

А.Н. Сурков

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Гликогеновая болезнь у детей: современные представления (часть I)

Контактная информация:

Сурков Андрей Николаевич, кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог отделения восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 3, тел.: (499) 134-02-76, e-mail: surkov@nczd.ru

Статья поступила: 16.01.2012 г., принята к печати: 12.04.2012 г.

Гликогеновая болезнь относится к наследственной патологии углеводного обмена, причиной которой являются мутации различных генов, кодирующих ферменты, ответственные за синтез и распад гликогена. Вследствие энзимных дефектов происходит избыточное отложение гликогена в клетках различных тканей, главным образом в печени и мышцах. Несмотря на то, что симптомокомплекс гликогеновой болезни достаточно специфичен, в настоящее время продолжает сохраняться ее гиподиагностика, что в большой степени связано с недостаточной осведомленностью врачей относительно данной патологии. В статье представлены современные данные по этиологии, классификации, клинической картине, лабораторно-инструментальным и морфологическим признакам гликогеновой болезни у детей, а также сведения о методах лечения и специфике ведения таких пациентов.

Ключевые слова: гликогеновая болезнь, патогенез, клиническая картина, диагностика, лечение, дети.

К одной из важных проблем педиатрии относится диагностика и лечение наследственных болезней. Среди них особое место занимают наследственные болезни обмена, к которым в настоящее время относят около 500 нозологических форм, в частности гликогеновую болезнь.

Гликогеновая болезнь (ГБ, син.: гликогенозы, болезни накопления гликогена, МКБ10 — E 74.0) — общее название группы наследственных заболеваний, связанных с нарушением углеводного обмена, а именно с метаболизмом гликогена. Гликоген — крупный полимер глюкозы, один из часто встречающихся видов параплазматических включений (рис. 1). Он может находиться в форме мелких или крупных гранул в цитоплазме многих клеток, в частности в гепатоцитах. Гликоген образует электронно-плотные гранулы неправильной формы (β -частицы) диаметром 20–40 нм, которые объединяются в α -частицы, чей диаметр достигает 200 нм. Частицы нередко собираются в розеткообразные структуры диаметром 0,2–0,4 нм [1, 2].

В норме гликоген непрерывно подвергается обменным реакциям. В его синтезе и распаде участвует множество ферментов. Регуляция действия каждого из них осуществляется с помощью сложнейших механизмов, включающих другие ферменты, гормоны, белковые ингибиторы и активаторы энзимов, а также ионы различных металлов. Нарушения в любом из звеньев этих механизмов, которые вызваны мутациями структурных или регуляторных генов, ответственных за синтез или регуляцию активности ферментов, приводят к аномальному повышению или снижению содержания гликогена, а иногда к изменениям его структуры (рис. 2) [3].

По различным оценкам, уровень общей заболеваемости гликогенозами составляет 1 случай на 20 000–43 000 живых новорожденных детей [4]. В зависимости от типа ферментативного дефекта, а также от преимущественного поражения того или иного органа/ткани в настоящее время выделяют до 15 типов заболевания. Однако следует иметь в виду, что начиная с 1990-х гг.

A.N. Surkov

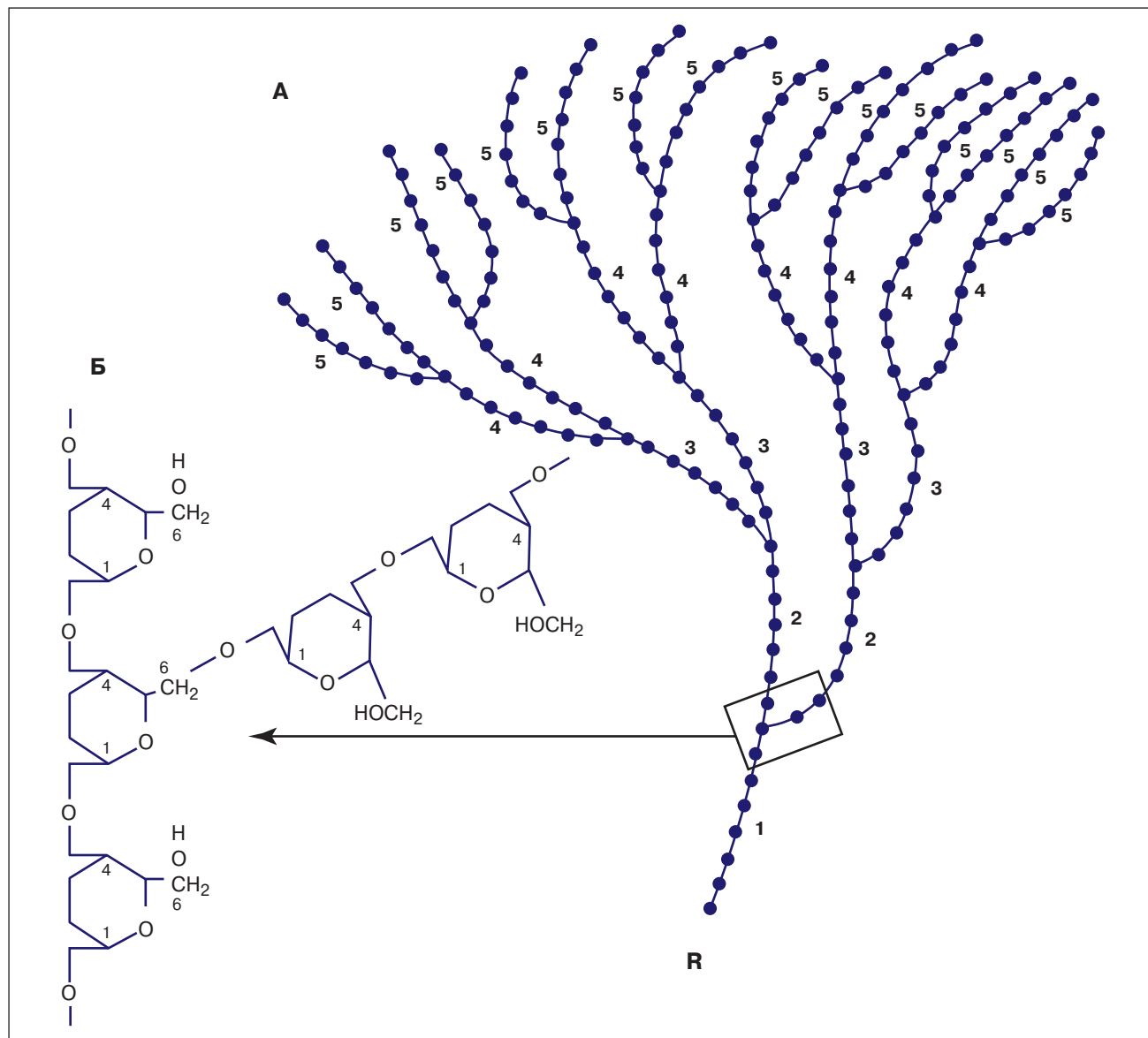
FSFI «Scientific Centre of Children Health» RAMS, Moscow

Glycogenesis in children: modern aspects (part I)

Glycogenesis is a hereditary carbohydrate metabolism disease, which is caused by mutations in various genes, coding enzymes needed for glycogen synthesis and decay. Due to enzymes defects redundant glycogen deposits in cells of different tissues, mainly in liver and muscles. Despite the high specificity of glycogenesis symptoms, this condition is still underdiagnosed nowadays because of low awareness of physicians. The article includes modern aspects on etiology, classification, clinical presentation, laboratory and instrumental symptoms and histopathology signs of glycogenesis in children and also the data about treatment and management of such patients.

Key words: glycogenesis, pathogenesis, clinical presentation, diagnostics, treatment, children.

Рис. 1. Структура молекулы гликогена [2]



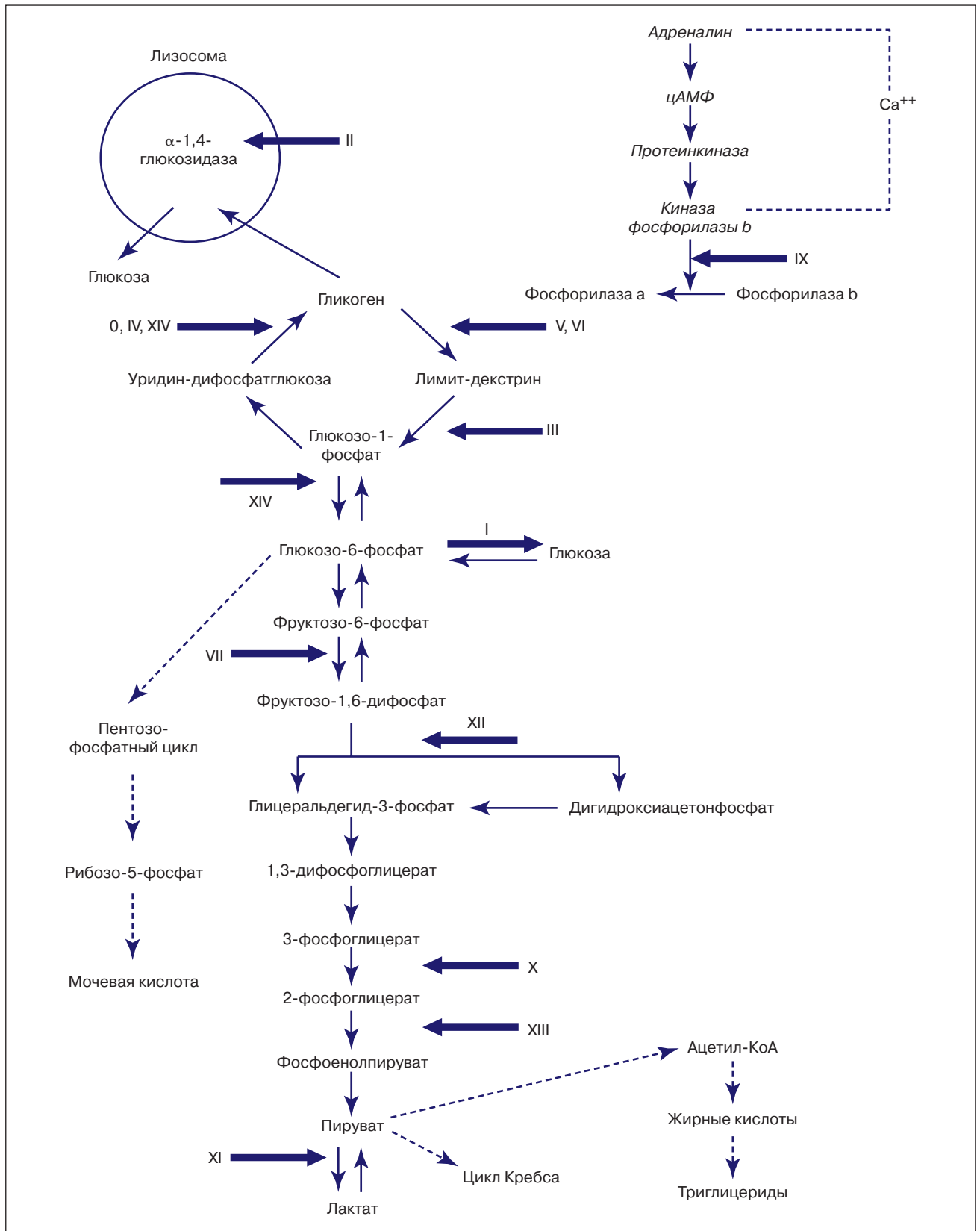
Примечание. А — структура молекулы; Б — увеличенное изображение структуры в окрестности точки ветвления; R — первый остаток глюкозы. Цифрами обозначены участки, образующиеся на эквивалентных стадиях роста макромолекулы.

от номерной классификации стали отказываться из-за отсутствия единого мнения в отношении типов, расположенных в нумерации после позиции VI. Нарушение расщепления гликогена может поражать в первую очередь печень и/или мышцы, поэтому в настоящее время доминирует патогенетическое деление гликогенозов на печеночные, мышечные и смешанные формы [5]. Если при гликогенозе Ia типа поражаются печень, почки и кишечник, то при типе Ib также отмечается поражение клеток белого роста крови в виде нейтропении и функциональных дефектов полиморфноядерных нейтрофилов и моноцитов, а к клиническим проявлениям относится выраженная гепатомегалия, плохая прибавка в весе, гипогликемия, гиперлактатемия, гиперурикемия и гиперлипидемия. Тип II является врожденной лизосомальной болезнью накопления, при которой поражается множество органов, но особенно мышцы. При

типе IIIa органами-мишенями являются как печень, так и мышцы, а при типе IIIb только печень, причем симптомы ее поражения обычно разрешаются с возрастом. Гликогеноз IV типа обычно проявляется на первом году жизни в виде гепатомегалии и задержки роста, характеризуется прогрессирующим течением и приводит к циррозу печени. При типах V и VII поражаются только мышцы. Типы VI и IX представляют собой гетерогенную группу болезней, вызванных дефицитом печеночной фосфофорилазы и недостаточностью фосфокиназной системы. При данных заболеваниях обычно не выявляется ни гиперурикемия, ни гиперлактатемия. Тип XI характеризуется печеночным гликогенозом и почечным синдромом Фанкони [4].

За последние десятилетия был накоплен определенный опыт в плане клинической, биохимической, ультразвуковой и морфологической диагностики гликогеновой

Рис. 2. Метаболизм гликогена



Примечание. Жирными стрелками отмечены блокированные реакции при гликогенозах различных типов.

болезни у детей [6–13]. Разработан алгоритм биохимического обследования детей с подозрением на гликогеноз. Он включает определение гликемического профиля, кон-

центрации лактата до и после нагрузки глюкозой, пробы с адреналином, глюкагоном, галактозой; исследование уровней мочевой кислоты, триглицеридов, холестерина

в сыворотке крови, выявление гиперэкскреции олигосахаридов с мочой, пункционную биопсию печени с морфологическим исследованием и определением количества и структуры гликогена в ткани органа [14]. Однако, несмотря на высокую информативность, комплексное применение перечисленных методов диагностики гликогеновой болезни в клинической практике весьма затруднительно по причине сложности их выполнения и субъективности интерпретации результатов, а также из-за необходимости соответствующего технического обеспечения и специальной профессиональной подготовки персонала. Кроме того, проведение диагностических нагрузочных проб с углеводами и гормонами оказывает дополнительное негативное действие на состояние пациента, т.к. может сопровождаться агликемией, выраженным лактацидозом и метаболическим ацидозом. Часто детям с тяжелым течением гликогеновой болезни ввиду абсолютных противопоказаний невозможно выполнить биопсию печени. Поэтому на практике врачи ориентируются на данные клинической картины, результаты рутинных лабораторных тестов. До настоящего времени остается малодоступной молекулярно-генетическая диагностика, хотя картирование патологических генов позволяет обеспечить точную диагностику и своевременно назначить адекватную терапию. Таким образом, выявление ГБ в педиатрической практике часто вызывает затруднения. Как правило, патология диагностируется поздно, что значительно ухудшает прогноз заболевания. Нередко больные гликогенозом длительное время наблюдаются с ошибочными диагнозами, такими как фетальный гепатит, внутриутробные инфекции, болезни Гоше, Нимана-Пика, Вольмана, Кароли, мукополисахаридоз, галактоземия, гистиоцитоз X, врожденный лейкоз, фиброхолангиоцитоз, опухоли печени, судорожный синдром, рахит, синдром мальабсорбции и др. [7].

В публикации представлены современные сведения о классификации, этиологии, патогенезе, клинической картине, характере лабораторно-инструментальных и морфологических изменений при гликогеновой болезни у детей. Кроме того, освещены вопросы, касающиеся лечения и диспансерного наблюдения таких пациентов. Ввиду многообразия клинических форм гликогенозов основное внимание уделено тем типам патологии, которые протекают с преимущественным поражением печени.

Классификация гликогеновой болезни

Общепринятая номенклатура гликогенозов пока не разработана. В настоящее время принято использовать классификацию, предложенную G. Cori в 1954 г. и построенную по хронологическому принципу: типы гликогеновой болезни обозначаются римскими цифрами и располагаются в порядке открытия синдромов и соответствующих ферментных дефектов [15]. Сейчас принято выделять до 15 различных типов гликогеновой болезни. При этом классификация продолжает пересматриваться, что вызывает сложности при проведении дифференциальной диагностики между разными типами заболевания. Например, сейчас отсутствует деление на подтипы VIa и VIb, существовавшее ранее. Также исключен из номенклатуры VIII тип гликогеноза. При этом значительно

расширена классификация типа IX, в структуре которого выделено 5 подтипов (a1, a2, b, c, d). В классификацию добавлены новые типы — XIV, XV. Ранее индекс X был присвоен заболеванию, связанному с дефицитом циклической 3,5-АМФ-зависимой киназы (описан у единственной больной), однако впоследствии эта форма патологии была отнесена к типу VI. Сейчас к подтипу X относят заболевание, вызванное недостаточностью мышечной фосфоглицератмутаза-2 [16].

Хотя дефицит гликогенсинтазы не приводит к избыточному накоплению гликогена в печени, а, наоборот, — к его крайне низкому содержанию, эта форма патологии часто классифицируется как гликогеноз типа 0, поскольку она также является дефектом метаболизма гликогена и вызывает изменения, сходные с другими формами гликогеновой болезни.

Важно отметить, что у одного пациента возможно сочетание нескольких ферментных дефектов, и в таких случаях принято говорить о неидентифицированных типах гликогеновой болезни [3].

Основываясь на данных литературы за период 1990–2010 гг., можно предложить следующую классификацию гликогеновой болезни, учитывающую типы и эпонимы, ферментные дефекты, важнейшие клинико-лабораторные характеристики, течение и прогноз этой патологии (табл.).

ХАРАКТЕРИСТИКА ТИПОВ ГЛИКОГЕНОВОЙ БОЛЕЗНИ

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 числом наблюдений [17–19]. Клинические симптомы всех подтипов гликогеновой болезни 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 (болезнь фон Гирке, гепаторенальный гликогеноз, гепатонефромегалый гликогеноз, дефицит глюкозо-6-фосфатазы).

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.

История вопроса

В 1922 г. L. K. Parnas и R. Wagner описали ребенка с гепатомегалией и специфическими нарушениями углеводного обмена: гипогликемией и ацетонурией, отсутствием гипергликемического эффекта после введения адреналина [20]. В 1929 г. E. von Gierke опубликовал клинические и патологоанатомические результаты исследования детей с гепато- и нефромегалией, с повышенным содержанием гликогена в печени и почках [21]. Для определения заболевания с избыточным отложением гликогена в тканях E. von Gierke ввел термин «гликогеноз».

Таблица. 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, лактат-ацидоз, гиперурикемия, подагра, аденомы печени, гепатоцеллюлярные карциномы, нефромегалия, нефролитиаз/нефрокальциноз, фокально-сегментарный гломерулосклероз, почечная недостаточность, Крона-подобные воспалительные болезни кишечника
Ib	Транслоказа глюкозо-6-фосфатазы (микросомальный транс-портный белок T1)	То же	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	Аналогичны при типе Ia + нейтропения
Ic	Микросомальный транспортный белок T2	То же	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	Аналогичны при типе Ia
II, болезнь Помпе	α -1,4-глюкозидаза (кислая мальтаза)	Нормальная структура, повышенное содержание гликоген накапливается в лизосомах	+	+	-	\pm	-	+	-	-	+	+	Мышечная слабость, сердечная недостаточность, смерть в возрасте ок. 2 лет (младенческий вариант)
III, болезни Хори, Форбса (IIIa, b, c, d)	Амило-1,6-глюкозидаза и/или 4- α -D-глюканотрансфераза (гликоген-ветвящий фермент)	Короткие боковые цепи, повышенное содержание	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Миопатия, фиброз или цирроз печени, либо улучшение состояния с уменьшением симптоматики
IV, болезнь Андерсена	Амило-1,4:1,6-глюкантрансфераза (гликоген-ветвящий фермент)	Удлиненные боковые цепи, нормальное содержание	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	Отставание в развитии, цирроз, смерть в возрасте ок. 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

Таблица. Продолжение

Тип гликогеновой болезни, эпоним	Дефицитный фермент	Структура и особенности накопления гликогена	Ткани или клетки, в которых выявляется энзимный дефект						Лабораторные изменения			Другие симптомы, течение, прогноз	
			Печень	Мышцы	Эритроциты	Лейкоциты	Фибробласты	Гипогликемия	Гиперлипидемия				
IXa1	α2-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 киназы фосфорилазы		-	+	?	?	?	?	?	?	?	?	Мышечная гипотония, мышечная атрофия, боли в мышцах при физической нагрузке
X	Мышечная фосфоглицератмугаза-2		-	+	?	?	?	?	?	-	-	-	При выраженных физических нагрузках мышечные спазмы, миалгии, рабдомиолиз
XI, синдром Фанкони-Бикеля	Транспортер глюкозы (GLUT2)		+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	Задержка психомоторного развития, тулопатия, мальабсорбция
XI	Лактатдегидрогеназа A		-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	Рабдомиолиз, почечная недостаточность
XII	Альдолаза A		?	+	?	?	?	?	?	?	?	?	Непереносимость физических нагрузок, судороги
XIII	Енолаза 3		?	+	?	?	?	?	?	?	?	?	Непереносимость физических нагрузок, судороги, усиление выраженности миалгий с возрастом
XIV	Фосфоглюкомугаза-1		-	+	?	?	?	?	?	?	?	?	Мышечные спазмы, непереносимость физических нагрузок, рабдомиолиз, слабость мышц тазового дна
XV	Гликогенин		-	+	?	?	?	?	?	?	?	?	Мышечная слабость, нарушение ритма сердца
O	Печеночная и мышечная гликогенсинтаза	Нормальная структура, пониженное содержание	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	Мышечные спазмы, непереносимость физических нагрузок, гипертрофическая кардиомиопатия, нарушение ритма сердца вплоть до остановки

Примечание. ? — нет данных.

Этиология

Причиной возникновения гликогеновой болезни Ia типа являются мутации гена G6PC, кодирующего глюкозо-6-фосфатазу, что приводит к ее недостаточности в печени, почках, слизистой оболочке кишечника [4, 17], а также, по некоторым данным, в островках β -клеток поджелудочной железы и желчного пузыря [22].

Генетика

Генный локус гликогеновой болезни Ia типа соответствует 17q21.31. Он содержит 5 экзонов и занимает около 12,5 kb геномной ДНК [23–26].

Эпидемиология

Гликогеноз типа Ia встречается примерно у 80% пациентов среди всех больных гликогенозом I типа [4]. Частота встречаемости гликогеновой болезни Ia типа в общей популяции составляет 1 к 100 000–300 000 [23]. Но, например, среди евреев-ашкенази заболеваемость возрастает до 1:20 000, что в 5 раз выше, чем среди лиц кавказской национальности в целом [27].

Патогенез

Фермент глюкозо-6-фосфатаза катализирует конечную реакцию как глюконеогенеза, так и гидролиза гликогена, расщепляя 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 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 низкие уровни инсулина. Снижающееся соотношение инсулин/глюкагон стимулирует липолиз и увеличение концентрации 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 дикарбонной ацидурией. Если скорость синтеза аполипопротеинов и образования липопротеинов очень низкой плотности и липопротеинов низкой плотности отстает от ускоренного синтеза липидов, в гепатоцитах образуются капли жира, обуславливая 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 вследствие истощения внутривнутрипеченочного фосфата и ускоренной деградации адеиновых нуклеотидов [5, 25].

Почечные поражения при ГБ I типа проявляются развитием фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС); очень редко — вторичным амилоидозом AA-типа с отложением амилоида в печени и почках; тубулярными нарушениями проксимального типа, напоминающими синдром Фанкони; нефролитолизом и нефрокальцинозом. При гликогенозе I типа длительное время наблюдается гиперфльтрация с показателями клиренса креатинина ≥ 200 мл/мин на $1,73$ м². Гиперфльтрация ведет к «перегрузке» нефронов, согласно теории Бреннера, с последующим склерозированием гломерул и интерстиции. Механизмы формирования ФСГС при гликогеновой болезни I типа окончательно не ясны. Гиперфльтрация и характер питания не могут быть причиной фокально-сегментарного гломерулосклероза т.к. в рационе преобладают углеводы. Не исключено, что развитие ФСГС 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 гликогенозе 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 гликогеновой болезни I типа не ясен. Возможно, к нему имеют отношение хронический ацидоз и урикемия, либо энзиматические дефекты в печени с возможной аналогией гипероксалурии типа I [28, 29].

Клиническая картина

Клинический фенотип гетерогенен, различают две клинические формы гликогеновой болезни I типа.

При первой форме течение заболевания острое. Возраст начала болезни — неонатальный период, чаще первый год жизни (3–4 мес). Начинается заболевание с проявлений гипогликемии и лактат-ацидоза, вскоре появляется выраженная гепатомегалия и/или гипогликемические судороги. Гепатомегалия обусловлена как накоплением гликогена (не только в цитоплазме, но и в ядрах клеток), так и накоплением липидов (стеатоз печени). Почки также увеличены и содержат депозиты гликогена в канальцевом эпителии, но селезенка остается нормальных размеров. Для болезни характерны большой, выступающий живот, отставание в росте, гипотрофия, перераспределение подкожной жировой клетчатки с локальными отложениями преимущественно на щеках, груди, ягодицах, бедрах, «кукольное» лицо (рис. 3а, 3б) [3, 7, 10]. 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 лактат-ацидозом, возникает при малейшем голодании. При отсутствии своевременной верификации диагноза и должного лечения гипогликемия может привести к смерти больного в возрасте от одного года до 3 лет. Метаболический ацидоз ухудшает состояние больного и приводит к декомпен-

сации с развитием респираторного дистресс-синдрома при заболеваниях верхних дыхательных путей [4, 18, 22, 30].

При второй клинической форме, если больной переживает острые метаболические кризы младенческого возраста, заболевание приобретает хроническое течение. Прогрессируют нарушение функции почек, подагрический артрит, отставание роста, задержка полового созревания. Патология почек клинически проявляется возникновением микроальбуминурии с трансформацией ее в нарастающую протеинурию и параллельным снижением скорости клубочковой фильтрации вплоть до формирования хронической почечной недостаточности, требующей гемодиализа и/или трансплантации почек [4, 22, 28]. Развитию этих изменений способствует плохой контроль гликемии и других метаболических нарушений. Поражения почек различной степени наблюдаются почти у 70% пациентов с ГБ I типа в возрасте старше 20 лет [28, 29]. 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 при недостаточном метаболическом контроле. Нормализация уровня глюкозы довольно быстро приводит к ликвидации признаков дисфункции проксимальных канальцев, что подтверждает вторичный характер почечных нарушений. Нефролитиаз и нефрокальциноз чаще наблюдаются в старшем возрасте. Проявлениями этих состояний могут быть почечные колики с отхождением конкрементов, обструкция, гематурия, инфекция мочевыводящих путей [28, 29].

На фоне гиперлипидемии может развиваться хронический панкреатит [31, 32]. Также характерны носовые кровотечения, остеопения, остеопороз, склонность к переломам, гепатомегалия с печеночной недостаточностью, аденоматоз печени, который имеет склонность к злокачественному перерождению (гепатома, гепатоцеллюлярная карцинома). Печеночные аденомы относятся к хорошо известным осложнениям гликогеновой болезни I типа [33–36]. Развитие аденом печени при ГБ возможно в любом возрасте [28], однако обычно они развиваются между вторым и третьим десятком жизни с частотой от 16 до 75%, которая не зависит от пола пациентов [18]. Они могут быть единичными и множественными, нередко перерождаются в злокачественные. Период малигнизации опухоли может занимать до 28 лет [37, 38]. В постпубертатный период на первый план выступает гиперурикемия с ее клиническими осложнениями. У некоторых больных развивается легочная гипертензия, прогрессирующая в хроническую сердечную недостаточность и приводящая к смерти в юношеском возрасте [39, 40].

Поражение головного мозга, возникающее, скорее всего, вследствие повторных тяжелых гипогликемических атак, также может выявляться у пациентов с глико-

Рис. 3 А, Б. Внешний вид пациентки 4 лет с гликогеновой болезнью Ia типа (собственное наблюдение). Пунктирными линиями обозначены реберные дуги и нижняя граница печени. «Кукольное» лицо, большой, выступающий живот, выраженная гепатомегалия



генозом I типа [39]. Иногда у детей с гликогенозом I типа выявляются изменения при исследовании параметров высшей нервной деятельности и вызванных слуховых потенциалов. Согласно данным научных исследований, упомянутые нарушения в значительной степени коррелируют с частотой госпитализаций по поводу гипогликемических атак. При этом появление изменений на электроэнцефалограмме в 100% случаев совпадает с несоблюдением пациентом диеты.

Поражение мышц при гликогеновой болезни Ia типа (так называемая метаболическая миопатия) протекает с формированием миопатического синдрома и нарушением функции мышц. Проявления болезни характеризуются наличием выраженной мышечной гипотонии с последующим нарастанием слабости и атрофии мышц проксимальных отделов рук и ног (амиотрофический симптомокомплекс) [41].

Данные лабораторных методов

В плазме натощак отмечается снижение рН (до 7,34 и ниже), гипогликемия (0,6–3,0 ммоль/л), повышение уровня лактата (3,0–10,0 ммоль/л), повышение содержания триглицеридов («хилезная» сыворотка), общего холестерина, а также липопротеинов очень низкой плотности, липопротеинов низкой плотности, аполипопротеинов В, С и Е. Также выявляется гиперурикемия, повышение сывороточных концентраций аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы [22].

В моче отмечается повышение лактата, 2-оксоглутаровой кислоты, дикарбоновых кислот (С6–С10), β_2 -микроглобулина, снижение мочевой кислоты.

При гистохимическом исследовании ткани печени, полученной при биопсии, удается выявить сниженную активность глюкозо-6-фосфатазы как в разрушенных, так

Рис. 4. Эхограммы печени пациентки 3,5 лет с гликогеновой болезнью Ia типа (собственное наблюдение). А — гепатомегалия, диффузная эхо неоднородность и гиперэхогенность паренхимы печени
Б — край печени ровный, угол висцерального края тупой

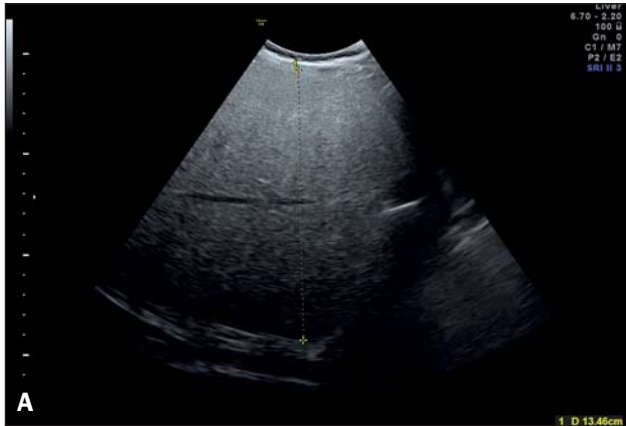


Рис. 5. Эхограмма почки пациентки 3,5 лет с гликогеновой болезнью Ia типа (собственное наблюдение). Нефромегалия, корковый слой значительно повышенной эхогенности



и в интактных микросомах при использовании глюкозо-6-фосфата или пиррофосфата в качестве субстратов [22]. При исследовании биоптатов мышц выявляют накопление гликогена и отсутствие глюкозо-6-фосфатазы [41].

В норме у здоровых людей при введении глюкагона, адреналина или при употреблении в пищу продуктов, содержащих углеводы, наблюдается резкое увеличение концентрации глюкозы в крови, при этом содержание лактата в крови не меняется. У пациентов с гликогеновой болезнью после нагрузок глюкозой отмечается снижение концентрации лактата в крови. При этом 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. Таким образом, одновременное определение уровней лактата и глюкозы в крови на фоне указанных тестов позволяет проводить дифференциальную диагностику различных видов нарушения углеводного обмена [6].

Указанные тесты должны проводиться с осторожностью и только при условии удовлетворительного состояния больного.

Данные инструментальных методов

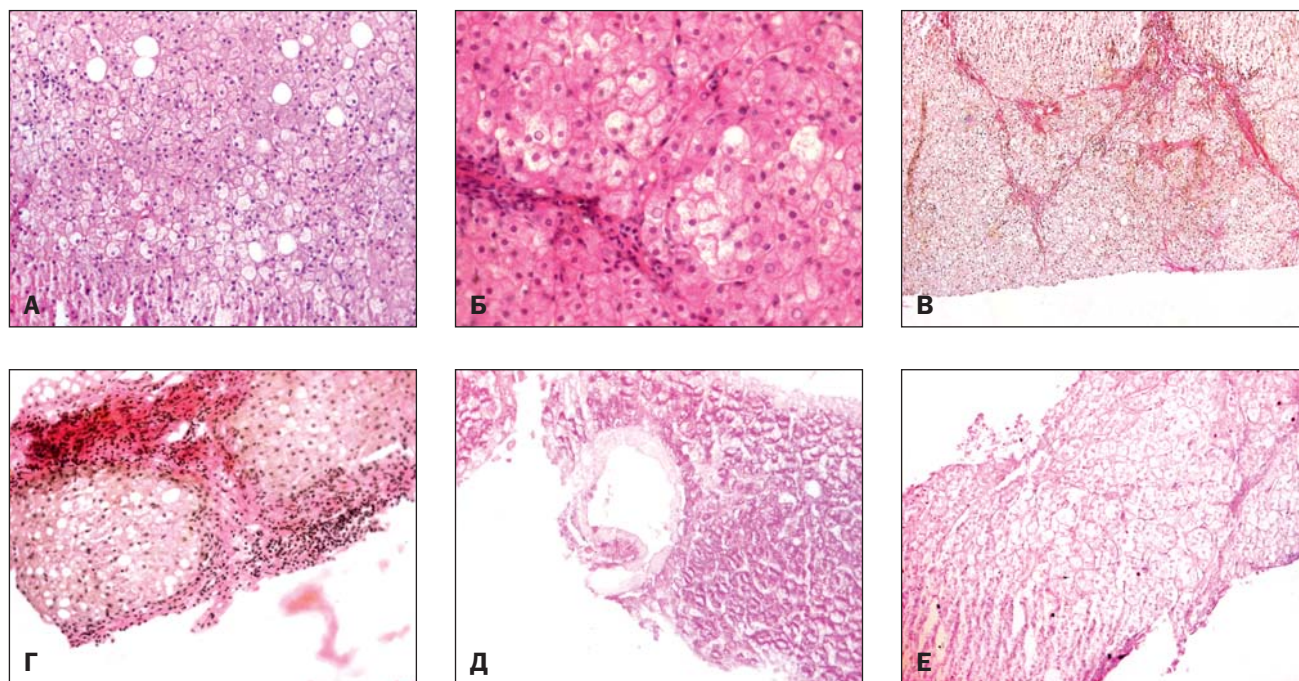
При ультразвуковом исследовании у всех больных отмечается значительное увеличение обеих долей печени, особенно левой. Паренхима печени гиперэхогенна, структура ее характеризуется диффузной неоднородностью за счет множественных мелких гиперэхогенных эхосигналов с равномерным распределением по всему объему паренхимы. Отмечается также ослабление прохождения ультразвука в виде снижения четкости изображения дистальных участков паренхимы от 1/4 до 1/2 по глубине органа (рис. 4а, 4б). Эта особенность эхографической картины обычно наиболее выражена при I типе гликогеновой болезни по сравнению с III, VI, IX типами. Одновременно отмечается 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: гипоэхогенные с гиперэхогенным ободком или гиперэхогенные с анэхогенным ободком. Иногда отмечается небольшое увеличение размеров селезенки без изменений ее паренхимы и сосудистого рисунка.

Определяются anomalies 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 ее коркового слоя (рис. 5). Собирающая система почек без особенностей [8, 42].

Патолого-морфологические изменения

Макроскопически печень увеличена в 3–4 раза, с напряженной гладкой капсулой и плотным закругленным

Рис. 6. Гистопатологические изменения печени при I типе гликогеновой болезни у детей (собственные наблюдения).
 А — баллонная дистрофия гепатоцитов, очаговое скопление лимфоцитов и единичных эозинофильных лейкоцитов в синусоидальных пространствах. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200.
 Б — баллонная дистрофия гепатоцитов, вакуолизация ядер гепатоцитов, пролиферация желчных капилляров. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400.
 В — порто-портальные септы и многочисленные короткие септы, слепо заканчивающиеся в дольке, гепатоциты вида «растительных клеток». Окраска по методу Ван-Гизона, ув. 100.
 Г — цирроз печени («ложная» печеночная долька). Окраска по методу Ван-Гизона, ув. 200.
 Д — Шифф-позитивный материал в цитоплазме гепатоцитов. Окраска Шифф-реактивом, ув. 400.
 Е — вымывание Шифф-позитивного материала при контроле с амилазой, ув. 200



краем. На разрезе ткань печени плотная, местами хрупкая, светло-красного цвета с желтым оттенком, слегка пестрая, с подчеркнутым рисунком долек, дает резко положительную водно-йодную пробу [43, 44]. Содержание гликогена при гистохимическом исследовании 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 (рис. 6а–6е) [10, 45–48].

Почки увеличены в размерах, с бледно-розовой гладкой поверхностью, на разрезе ткань почек плотная, светло-красного цвета с желтым оттенком и смазанным рисунком, определяется широкая корковая зона [43]. Вес почки превышает норму примерно в 2 раза [48].

Молекулярно-генетическая диагностика

В последние годы разработана молекулярно-генетическая диагностика заболевания. Выявлено 5 частых мутаций гена G6PC: Q374X, R83C, D83V, G188R и 158Cdel. Возможно проведение полного секвенирования гена [49].

Пренатальная диагностика

Возможна путем исследования биоптата печени плода (на сроке 18–22 нед) методами энзимодиагностики и методами ДНК анализа [22].

Гликогеновая болезнь Ib типа

Гликогеновая болезнь Ib типа — аутомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефицитом микросомального транспортного белка T1 (транслоказы глюкозо-6-фосфатазы) и ассоциированное с избыточным накоплением гликогена нормальной структуры в печени, почках и слизистой оболочке кишечника.

Рис. 7 А, Б. Афты на языке у пациентки с гликогеновой болезнью Ib типа (собственное наблюдение)



История вопроса

В 1968 г. В. Senior и L. Loridan высказали предположение о существовании второго подтипа гликогеновой болезни I — гликогеноза Ib — в связи с выявлением нарушения высвобождения глюкозы из глюкозо-6-фосфата *in vivo* на фоне нормальной активности глюкозо-6-фосфатазы *in vitro* [50]. В 1975 г. была открыта специфическая транспортная система, отвечающая за перенос глюкозо-6-фосфата из цитоплазмы в просвет эндоплазматического ретикулума, и установлено, что ГБ Ib типа вызывается дефицитом транслоказы глюкозо-6-фосфатазы [51]. Установлена взаимозависимость этих ферментов: для эффективного переноса глюкозо-6-фосфата в просвет эндоплазматического ретикулума требуется активность глюкозо-6-фосфатазы [52].

Этиология

Причиной возникновения гликогеновой болезни Ib типа являются мутации гена SLC17A4, кодирующего микросомальный транспортный белок T1 (транслоказу глюкозо-6-фосфатазы), что приводит к ее недостаточности в печени, почках, слизистой оболочке кишечника [53].

Генетика

Генный локус гликогеновой болезни Ib соответствует 11q23.3. Он содержит 9 экзонов и, по разным данным, занимает от 4 до 5,3 kb геномной ДНК [54–58].

Эпидемиология

Гликогеновая болезнь Ib типа встречается примерно у 20% пациентов среди всех больных гликогенозом типа I [4].

Патогенез

Расположение активного центра глюкозо-6-фосфатазы в просвете эндоплазматического ретикулума обуславливает необходимость транспортировки всех субстратов и продуктов реакции, катализируемой ферментом, через мембрану эндоплазматического ретикулума. Недостаточность белка T1 сопровождается недостаточностью глюкозо-6-фосфатазы. Специфическим проявлением гликогеновой болезни Ib типа является нейтропения и ухудшение функции нейтрофилов. У таких больных нарушена как двигательная способность нейтрофилов, так и их активность при респираторном взрыве [59]. 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 гликогенозом Ib типа [60].

Клиническая картина

Клинический фенотип практически не отличим от такового при гликогеновой болезни Ia типа. Наряду с клиническими симптомами и лабораторными изменениями, имеющимися при гликогенозе Ia, характерными признаками гликогеноза Ib являются тяжелые рецидивирующие инфекции и воспалительные болезни кишечника, что связано с наличием нейтропении и дисфункции нейтрофилов [61]. 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 [56]. Однако у определенной группы пациентов с гликогенозом Ib нейтропения не выявляется, что, возможно, связано с мутацией транслоказы глюкозо-6-фосфатазы с резидуальной транспортной активностью [62].

Как уже говорилось, характерной особенностью больных гликогенозом Ib является высокая частота развития воспалительных заболеваний кишечника — Крону-подобного колита [63, 64]. Среди сопутствующих симптомов встречаются лихорадка, диарея, периоральные и анальные изъязвления. Однако никакой корреляции между тяжестью основного заболевания и кишечными симптомами не замечено. Также не выявлено связи между генотипом и наличием нейтропении, бактериальных инфекций и системных осложнений у пациентов с гликогенозом Ib [65].

Тяжелые инфекционные осложнения у данных пациентов связаны как с нейтропенией, так и с функциональными дефектами полиморфноядерных нейтрофилов и моноцитов. У детей раннего возраста с гликогеновой болезнью Ib могут наблюдаться частые отиты, афтозные стоматиты, гингивиты, фурункулез, парапроктит (рис. 7а, 7б). 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 [61].

Довольно редко у больных гликогенозом Ib может развиваться терминальная почечная недостаточность, в таких случаях необходима трансплантация почки [66]. В этой группе пациентов повышена частота встречаемости аутоиммунных поражений щитовидной железы и гипотиреоза, при этом для больных гликогенозом Ia патология щитовидной железы нехарактерна [67]. 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 [67].

Лабораторные данные

Лабораторные изменения соответствуют таковым при гликогеновой болезни Ia типа. Кроме того, отмечается абсолютная нейтропения — менее 1000 клеток/мл, снижение скорости транспорта дезоксиглюкозы в нейтрофилах.

При гистохимическом исследовании ткани печени, полученной при биопсии, активность глюкозо-6-фосфатазы в интактных микросомах снижена, но остается 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 пиррофосфата в качестве субстрата; гликоген повышен в 3 и более раз [22].

Инструментальные данные

Инструментальные изменения соответствуют таковым при гликогеновой болезни Ia типа.

Патолого-морфологические изменения

Патолого-морфологические изменения соответствуют таковым при гликогеновой болезни Ia типа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кюнель В. Цветной атлас по цитологии, гистологии и микроскопической анатомии / пер. с англ. Е. Погосян. Москва. 2007. С. 46.
2. Мари Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека: в 2-х томах. Т. 1. Пер. с англ. М.: Мир. 1993. 384 с.
3. Розенфельд Е. Л., Попова И. А. Врожденные нарушения обмена гликогена. М.: Медицина. 1989. 239 с.
4. Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13 (18): 2541–2553.
5. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Основы общей патологии. Основы патохимии. Пособие для студентов медицинских ВУЗов. СПб.: ЭЛБИ. 2000. 688 с.
6. Болезни накопления гликогена (клиника, диагностика, лечение) / под ред. проф. А. И. Волкова, проф. Е. И. Шубиной. Нижний Новгород. 2008. 96 с.
7. Уварова Е. В. Течение гликогеновой болезни печени у детей в условиях комплексной терапии. Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва. 2005. 28 с.
8. Дворяковская Г. М., Уварова Е. В., Дворяковский И. В. и соавт. Роль ультразвуковой диагностики при обследовании детей с печеночной формой гликогенозов. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2002; 4: 53–59.
9. Козлова С. И., Демикова Н. С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Атлас-справочник. М.: Т-во научных изданий КМК; Авторская академия. 2007. 448 с.
10. Попович Ю. Г., Чибисов И. В., Потапова-Виноградова И. Н. и соавт. Клинико-биохимические и морфологические особенности печеночной формы гликогенозов у детей. *Педиатрия.* 1988; 1: 35–39.
11. Попович Ю. Г. Клинические и параклинические особенности гликогенозов печени в детском возрасте. Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва. 1988. 22 с.
12. Чистова Л. В., Чибисов И. В., Уварова Е. В. и соавт. Клиническая и биохимическая диагностика гликогенозов печени у детей. *Мед. журн. Узбекистана.* 2001; 3: 5–6.
13. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Практич. рук.: пер. с англ. / под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. М.: Гэотар-Медицина. 1999. С. 497–501.
14. Уварова Е. В., Журкова Н. В., Строкова Т. В. и соавт. Алгоритм обследования с целью выявления гликогеновой болезни у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2004; 3: 92–93.
15. Cori G. T. Glycogen structure and enzyme deficiencies in Glycogen Storage Disease. *Harvey Lectures.* 1954; 48: 145–147.
16. Online Mendelian Inheritance in Man (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>).
17. Chen Y. T. Glycogen storage diseases. In *The Metabolic Bases of Inherited Disease.* 8 edition. Edited by: Scriver C. R., Beaudet A. L., Sly W. S., Valle D. McGraw-Hill. New-York. 2000. P. 1521–1551.
18. Rake J. P., Visser G., Labrune P. et al. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur. J. Pediatr.* 2002; 161 (Suppl. 1): S20–S34.
19. Van Schaftingen E., Gerin I. The glucose-6-phosphatase system. *Biochem J.* 2002; 362: 513–532.
20. Parnas L. K., Wagner R. Beobachtungen über Zuckerneubildung I Mitteilung. Nach Versuchen, die in einem Falle besonderer Kohlenhydratstoffwechselstörung angestellt wurden. *Biochem Z.* 1922; 127: 55–65.
21. Gierke E. V. Glycogenspeicherkrankheit der Leber und Nieren. *Beitr. Pathol. Anat.* 1929; 82: 497–513.
22. Краснополская К. Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. М.: РОО «Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат». 2005. 364 с.
23. Lei K. J., Shelly L. L., Pan C. J. et al. Mutations in the glucose-6-phosphatase gene that cause glycogen storage disease type 1a. *Science.* 1993; 262: 580–583.
24. Lei K. J., Chen Y. T., Chen H. et al. Genetic basis of glycogen storage disease type 1a: prevalent mutations at the glucose-6-phosphatase locus. *Am. J. Hum. Genet.* 1995; 57: 766–771.
25. Brody L. C., Abel K. J., Castilla L. H. et al. Construction of a transcription map surrounding the BRCA1 locus of human chromosome 17. *Genomics.* 1995; 25: 238–247.
26. Chou J. Y. The Molecular Basis of Type 1 Glycogen Storage Diseases. *Current Molecular Medicine.* 2001; 1 (1): 25–44.

Диагностика

При молекулярно-генетической диагностике определяются частые мутации в гене G6PT (IVS7 + 1G→T, W118R). Возможно полное секвенирование гена [49].

Пренатальная диагностика

При данном типе болезни не проводится.

Гликогеновая болезнь Ic, Id типов

Согласно последним данным, мутации в генах глюкозо-6-фосфатазы и транспортазы глюкозо-6-фосфатазы ответственны за большинство, если не за все, типичные случаи гликогеноза I. 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 [68].

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 [49, 69–71].

То же касается и предположения о существовании подтипа Id, вызванного мутациями гена микросомального переносчика фосфата (NPT4) [72, 73]. При этом роль недостаточности транспортного белка T3 (переносчика глюкозы GLUT7) в качестве этиологического фактора этой формы заболевания также опровергнута [74].

27. Ekstein J., Rubin B.Y., Anderson S.L. et al. Mutation frequencies for glycogen storage disease Ia in the Ashkenazi Jewish population. *Am. J. Med. Genet.* 2004; 129A: 162–164.
28. Цыгин А. Н. Сочетанные заболевания печени и почек у детей. *Клиническая нефрология.* 2009; 3: 47–51.
29. Chen Y.T. Type I glycogen storage disease: kidney involvement, pathogenesis and its treatment. *Pediatr. Nephrol.* 1991; 5: 71–76.
30. Moses S.W. Historical highlights and unsolved problems in type 1. *Eur. J. Pediatr.* 2002; 161 (Suppl.1): S2–S9.
31. Kikuchi M., Hasegawa K., Handa I. et al. Chronic pancreatitis in a child with glycogen storage disease type 1. *Eur. J. Pediatr.* 1991; 150: 852–853.
32. Ubels F.L., Rake J.P., Slaets J.P. et al. Is glycogen storage disease 1a associated with atherosclerosis? *Eur. J. Pediatr.* 2002; 161 (Suppl. 1): S62–S64.
33. Labrune P., Trioche P., Duvaltier I. et al. Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: a series of 43 patients and review of the literature. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1997; 24: 276–279.
34. Bianchi L. Glycogen storage disease I and hepatocellular tumours. *Eur. J. Pediatr.* 1993; 152 (suppl. 1): S63–S70.
35. Lee P.J. Glycogen storage disease type I: pathophysiology of liver adenomas. *Eur. J. Pediatr.* 2002; 161 (Suppl. 1): S46–S49.
36. Laumonier H., Bioulac-Sage P., Laurent C. et al. Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification. *Hepatology.* 2008; 48: 808–818.
37. Zangeneh F., Limbeck G.A., Brown B.I. et al. Hepatorenal glycogenosis (type I glycogenosis) and carcinoma of the liver. *J. Pediatr.* 1969; 74: 73–83.
38. Franco L.M., Krishnamurthy V., Bali D. et al. Hepatocellular carcinoma in glycogen storage disease type Ia: a case series. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2005; 28: 153–162.
39. Humbert M., Labrune P., Simonneau G. Severe pulmonary arterial hypertension in type 1 glycogen storage disease. *Eur. J. Pediatr.* 2002; 161 (Suppl. 1): S93–S96.
40. Humbert M., Labrune P., Sitbon O. et al. Pulmonary arterial hypertension and type-I glycogen-storage disease: the serotonin hypothesis. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 59–65.
41. Лобзин В. С., Сайкова Л. А., Шиман А. Г. Нервно-мышечные болезни. СПб.: Гиппократ. 1998. 224 с.
42. Ультразвуковая диагностика болезней печени у детей / под ред. И. В. Дворянского, Б. С. Каганова. М.: Издательство «Династия». 2008. 96 с.
43. Розенберг В. Д. Болезнь Гирке. *Вопросы охраны материнства и детства.* 1978; 1: 85–86.
44. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка / под ред. Т. Е. Ивановской, Л. В. Леоновой. М.: Медицина. 1989. 416 с.
45. MacSween R.N.M., Burt A.D., Portmann B.C. (editors) et al. Pathology of the liver: 4th edition. Churchill Livingstone. London. 2001. 982 p.
46. Сурков А. Н., Потапов А. С., Туманова Е. Л., Аверкина Н. А. Морфологические изменения печени при печеночной форме гликогеновой болезни у детей. Сборник материалов XVI Съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». Москва. 2009. С. 380–381.
47. Surkov A., Potapov A., Tumanova E., Averkina N. Morphological changes of the liver in children with hepatic type of glycogen storage disease. 4th Europaediatrics. Moscow. 2009. P. 632.
48. Коссиора М. Б. Гликогенная болезнь. *Вопросы охраны материнства и детства.* 1959; 2: 68–71.
49. Детская гепатология / под ред. Б. С. Каганова. М.: Издательство «Династия». 2009. 576 с.
50. Senior B., Loidan L. Functional differentiation of glycogenoses of the liver with respect to the use of glycerol. *N. Engl. J. Med.* 1968; 279: 965–970.
51. Arion W.J., Wallin B.K., Lange A.J., Ballas L.M. On the involvement of a glucose 6-phosphate transport system in the function of microsomal glucose 6-phosphatase. *Mol. Cell. Biochem.* 1975; 6: 75–83.
52. Hiraiwa H., Pan C.J., Lin B. et al. Inactivation of the glucose 6-phosphate transporter causes glycogen storage disease type 1b. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 5532–5536.
53. Froissart R., Piraud M., Boudjemline A.M. et al. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet J. Rare Dis.* 2011; 20 (6): 27.
54. Ihara K., Kuromaru R., Hara T. Genomic structure of the human glucose 6-phosphate translocase gene and novel mutations in the gene of a Japanese patient with glycogen storage disease type 1b. *Hum. Genet.* 1998; 103: 493–496.
55. Ihara K., Takabayashi A., Terasaki K., Hara T. Assignment of glucose 6-phosphate translocase (G6PT1) to human chromosome band 11q23.3 by in situ hybridization. *Cytogenet. Cell Genet.* 1998; 83: 50–51.
56. Ihara K., Nomura A., Hikino S., Takada H., Hara T. Quantitative analysis of glucose-6-phosphate translocase gene expression in various human tissues and haematopoietic progenitor cells. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2000; 23: 583–592.
57. Hou D.C., Kure S., Suzuki Y. et al. Glycogen storage disease type 1b: structural and mutational analysis of the microsomal glucose-6-phosphate transporter gene. *Am. J. Med. Genet.* 1999; 86: 253–257.
58. Marcolongo P., Barone V., Priori G. et al. Structure and mutation analysis of the glycogen storage disease type 1b gene. *FEBS Lett.* 1998; 436: 247–250.
59. Ueno N., Tomita M., Ariga T. et al. Impaired monocyte function in glycogen storage disease type 1b. *Eur. J. Pediatr.* 1986; 145: 312–314.
60. Leuzzi R., Banhegyi G., Kardon T. et al. Inhibition of microsomal glucose-6-phosphate transport in human neutrophils results in apoptosis: a potential explanation for neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type 1b. *Blood.* 2003; 101: 2381–2387.
61. Visser G., Rake J.P., Fernandes J. et al. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and infl ammatory bowel disease in glycogen storage disease type 1b: results of the European Study on Glycogen Storage Disease type I. *J. Pediatr.* 2000; 137: 187–191.
62. Kure S., Hou D.C., Suzuki Y. et al. Glycogen storage disease type 1b without neutropenia. *J. Pediatr.* 2000; 137: 253–256.
63. Roe T.F., Thomas D.W., Gilsanz V. et al. Inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type 1b. *J. Pediatr.* 1986; 109: 55–59.
64. Saltik-Temizel I.N., Kocak N., Ozen H. et al. Infl ammatory bowel disease-like colitis in a young Turkish child with glycogen storage disease type 1b and elevated platelet count. *Turk. J. Pediatr.* 2005; 47: 180–182.
65. Melis D., Fulceri R., Parenti G. et al. Genotype/phenotype correlation in glycogen storage disease type 1b: a multicentre study and review of the literature. *Eur. J. Pediatr.* 2005; 164: 501–508.
66. Martin A.P., Bartels M., Schreiber S. et al. Successful staged kidney and liver transplantation for glycogen storage disease type 1b: A case report. *Transplan. Proc.* 2006; 38: 3615–3618.
67. Melis D., Pivonello R., Parenti G. et al. Increased prevalence of thyroid autoimmunity and hypothyroidism in patients with glycogen storage disease type I. *J. Pediatr.* 2007; 150: 300–305.
68. Van Schaftingen E., Gerin I. The glucose-6-phosphatase system. *Biochem J.* 2002; 362: 513–532.
69. Fenske C.D., Jeffery S., Weber J.L. et al. Localisation of the gene for glycogen storage disease type 1c by homozygosity mapping to 11q. *J. Med. Genet.* 1998; 35: 269–272.
70. Veiga-da-Cunha M., Gerin I., Chen Y.T. The putative glucose 6-phosphate translocase gene is mutated in essentially all cases of glycogen storage disease type I non-a. *Eur. J. Hum. Genet.* 1999; 7: 717–723.
71. Galli L., Orrico A., Marcolongo P. et al. Mutations in the glucose-6-phosphate transporter (G6PT) gene in patients with glycogen storage diseases type 1b and 1c. *FEBS Lett.* 1999; 459: 255–258.
72. Melis D., Havelaar A.C., Verbeek E. et al. NPT4, a new microsomal phosphate transporter: Mutation analysis in glycogen storage disease type 1c. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2004; 27: 725–733.
73. Melis D., Havelaar A.C., Verbeek E. et al. Verheijen F. NPT4, a new microsomal phosphate transporter: mutation analysis in glycogen storage disease type 1c. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2004; 27: 725–733.
74. Veiga-da-Cunha M., Gerin I., Chen Y.T. et al. The putative glucose 6-phosphate translocase gene is mutated in essentially all cases of glycogen storage disease type I non-a. *Eur. J. Hum. Genet.* 1999; 7: 717–723.