на плечах и животе. У некоторых пациентов гепатомегалия может отсутствовать. Кроме того, диагностируют панкреатит (ввиду гиперхолестеринемии и гиперлипидемии). В раннем возрасте развивается общая остеопения, что может приводить к частым переломам. Гипофосфатемический рахит, перерастающий затем в остеопороз, сопровождают данных пациентов на протяжении всей жизни. Канальцевая нефропатия характеризуется высокими цифрами глюкозурии и гиперфосфатурии средней степени на фоне постоянной гипофосфатемии, гиперурикемии, гипераминоацидурии и интерметтирующей гиперальбуминурии (почечный синдром Фанкони). Однако развитие почечной недостаточности наблюдается редко. Потеря бикарбонатов может также приводить к легкому метаболическому ацидозу. Катаракта, как следствие часто выявляемой у данного контингента больных галактоземии, зарегистрирована только в нескольких случаях. После начала антикетогенной диеты уменьшаются размеры печени и сокращаются запасы гликогена.

Лабораторные изменения

Лабораторные признаки болезни: натощак — гипогликемия и кетонурия, в постабсорбтивном периоде — гипергликемия и гипергалактоземия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, незначительно повышенная ЩФ, гипофосфатемия, гипераминоацидурия, глюкозурия, галактозурия и протеинурия, нормальный уровень ферментов галактозы и метаболизма гликогена, нормальные показатели метаболизма фруктозы и нормальные эндокринологические показатели. Из-за непереносимости галактозы пациенты из данной группы могут быть выявлены при проведении неонатального скрининга на галактоземию.

Морфологические изменения

При гистологическом исследовании биоптатов печени — массивное накопление гликогена в гепатоцитах и их стеатоз.

Дефицит лактатдегидрогеназы А

Этиология

Причиной возникновения заболевания являются мутации гена *LDHA*, кодирующего лактатдегидрогеназу А.

Генетика

Генный локус заболевания соответствует 11p15.1.

Эпидемиология

Имеются единичные описания.

Патогенез

При отсутствии фермента нарушается преобразование пирувата в лактат и обратно.

Клиническая картина

К основным клиническим проявлениям можно отнести непереносимость физических нагрузок, мышечные спазмы, миалгии, рабдомиолиз. Может иметь место гипертонус при беременности. Также может выявляться эритематозно-сквамозное поражение кожи. Почечная недостаточность — следствие миоглобинурии.

Лабораторные изменения

В сыворотке крови повышаются уровни КФК, лактата и пирувата. Характерна миоглобинурия.

Гликогеновая болезнь 0 типа (синонимы: агликогеноз, дефицит печеночной или мышечной гликогенсинтазы)

Определение

Гликогеновая болезнь 0 типа — аутомно-рецессивное метаболическое заболевание, вызываемое дефицитом гликогенсинтазы в печени или в мышцах и ассоциированное с крайне низкими запасами гликогена в гепатоцитах или миоцитах, и, соответственно, в отличие от других типов гликогеновой болезни, протекающее с избыточным его отложением.

В зависимости от локализации дефицитного фермента, выделяют печеночную и мышечную форму заболевания.

Этиология

Причина возникновения ГБ 0 типа — мутации в генах *GYS1* и *GYS2*, кодирующих печеночную и мышечную гликогенсинтазу, соответственно.

Генетика

Генный локус ГБ 0 типа соответствует: 12p12.1 — для печеночной формы, 19q13.33 — для мышечной. Ген *GYS2* содержит 16 экзонов и занимает более 30 kb геномной ДНК.

Эпидемиология

Частота встречаемости неизвестна.

Патогенез

При отсутствии гликогенсинтазы невозможен адекватный синтез гликогена, что приводит к выраженному снижению его содержания в печени или мышцах.

Клиническая картина

Эта редкая форма болезни развивается в период новорожденности или в раннем детстве и характеризуется гипогликемией натощак, гиперкетонемией, низкими уровнями аланина и лактата в сыворотке крови. Хотя прием пищи купирует симптомы, в постпрандиальном периоде развивается гипергликемия и гиперлактатемия.

Диапазон фенотипических проявлений этой патологии достаточно широк. Симптомы обусловлены в первую очередь гипогликемией и включают в себя: глубокий сон вплоть до летаргии, бледность кожных покровов, тошноту, рвоту и иногда судороги по утрам, до принятия пищи. При этом у некоторых больных какие-либо отклонения лабораторных показателей от нормы отсутствуют либо слабо выражены. Важно отметить, что несмотря на низкие показатели гликемии, у большинства детей не установлено никаких нарушений психического развития или когнитивных дисфункций. При агликогенозе размеры печени не увеличиваются. Сходными признаками практически всех пациентов с такой патологией являются низкий рост и остеопения. При этом различные отдаленные симптомы, встречающиеся при прочих типах гликогенозов, не наблюдаются при типе 0. Крайне редко ГБ 0 типа может манифестировать с гипергликемией и глюкозурией, что может вызвать определенные трудности при постановке диагноза.

Процессы глюконеогенеза и окисления жирных кислот остаются интактными, что объясняет более легкое течение данного типа гликогеноза по сравнению с прочими печеночными формами заболевания. Тем не менее, при более длительном голодании развивающаяся тяжелая гиперкетонемия и высокие концентрации жирных кислот в крови подавляют высвобождение аланина из скелетных мышц, что приводит к угнетению процессов глюконеогенеза и усилению гипогликемии.

При мышечной форме ГБ 0 типа отмечается гипертрофическая кардиомиопатия, непереносимость физических нагрузок, нарушение ритма сердца вплоть до его остановки.

Лабораторные изменения

При исследовании крови отмечается гипогликемия и гиперкетонемия натощак, а также гипергликемия и лактатацидоз после еды. Повышение уровня лактата и липидов в крови после введения глюкозы или галактозы служит надежным диагностическим критерием печеночной формы ГБ 0 типа. При мышечной форме содержание глюкозы в сыворотке крови находится в пределах нормы.

Молекулярная диагностика

Диагноз может быть верифицирован на основании ДНК-анализа при обнаружении соответствующей мутации.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЛИКОГЕНОВОЙ БОЛЕЗНИ

Поскольку большинство наиболее часто встречающихся в практике типов ГБ протекает с гипогликемией, то дифференциальную диагностику этой патологии в первую очередь следует проводить с другими гипогликемическими состояниями, а также между разными типами гликогенозов.

Единой классификации гипогликемических состояний на настоящий момент не существует. Большинство современных авторов руководствуются патогенетическими механизмами развития гипогликемий. В 2006 г. И.И. Дедовым и соавт. была предложена классификация гипогликемических состояний, учитывающая возраст пациентов, время возникновения приступов, сопутствующую патологию, прием медицинских препаратов, питание и наследственность:

1. Транзиторные гипогликемии новорожденных:

- транзиторный гиперинсулинизм (новорожденные от матерей, страдающих сахарным диабетом, в случаях, когда роженице вводились растворы глюкозы; дети с тяжелым фетальным эритробластозом и др.);
- недостаточный запас гликогена в печени, недостаточное количество жировой ткани (внутриутробная задержка роста, недоношенность, плацентарные нарушения, частичная отслойка плаценты; многоплодная беременность и токсикоз у матери во время беременности);
- несоответствие высокой энергетической потребности и незначительных запасов субстрата (новорожденные с низким весом и тяжелой сопутствующей патологией, например, респираторным дистресс-синдромом, перинатальной асфиксией, полицитемией, гипотермией, генерализованной инфекцией, сердечной недостаточностью и др.).

2. Гипогликемии при сопутствующей патологии:

- опухоли;
- сердечная недостаточность;
- заболевания печени;
- малярия;
- диарея.

3. Гипогликемии вследствие отравления лекарственными средствами:

- отравление вальпроатами;
- отравление салицилатами;
- отравление сахароснижающими препаратами.

4. Гипогликемии, возникающие после приема пищи:

- галактоземия;
- фруктоземия;
- отравление алкоголем;
- ямайская рвотная болезнь;
- отравление атрактилозидами.

5. Гипогликемические состояния, возникающие вследствие голодания:

- эндокринные нарушения (гиперинсулинизм, гипокортицизм, недостаточность соматотропного гормона, пангипопитуитаризм и др.);
- нарушение обмена углеводов (дефицит фруктозо-1, 6-дифосфатазы, фосфоенолпируваткарбоксилазы, пируваткарбоксикиназы и др.);
- нарушения обмена аминокислот (тирозинемия, непереносимость лейцина, болезнь «кленового сиропа» мочи и др.);

- нарушение окисления свободных жирных кислот (недостаточность карнитина, ацил-КоА-дегидрогеназы средне- и длинноцепочечных жирных кислот, оксиметилглутарил-КоА-лиазы, карнитинпальмитоилтрансфераз и др.);

- дефицит субстрата (кетотические или кетоновые гипогликемии).

Кроме того, ГБ следует дифференцировать от вирусных гепатитов, болезни Вильсона, гемохроматоза, α_1 -антитрипсиновой недостаточности, болезни Гоше и других состояний, протекающих с поражением печени.

При вовлечении в процесс мышц необходимо проводить дифференциальную диагностику с прогрессирующей мышечной дистрофией (например, миодистрофия Дюшена) и миопатиями различного происхождения (например, полимиозит). Клиническая картина генерализованной формы гликогеноза напоминает таковую при миокардите, фиброэластозе сердца и болезни Вольмана.

При наличии судорожного синдрома следует исключить пароксизмальные расстройства.

ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С ГЛИКОГЕНОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ

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

Диетотерапия

При условии адекватной диетотерапии возможно минимизировать метаболические нарушения, связанные с течением болезни, а также снизить риск развития отсроченных осложнений. Соотношение основных пищевых веществ в питании больных с различными типами гликогеноза отлично от такового у здоровых детей из-за повышения содержания углеводов и белка и снижения доли животного жира. Ввиду особенностей метаболизма при различных видах ГБ возможно преимущественное увеличение потребления углеводов (I тип) или животного белка (III, VI и IX типы). Снижение содержания жира в лечебных диетах направлено на коррекцию имеющихся нарушений липидного обмена.

Большое значение, особенно для пациентов с I типом ГБ, придается организации дробного питания с равномерным распределением легкорастворимых углеводов в течение суток; с этой целью количество приемов пищи увеличивают до 6–8 раз в день (включая ранний завтрак в 6–7.00 и поздний ужин в 22.00), что позволяет поддерживать нормогликемию.

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

Неотъемлемой составляющей диеты является назначение сырого кукурузного крахмала, имеющего свойство медленно и непрерывно расщепляться под действием панкреатической амилазы до глюкозы, что позволяет обойтись без частого круглосуточного кормления. В связи с особенностями молекулярного строения, усвоение глюкозы из кукурузного крахмала выше, чем из картофельного. Первые попытки использования сырого кукурузного крахмала предпринимают к концу 1-го года жизни ребенка. Крахмал смешивают с водой, безлактозными/безсахарозными смесями, соевым молоком или с другими напитками, не содержащими сахара, которые получает ребенок. Для младенцев и детей раннего возраста целевая доза кукурузного крахмала составляет порядка 1,6 г/кг (каждые 3–4 ч, включая ночной прием), а для пациентов, достигших школьного возраста, она возрастает до 1,7–2,5 г/кг (каждые 4–6 ч).

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.

С 2007 г. при диетотерапии ГБ применяется новый вид крахмала (необработанного модифицированного кукурузного — обозначение «WMHM20»). Использование его в диете в дозе 2,0 г/кг (смешанного с водой) сопровождалось у большинства наблюдаемых пациентов с Ia, Ib и III типами ГБ достижением большей продолжительности нормогликемии и более благоприятного метаболического контроля (по сравнению с применением традиционного кукурузного крахмала).

При диетотерапии гликогенозов важно соблюдение определенного режима питания. Первый прием пищи как правило назначают на 5–6.00 утра, он может состоять из каши, отварной вермишели, чая с глюкозой, далее следуют основной и 2-й завтрак, обед, полдник, ужин. Последний прием пищи приходится на 22–23.00 ч, состоит главным образом из кефира и обезжиренного творога. В 24 ч и при необходимости ночью дают кукурузный крахмал.

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

Таблица 3. Потребность в основных пищевых веществах и энергии детей с гликогеновой болезнью

Ингредиенты	Возраст (годы)						% От суточной калорийности	
	1–3	4–6	7–10	11–13		14–17		
				М	Д	М		Д
<i>Гликогеновая болезнь I типа</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
<i>Гликогеновая болезнь III, VI и IX типа</i>								
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
<i>Физиологическая норма</i>								
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

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

В связи с выраженными нарушениями функции печени и желчеотделения больным с гликогенозами назначают диету № 5, лишенную экстрактивных веществ, продуктов, богатых эфирными маслами и органическими кислотами, жирных, острых и пряных блюд, приправ. Исключаются жировые продукты (сливочное и топленое масло, сметана, сливки), богатый холестерином яичный белок, кондитерские изделия с кремом, мягкая сдобная выпечка. Ограничивают или исключают продукты, содержащие фруктозу и галактозу: пищевой сахар, цельное молоко и его производные, содержащие молочный сахар (лактозу), фрукты (свежие и сушеные), корнеплоды, шпинат, щавель, все сладкие кондитерские изделия, плодоовощные концентрированные соки, фруктовые воды, мед, варенье, сиропы, конфеты, а также некоторые медикаменты, содержащие сахар. Для предупреждения развития кетоацидоза противопоказаны продукты, богатые среднецепочечными триглицеридами (кокосовое масло, некоторые специализированные смеси для энтерального питания).

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

Детям с I типом гликогеноза показано применение низко- и безлактозных смесей для питания детей 1 года жизни на молочной и соевой основе, смеси для энтерального питания, лишенные лактозы и не содержащие среднецепочечных триглицеридов (Нутризон, Голландия; Клинутрен Диабет, Швейцария и др.).

Принципы лечебного питания при ГБ III типа сходны с таковыми при болезни типа I, но поскольку тенденция к гипогликемии менее выражена, то для поддержания нормального содержания глюкозы в крови в ночное время достаточно использования сырого кукурузного крахмала. Таким образом, диета при гликогенозе типа 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 III типе — и улучшению мышечного обмена белка.

Постоянное интрагастральное питание применяют в ночное время путем зондового введения питательных смесей, с аналогичной целью могут использоваться растворы глюкозы (при условии медленного и контролируемого поступления в организм). Интенсивность поступления питательной смеси определяется скоростью физиологической продукции глюкозы печенью: в младенческом возрасте она составляет примерно 8–10 мг глюкозы/кг в мин. К сожалению, эффективность диетотерапии зачастую снижена из-за того, что пациенты попросту нарушают ее.

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

Медикаментозная терапия

В комплексном лечении обменных нарушений при ГБ целесообразно введение *кокарбоксылазы*, способствующей образованию ацил-КоА. При дефиците карнитина показана заместительная терапия *левокарнитином*. При вторичных осложнениях ГБ (вторичные тубулопатии, печеночные и билиарные дисфункции и др.) поводят коррекцию тубулярных расстройств, остеопороза, устранение застойных явлений в желчном пузыре (применение *желчегонных препаратов*, повышение эвакуаторной функции желчного пузыря), назначают *гепатопротекторы*, *липотропные вещества*. Основным лечебным мероприятием при возникновении метаболического ацидоза является внутривенное введение *щелочных растворов натрия гидрокарбоната*.

В случае развития ацидоза необходимо введение раствора соды (1–2 ммоль/кг в сут в 4 приема) или цитрата калия (5–10 МЕд каждые 8–12 ч). С антипротеинурической целью и для предотвращения ухудшения функции почек возможно использование *ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, рамиприл)*. При нефрокальцинозе и нефролитиазе по показаниям выполняют чрескожную ударно-волновую литотрипсию или хирургическое лечение. При развитии гиперурикемии необходимо применять *аллопуринол* (10 мг/кг в сут, в 3 приема). Если концентрация триглицеридов в сыворотке крови сохраняется выше 10 ммоль/л, несмотря на диетотерапию, необходимо назначать препараты, снижающие их уровень (*никотиновая кислота, фибраты*), чтобы уменьшить риск развития холелитиаза и панкреатита. У взрослых пациентов с ГБ при обнаружении стойкого повышения уровня холестерина (более 8–10 ммоль/л) также могут применяться *статины*.

Использование *гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ)* при гликогенозах типа 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. Длительная терапия Г-КСФ проводится в дозе 5 мкг/кг массы тела на инъекцию до 2–3-х введений в нед. Пациентам, получающим лечение Г-КСФ, рекомендован тщательный мониторинг размера селезенки (спленомегалия), клинических параметров крови (тромбоцитопения) и плотности костей (остеопороз), а также регулярное наблюдение у гематолога и онколога (карцинома почек). При лечении воспалительных заболеваний кишечника часто эффективна комбинация Г-КСФ и производных *5-аминосалициловой кислоты*. Однако в некоторых случаях такое лечение не имеет успеха, что требует других терапевтических подходов. Глюкокортикоидная терапия в таких ситуациях обычно не показана, учитывая стероид-индуцируемый гликогенолиз, возможность усугубления лактатацидоза и гиперлипидемии. Применение *иммуносупрессантов (метотрексат, азатиоприн и б-меркаптопурин)* сопровождается риском избыточной иммуносупрессии и усиления нейтропении у пациентов с гликогенозом типа Ib. Лечение *адалимуабом* (рекомбинантные человеческие антитела к фактору некроза опухолей) было проведено у одного больного с гликогенозом типа Ib, имевшего воспалительное заболевание кишечника, рефрактерное к стандартной лекарственной терапии, и оказалось эффективным.

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

Хирургическое лечение

Ортопическая трансплантация печени (ОТП), являясь единственно эффективным способом радикального лечения тяжелых фатальных заболеваний печени, успешно применяется в педиатрической практике. При метаболических болезнях печени, в частности, при гликогенозах показания к ОТП устанавливают при наличии цирроза печени и его осложнений, наиболее часто возникающих при III и IV типе заболевания.

В настоящее время опыт выполнения ОТП у детей с гликогенозами весьма ограничен, поэтому результаты хирургического лечения неоднозначны. Тем не менее, трансплантация печени при ГБ позволяет скорректировать все биохимические нарушения, включая гипогликемию, связанные с поражением органа, однако до сих пор не ясно, способно ли такое оперативное вмешательство 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.

Лечение аденом остается эмпирическим. Может быть применена выжидательная тактика или хирургическое вмешательство. У больных гликогенозом Ib может возникнуть необходимость в проведении трансплантации печени для предотвращения малигнизации печеночных аденом, а также в случае возникновения тяжелой, рефрактерной к лечению гипогликемии.

Трансплантация почек позволяет скорректировать только нарушения функции почек, не влияя на гипогликемию.

Трансплантация костного мозга была проведена одному из пациентов с гликогенозом типа Ib, имевшему жизнеугрожающие осложнения, связанные с нейтропенией и тромбоцитопенией. При этом наблюдалось улучшение метаболического контроля и регрессия симптомов, сопряженных с воспалительным заболеванием кишечника.

ПРОГНОЗ

Доказано, что ранний и эффективный перевод на специализированную диету способствует снижению показателей смертности и заболеваемости пациентов с ГБ I типа, 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 аденом 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 гликогенозе Ib достижение удовлетворительного метаболического контроля может быть более проблематично в связи с тяжелыми рецидивирующими инфекциями и воспалительными заболеваниями кишечника. При III типе гликогеноза возможно как уменьшение выраженности клинико-лабораторной симптоматики, так и ее прогрессирование с развитием тяжелого фиброза печени вплоть до цирроза, требующего ОТП. ГБ IV типа наиболее часто заканчивается цирротической трансформацией печени и нарушением функции органа. Без соответствующего хирургического лечения такие дети умирают в возрасте до 5 лет. Типы VI и IX характеризуются более благоприятным течением, симптомы заболевания обычно купируются у взрослых. ГБ II типа характеризуется наиболее тяжелым течением. При поздней диагностике и несвоевременно начатой ферментозаместительной терапии пациенты умирают в возрасте примерно 2 лет.

ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ 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 — первый уровень (медицинские организации, оказывающие преимущественно первичную медико-санитарную, в том числе первичную специализированную, медицинскую помощь);

II — второй 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 — третий уровень (Федеральный – Научный центр здоровья детей. Медицинские организации, оказывающие специализированную медицинскую помощь, а также медицинские учреждения, оказывающие высокотехнологичную медицинскую помощь).

Задачи I уровня:

1. заподозрить заболевание по клиническим признакам (бледность кожных покровов, увеличение размеров живота, гепатомегалия, судороги, трудные пробуждения, 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 внимание родителями 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 больными (поликлинический прием или дневной стационар) с госпитализацией в специализированную клинику (круглосуточное отделение) в случае развития осложнений заболевания.

В табл. 4 приведен рекомендуемый план ведения детей с гликогеновой болезнью.

Таблица 4. План ведения пациента с гликогеновой болезнью.

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

Алгоритм диспансерного наблюдения пациентов с ГБ приведен на рис. 1.

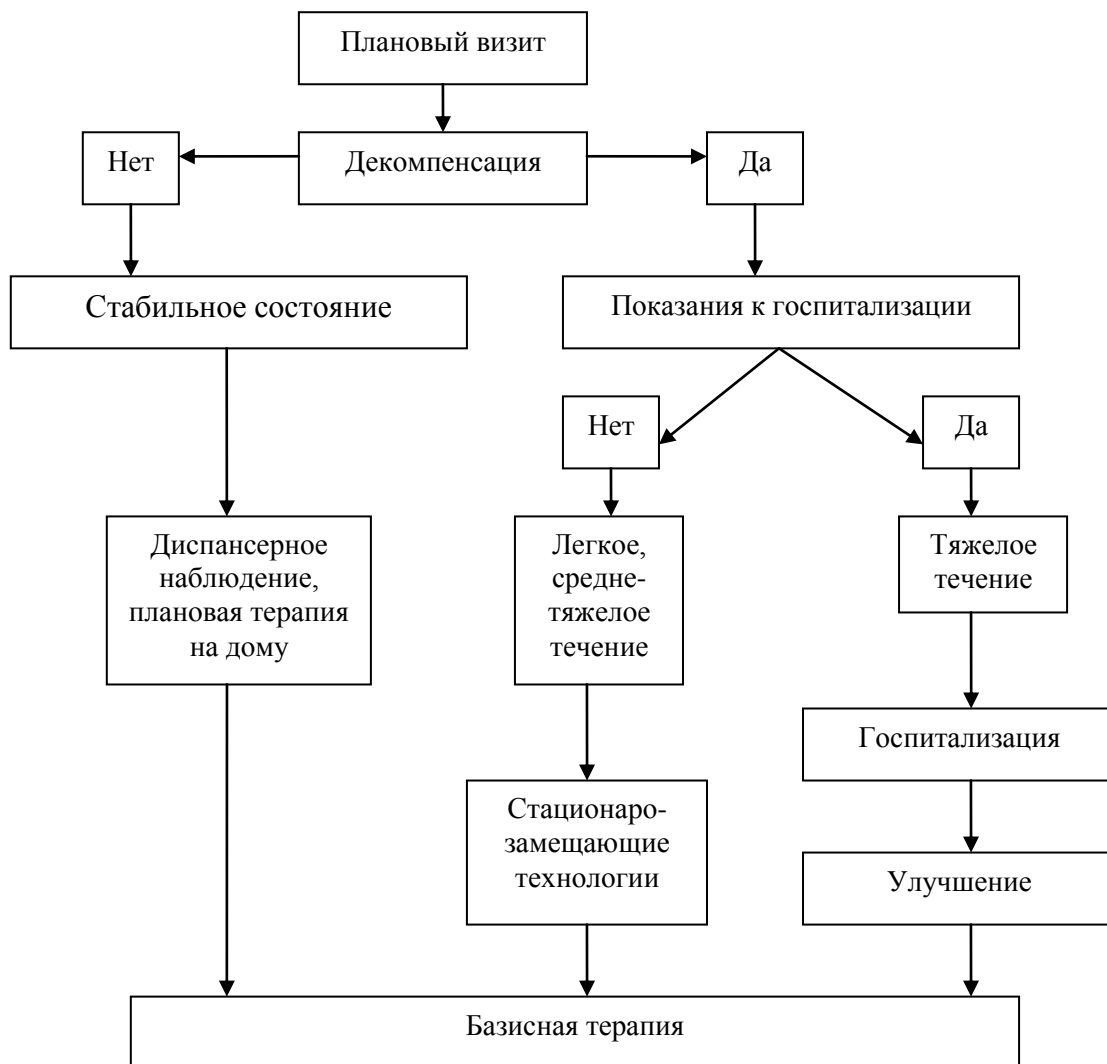


Рис. 1. Алгоритм диспансерного наблюдения пациента с гликогеновой болезнью.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Основные дифференциально-диагностические критерии различных типов гликогеновой болезни

Гликогеновая болезнь Ia, b типа

Категория	Особенности
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный
Молекулярная генетика	Вызвана мутациями в гене <i>G6PC</i> , ответственного за глюкозо-6-фосфатазу
Физическое и половое развитие	Низкорослость Задержка пубертата
Внешний вид	«Кукольное» лицо Выступающий и увеличенный в размерах живот
Кожа	Ксантомы Подагрические тофусы
Мышцы	Снижение мышечной массы, миопатия
Опорно-двигательный аппарат	Подагрический артрит
Дыхательная система	Легочная гипертензия
Сердечно-сосудистая система	Артериальная гипертензия
Пищеварительная система	Гепатомегалия Аденомы печени Гепатоцеллюлярные карциномы Хронический панкреатит Интермиттирующая диарея
Мочеполовая система	Нефромегалия Снижение клиренса креатинина Мочекаменная болезнь Фокально-сегментарный гломерулосклероз Почечная недостаточность
Кровотворная система	Экхимозы Нейтропения (агранулоцитоз) — только при Ib типе
Лабораторные аномалии	Дефицит глюкозо-6-фосфатазы — при Ia типе, дефицит микросомального транспортного белка T1 (транслоказы глюкозо-6-фосфатазы) — при Ib типе Гипогликемия Гиперлипидемия Гиперурикемия Лактатацидоз Протеинурия Гематурия Концентрации АЛТ и АСТ нормальные или повышены Метаболический ацидоз
Другие особенности	Часто диагностируется в возрасте 3–4 мес Ранняя диагностика и начало лечения позволяют избежать многих осложнений

Гликогеновая болезнь III типа

Категория	Особенности
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный
Молекулярная генетика	Вызвана мутациями в гене <i>AGL</i> , ответственным за амило-1, 6-глюкозидазу и 4- α -глюкантрансферазу
Физическое развитие	Низкорослость

Внешний вид	Выступающий и увеличенный в размерах живот «Кукольное» лицо Гипоплазия костей лицевого скелета Глубоко посаженные глаза Вдавленная переносица Широкий вздернутый кончик Дугообразные губы Тонкая красная кайма губ
Мышцы	Мышечная слабость Гипотрофия мышц нижних конечностей Миопатия Морфологически в мышцах выявляются вакуоли, содержащие PAS-позитивный гликоген
Сердечно-сосудистая система	Кардиомиопатия Гипертрофия желудочков по данным ЭКГ
Пищеварительная система	Гепатомегалия Фиброз/цирроз печени
Лабораторные аномалии	Дефицит амило-1, 6-глюкозидазы и/или 4-α-глюкантрансферазы Гипогликемия Гиперлипидемия Нормальный лактат крови Нормальная концентрация мочевого кислоты в крови Повышение уровней АЛТ, АСТ в крови Повышение уровня КФК в крови
Другие особенности	При типе IIIa поражаются печень и мышцы При типе IIIb поражается только печень Степень выраженности изменений в печени уменьшается с возрастом, исчезает в постпубертатном периоде. Однако известны случаи прогрессирования вплоть до цирроза Мышечная слабость усиливается с возрастом

Гликогеновая болезнь IV типа

Категория	Особенности
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный
Молекулярная генетика	Вызвана мутациями в гене <i>GBE1</i> , ответственном за амило-1, 4:1, 6-трансглюкозидазу
Физическое развитие	Задержка физического развития
Мышцы	Мышечная слабость Мышечная атрофия
Сердечно-сосудистая система	Возможна кардиомиопатия
Пищеварительная система	Гепатомегалия Цирроз Асцит Портальная гипертензия Морфологически — увеличенные гепатоциты с PAS-позитивными и резистентными к диастазе включениями Электронная микроскопия — фибриллярные скопления амилопектиноподобного материала Варикозно расширенные вены пищевода
Нервная система	Гипотония Снижение вплоть до отсутствия глубоких сухожильных рефлексов
Пренатальная манифестация	Низкая двигательная активность плода (при перинатальной или врожденной нервно-мышечной форме) Многоводие (при перинатальной или врожденной нервно-мышечной форме)
Лабораторные аномалии	Дефицит амило-1, 4:1, 6-трансглюкозидазы

	Морфологически — отложения в клетках тканей амилопектинподобного материала Нормальный уровень КФК
Другие особенности	Выраженная клиническая гетерогенность Классическая печеночная форма развивается в первые месяцы жизни, проявляется печеночной недостаточностью с циррозом печени и приводит к смерти детей к 5 годам Непрогрессирующая печеночная форма встречается реже Нервно-мышечные формы представлены как в возрасте до года, так и в младенческом, детском и взрослом возрасте Мутации в гене <i>GBE1</i> у взрослых вызывают полигликозановую болезнь

Гликогеновая болезнь VI типа

Категория	Особенности
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный
Молекулярная генетика	Вызвана мутациями в гене <i>PYGL</i> , ответственном за печеночную фосфорилазу
Развитие	Задержка роста у детей Нормальный рост у взрослых
Пищеварительная система	Гепатомегалия Повышение содержания гликогена в печени
Лабораторные аномалии	Дефицит печеночной фосфорилазы Гипогликемия различной степени выраженности Гиперлипидемия различной степени выраженности Уровень лактат в крови нормальный Уровень мочевой кислоты нормальный
Другие особенности	Дебют в раннем детстве Гепатомегалия уменьшается с возрастом и купируется в пубертатном периоде

Гликогеновая болезнь IXa1 и IXa2 типа

Категория	Особенности
Тип наследования	X-сцепленный рецессивный
Молекулярная генетика	Вызвана мутациями гена <i>PHKA2</i> , ответственного за α_2 -субъединицу печеночной киназы фосфорилазы
Физическое развитие	Задержка роста Нормальный рост у взрослых
Пищеварительная система	Гепатомегалия Морфологически гепатоциты увеличены в размерах из-за избыточного отложения гликогена
Нервная система	Легкая задержка моторного развития
Лабораторные аномалии	Дефицит печеночной киназы фосфорилазы (при IXa1 типе дефицит отмечается также в эритроцитах) Нормальная активность мышечной киназы фосфорилазы Гипогликемия различной степени выраженности Незначительное повышение содержания АЛТ, АСТ в крови Незначительное повышение уровня холестерина и триглицеридов в крови Кетозацидоз натошак
Другие особенности	Клиническая и биохимическая симптоматика купируется с возрастом

Гликогеновая болезнь IXb типа

Категория	Особенности
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный
Молекулярная генетика	Вызвана мутациями гена <i>PHKB</i> , ответственного за β -субъединицу киназы фосфорилазы
Физическое развитие	Низкорослость, дебютирующая в постнатальный период
Пищеварительная система	Гепатомегалия Диарея
Мышцы	Мышечная гипотония Легкая мышечная слабость

Лабораторные аномалии	Недостаточность киназы фосфоорилазы в печени и мышцах, сопровождающаяся отложением гликогена в клетках
-----------------------	--

Гликогеновая болезнь IX типа

Категория	Особенности
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный
Молекулярная генетика	Вызвана мутациями в гене <i>PHKG2</i> , ответственном за тестикулярную/печеночную γ -субъединицу киназы фосфоорилазы
Физическое развитие	Задержка роста в детстве Нормальный рост у взрослых
Пищеварительная система	Гепатомегалия Фиброз/цирроз Пролиферация желчных протоков Накопление гликогена в печени Спленомегалия при циррозе печени
Мышцы	Мышечная гипотония
Нервная система	Легкая задержка моторного развития
Лабораторные аномалии	Гипогликемия натощак Лактатацидоз Кетоацидоз натощак Повышение содержания АЛТ, АСТ в крови Повышение уровня триглицеридов в крови Снижение активности киназы фосфоорилазы в печени, умеренное снижение или нормальная активность киназы фосфоорилазы в скелетных мышцах
Другие особенности	Дебют в младенчестве или раннем детском возрасте Клиническая симптоматика и лабораторные изменения регрессируют с возрастом

Гликогеновая болезнь XI типа (синдром Фанкони–Бикеля)

Категория	Особенности
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный
Молекулярная генетика	Вызвана мутациями в гене <i>SLC2A2</i> , ответственном за транспортер глюкозы GLUT2
Физическое развитие	Дефицит веса Слабое развитие подкожной жировой клетчатки
Внешний вид	Увеличенный в размерах живот Тонкие конечности
Костная система	Остеомалиция
Пищеварительная система	Мальабсорбция Сниженный аппетит
Мочеполовая система	Тубулопатия
Нервная система	Задержка психомоторного развития
Лабораторные аномалии	Нормальная активность галактокиназы эритроцитов Нормальная активность галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы Аминоацидурия Глюкозурия Гиперфосфатурия Хронический ацидоз Гипоурикемия Гипокалиемия Гипофосфатемия Повышение уровня ЩФ в крови Цистиноз отсутствует
Другие особенности	Нарушение обмена галактозы

Гликогеновая болезнь XI типа (дефицит лактатдегидрогеназы A)

Категория	Особенности
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный
Молекулярная генетика	Вызвана мутациями в гене <i>LDHA</i> , ответственном за лактатдегидрогеназу A
Кожа	Эритематозно-сквамозное поражение кожи
Мышцы	Мышечные спазмы

	Миалгии Непереносимость физических нагрузок Ригидность мышц Рабдомиолиз Гипертонус во время беременности
Лабораторные аномалии	Повышение содержания КФК, лактата, пирувата в крови Миоглобинурия
Мочеполовая система	Почечная недостаточность
Другие особенности	Дебют в детском возрасте Симптомы возникают при чрезмерных физических перегрузках

Гликогеновая болезнь XII типа

Категория	Особенности
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный
Молекулярная генетика	Вызвана мутациями в гене <i>ALDOA</i> , ответственном за альдозу эритроцитов
Физическое развитие	Задержка роста и пубертата
Внешний вид	Птоз Эпикант Короткая шея Низкая линия роста волос на голове сзади Желтуха
Мышцы	Миопатический синдром
Пищеварительная система	Гепатомегалия Спленомегалия При морфологическом исследовании — отложение гликогена в печени
Нервная система	Врожденное слабоумие
Лабораторные аномалии	Дефицит альдозы эритроцитов Гемолитическая анемия

Гликогеновая болезнь 0 типа, печеночная форма

Категория	Особенности
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный
Молекулярная генетика	Вызвана мутациями в гене <i>GYS2</i> , ответственном за печеночную гликогенсинтазу
Нервная система	Судороги
Лабораторные аномалии	Дефицит печеночной гликогенсинтазы Гипогликемия натощак Гиперкетонемия натощак Гипергликемия и гиперлактатемия после еды

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Visser G., Rake J.P., Labrune P., Leonard J.V., Moses S., Ullrich K., Wendel U., Smit G.P. 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: S120-123.
2. Rake J.P., Visser G., Labrune P., Leonard J.V., Ullrich K., Smit G.P. 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: S112-119.
3. Kishnani P.S., Austin S.L., Arn P., Bali D.S., Boney A., Case L.E., Chung W.K., Desai D.M., El-Gharbawy A., Haller R., Smit G.P., Smith A.D., Hobson-Webb L.D., Wechsler S.B., Weinstein D.A., Watson M.S. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. Genet. Med. 2010; 12(7): 446-463.
4. Kishnani P.S., Austin S.L., Abdenur J.E., Arn P., Bali D.S., Boney A., Chung W.K., Dagli A.I., Dale D., Koeberl D., Somers M.J., Wechsler S.B., Weinstein D.A., Wolfsdorf

- J.I., Watson M.S. 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.
5. Shen J.J., Chen Y.T. Molecular characterization of glycogen storage disease type III. *Curr. Mol. Med.* 2002; 2(2): 167-175.
 6. Burda P., Hochuli M. Hepatic glycogen storage disorders: what have we learned in recent years? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2015; 18(4): 415-421.
 7. Melis D., Cozzolino M., Minopoli G., Balivo F., Parini R., Rigoldi M., Paci S., Dionisi-Vici C., Burlina A., Andria G., Parenti G. Progression of renal damage in glycogen storage disease type I is associated to hyperlipidemia: a multicenter prospective Italian study. *J. Pediatr.* 2015; 166(4): 1079-1082.
 8. Li X.H., Gong Q.M., Ling Y., Huang C., Yu D.M., Gu L.L., Liao X.W., Zhang D.H., Hu X.Q., Han Y., Kong X.F., Zhang X.X. Inherent lipid metabolic dysfunction in glycogen storage disease IIIa. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014; 455(1-2): 90-97.
 9. Roscher A., Patel J., Hewson S., Nagy L., Feigenbaum A., Kronick J., Raiman J., Schulze A., Siriwardena K., Mercimek-Mahmutoglu S. 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.
 10. Brooks E.D., Koeberl D.D. Large animal models and new therapies for glycogen storage disease. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2015; 38(3): 505-509.
 11. Boers S.J., Visser G., Smit P.G., Fuchs S.A. Liver transplantation in glycogen storage disease type I. *Orphanet J. Rare Dis.* 2014; 9: 47.
 12. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. М.: ООО «Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат». 2005. 364 с.
 13. Уварова Е.В. Течение гликогеновой болезни печени у детей в условиях комплексной терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 28 с.
 14. Дедов И.И., Петеркова В.А. Руководство по детской эндокринологии. М.: Универсум Паблишинг, 2006. 600 с.
 15. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Часть 2. Основы патохимии. (Уч. пособие для студентов медицинских ВУЗов). С.-Пб.: ЭЛБИ, 2000. 688 с.
 16. Клиническая диетология детского возраста: Руководство для врача. Под ред. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. 608 с.
 17. Цыгин А.Н. Сочетанные заболевания печени и почек у детей. *Клиническая нефрология.* 2009. 3: С. 47–51.
 18. Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13(18): 2541–2553.
 19. Moses S.W., Parvari R. The variable presentations of glycogen storage disease type IV: a review of clinical, enzymatic and molecular studies. *Curr. Mol. Med.* 2002; 2: 177–188.
 20. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Сурков А.Н., Потапов А.С., Баканов М.И., Полякова С.И., Гундобина О.С., Лозоватор А.Л. Гликогеновая болезнь у детей: учебное пособие (Болезни детского возраста от А до Я) М.: ПедиатрЪ: Союз педиатров России, 2012. 128 с.