

Клинические рекомендации

Болезни накопления гликогена **(Гликогеновая болезнь)**

Кодирование по Международной E74.0
статистической классификации
болезней и проблем, связанных
со здоровьем:

Возрастная группа: Дети, взрослые

Год утверждения: 202_

Разработчик клинической рекомендации:

- Союз педиатров России

Оглавление

Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) ..	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	13
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	13
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	13
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	14
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	19
2.1 Жалобы и анамнез	19
2.2 Физикальное обследование	21
2.3 Лабораторные диагностические исследования	22
2.4 Инструментальные диагностические исследования	30
2.5 Иные диагностические исследования.....	34
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	36
3.1 Консервативное лечение.....	36
3.1.1 Диетотерапия при гликогеновой болезни I, III, VI и IX типов.....	36
3.1.2 Медикаментозная терапия	41
3.2 Хирургическое лечение.....	45
3.3 Иное лечение.....	46
Не показано	46
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	46
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	47
5.1 Профилактика	47
5.2 Диспансерное наблюдение пациентов с ГБ	47
6. Организация оказания медицинской помощи	48

6.1 Показания к госпитализации	48
6.2 Принципы организации медицинской помощи пациентам с ГБ	48
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	50
7.1. Исходы и прогноз	50
Критерии оценки качества медицинской помощи	51
Список литературы.....	51
Приложение А1. Состав рабочей группы.....	57
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	59
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	63
Приложение А3.1 Нормативные документы и ресурсы, на основании которых разработаны клинические рекомендации	63
Приложение А3.2 Классификация, клинико-лабораторная и биохимическая характеристика гликогеновой болезни [22].....	66
Приложение А3.3 Потребность в основных пищевых веществах и энергии детей с гликогеновой болезнью [46].....	0
Приложение А3.4 План ведения пациента с гликогеновой болезнью	1
Приложение А3.5 Расшифровка примечаний.....	3
Приложение Б. Алгоритм ведения пациента	4
Приложение В. Информация для пациентов	5
Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	9
Не применяются.....	9

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспарагинаминотрансфераза

ГБ – гликогеновая болезнь

ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза

Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

КФК – креатинфосфокиназа

КФК-МВ

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

МНО – международное нормализованное отношение

ОТП – ортотопическая трансплантация печени

ПИ – протромбиновый индекс

США – Соединенные Штаты Америки

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭПР – эндоплазматический ретикулум

ЭХО-КГ – эхокардиография

Термины и определения

Аденома печени – новообразование доброкачественного характера, развивающееся в эпителиальной ткани и сосудах печени.

Гепатомегалия – увеличение печени.

Гиперлипидемия – аномально повышенные концентрации липидов и/или липопротеинов в крови.

Гиперурикемия – повышенная концентрация мочевой кислоты в крови.

Гипогликемия – снижение содержания глюкозы в крови менее 3,33 ммоль/л.

Гликогенез – биохимический процесс, протекающий в основном в печени и мышцах, в результате которого глюкоза превращается в гликоген.

Гликогенолиз – биохимический процесс расщепления гликогена до глюкозы, который осуществляется главным образом в печени и мышцах и не требует затрат энергии, с целью поддержания постоянного уровня глюкозы в крови.

Гликолиз – процесс окисления глюкозы, при котором из одной молекулы глюкозы образуются две молекулы пировиноградной кислоты.

Глюконеогенез – процесс образования в печени и отчасти в корковом веществе почек (около 10 %) молекул глюкозы из молекул других органических соединений — источников энергии, например свободных аминокислот, молочной кислоты, глицерина.

Лактат-ацидоз – патологическое состояние, возникающее при различных заболеваниях и синдромах, когда содержание молочной кислоты в сыворотке крови стойко превышает 5 ммоль/л, что сопряжено со снижением рН артериальной крови.

Нейтропения – пониженный уровень нейтрофильных гранулоцитов в общем клеточном составе крови до уровня менее 1500/мкл.

Стеатоз печени – наиболее распространенный гепатоз, при котором в печёночных клетках происходит накопление жира.

Сырой кукурузный крахмал – это крахмал, получаемый из кукурузы, не прошедший кулинарную обработку, который создает запас глюкозы в кишечнике, откуда она медленно всасывается в кровь, поэтому применение сырого крахмала позволяет обойтись без частого круглосуточного кормления и зондового питания.

Фиброз печени – разрастание соединительной ткани органа, возникающее при чрезмерном накоплении белков внеклеточного матрикса (основы соединительной ткани).

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Гликогеновая болезнь (гликогенозы) – врожденные нарушения обмена гликогена, обусловленные мутациями генов, контролирующих ферменты, участвующие в метаболизме гликогена.

Гликогеновая болезнь, тип Ia (синонимы: болезнь фон Гирке, гепаторенальный гликогеноз, гепатонепфромегальный гликогеноз, дефицит глюкозо-6-фосфатазы) — заболевание из группы наследственных болезней обмена веществ, обусловленное недостаточностью глюкозо-6-фосфатазы, что приводит к накоплению гликогена нормальной структуры в печени, почках и слизистой оболочке кишечника. Тип наследования - аутосомно-рецессивный

Гликогеновая болезнь, тип Ib — заболевание из группы наследственных болезней обмена веществ, обусловленное недостаточностью микросомального транспортного белка T₁ (транслоказы глюкозо-6-фосфатазы) и ассоциированное с избыточным накоплением гликогена нормальной структуры в печени, почках и слизистой оболочке кишечника. Тип наследования - аутосомно-рецессивный

Гликогеновая болезнь, тип II- болезнь Помпе (см. Клинические рекомендации «Болезнь Помпе»)

Гликогеновая болезнь, тип III (синонимы: болезнь Кори, болезнь Форбса, лимитдекстриноз, дефицит амило-1, 6-глюкозидазы, дефицит гликоген-ветвящего фермента «дебранчера») — заболевание из группы наследственных болезней обмена веществ, обусловленное недостаточностью 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. Тип наследования - аутосомно-рецессивный

Гликогеновая болезнь, тип IV (синонимы: болезнь Андерсен, дефицит амило-1,4:1,6-глюкантрансферазы, дефицит гликоген-ветвящего фермента, амилопектиноз) — заболевание из группы наследственных болезней обмена веществ, обусловленное недостаточностью амило-1, 4:1, 6-глюкантрансферазы (гликоген-ветвящего фермента) и сопровождающееся накоплением гликогена аномальной структуры в различных органах и тканях, включая печень и мышцы. Тип наследования - аутосомно-рецессивный

Гликогеновая болезнь, тип V (синонимы: болезнь Мак-Ардла, недостаточность мышечной фосфорилазы) - заболевание из группы наследственных болезней обмена веществ, обусловленное недостаточностью мышечной гликоген фосфорилазы, приводящей к накоплению гликогена в мышцах. Тип наследования - аутосомно-рецессивный.

Гликогеновая болезнь, тип VI (синонимы: болезнь Херса (Эра), дефицит фосфорилазы печени) — заболевание из группы наследственных болезней обмена веществ, обусловленное недостаточностью печеночной фосфорилазы и ассоциированное с накоплением гликогена нормальной структуры в печени. Тип наследования - аутосомно-рецессивный

Гликогеновая болезнь, тип IXa1 и IXa2 (синонимы для IXa1: X-сцепленный печеночный гликогеноз типа I; синонимы для IXa2; X-сцепленный печеночный гликогеноз типа II) — заболевание из группы наследственных болезней обмена веществ, обусловленное недостаточностью α_2 -субъединицы киназы фосфорилазы (фосфокиназы) печени и ассоциированное с избыточным накоплением гликогена в органе. Тип наследования - X-сцепленный рецессивный

Гликогеновая болезнь, тип IXb (синонимы: дефицит мышечной/печеночной киназы фосфорилазы аутосомно-рецессивный) — заболевание из группы наследственных болезней обмена веществ, обусловленное недостаточностью β -субъединицы мышечной/печеночной киназы фосфорилазы и ассоциированное с накоплением гликогена в печени и мышцах. Тип наследования - аутосомно-рецессивный

Гликогеновая болезнь, тип IXc (синонимы: недостаточность тестикулярной/печеночной изоформы γ -субъединицы киназы фосфорилазы) — заболевание из группы наследственных болезней обмена веществ, обусловленное недостаточностью тестикулярной/печеночной изоформы γ -субъединицы киназы фосфорилазы и ассоциированное с накоплением гликогена в печени и мышцах. Тип наследования - аутосомно-рецессивный

Гликогеновая болезнь, тип IXd (синонимы: дефицит мышечной киназы фосфорилазы X-сцепленный) заболевание из группы наследственных болезней обмена веществ, обусловленное недостаточностью альфа-субъединицы мышечной киназы фосфорилазы, приводящей к накоплению гликогена в скелетных мышцах. Тип наследования - аутосомно-рецессивный.

Тип наследования - X-сцепленный рецессивный

Гликогеновая болезнь, тип X (синонимы: недостаточность мышечной фосфоглицератмутазы), заболевание из группы наследственных болезней обмена веществ,

обусловленное недостаточностью фосфоглицерат мутаза, приводящей к накоплению гликогена в скелетных мышцах. Тип наследования - аутосомно-рецессивный.

Гликогеновая болезнь, тип XI (синонимы: дефицит мышечной лактатдегидрогеназы А) - заболевание из группы наследственных болезней обмена веществ, обусловленное недостаточностью лактатдегидрогеназы А в миоцитах, приводящей к накоплению гликогена в скелетных мышцах. Тип наследования - аутосомно-рецессивный.

Синдром Фанкони-Бикеля (гепаторенальный гликогеноз с синдромом Фанкони, гликогеноз, тип Фанкони, гликогеновая болезнь. XI) - заболевание из группы наследственных болезней обмена веществ, обусловленное недостаточностью глюкоз-транспортера 2, которая приводит к накоплению гликогена в печени и почках. Тип наследования - аутосомно-рецессивный.

Гликогеновая болезнь, тип 0 (синонимы: агликогеноз, дефицит печеночной или мышечной гликогенсинтазы) — заболевание из группы наследственных болезней обмена веществ, обусловленное недостаточностью 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 без избыточного его отложения. В зависимости от локализации дефицитного фермента, выделяют печеночную и мышечную форму заболевания. Тип наследования - аутосомно-рецессивный

Болезнь накопления гликогена в сердце, врожденная, летальная (синонимы: недостаточность фосфорилакиназы сердца, PRKAG2-синдром) заболевание из группы наследственных болезней обмена веществ, обусловленное недостаточностью фосфорилакиназы в кардиомиоцитах, приводящей к накоплению гликогена в сердечной мышце. Тип наследования - аутосомно-доминантный.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Гликогеновая болезнь, тип Ia

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

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 [1,3]. Накопление субстрата блокированной реакции, глюкозо-6-фосфата, стимулирует гликолиз и накопление лактата, который, синтезируясь в эритроцитах и мышечной ткани, не может быть превращен в глюкозу в печени (блокада глюконеогенеза). Гипогликемия обуславливает относительно низкую концентрацию инсулина. Снижается соотношение инсулин/глюкагон, 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 [4, 5].

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

Гликогеновая болезнь, тип Ib

Заболевание обусловлено мутациями гена *SLC17A4*, кодирующего микросомальный транспортный белок T₁ (транслоказу глюкозо-6-фосфатазы), что приводит к ее недостаточности в печени, почках, слизистой оболочке кишечника. Ген картирован на 11q23.3.

Расположение активного центра глюкозо-6-фосфатазы в просвете ЭПР обуславливает необходимость транспортировки всех субстратов и продуктов реакции, катализируемой ферментом, через мембрану ЭПР. Недостаточность белка T₁ сопровождается

недостаточностью глюкозо-6-фосфатазы [1]. 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 ГБ Ib типа [8, 9].

Гликогеновая болезнь, тип III

Заболевание обусловлено мутациями гена *AGL*, кодирующего гликоген-деветвящий фермент, который представляет собой большой мономерный белок с молекулярной массой приблизительно 160кД 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. Ген картирован на 1p21.2. [1].

Амило-1,6-глюкозидаза участвует в метаболизме гликогена в точках ветвления гликогенового «дерева». Фермент является бифункциональным, с одной стороны превращая лимит-декстрин в гликоген с наружными цепями нормальной длины и, с другой, освобождая глюкозу путем гидролиза α -1,6-глюкозидной связи. Недостаточность фермента приводит к нарушению 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 [10, 11].

Гликогеновая болезнь, тип IV

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

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

Гликогеновая болезнь, тип V

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

Гликогеновая болезнь, тип VI

Заболевание возникает вследствие мутаций в гене *PYGL*, кодирующего фосфорилазу печени. Ген картирован на 14q21.1. [1].

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

Гликогеновая болезнь, тип IXa1 и IXa2

Заболевание обусловлено мутациями 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). Ген картирован на Xp22.13. [1].

Гликогеновая болезнь, тип IXb

Заболевание обусловлено мутациями гена *PHKB*, кодирующего β -субъединицу мышечной/печеночной киназы фосфорилазы. Ген картирован на 16q12.1.

Гликогеновая болезнь, тип IXc

Заболевание обусловлено мутациями гена *PHKG2*, кодирующего тестикулярную/печеночную изоформу γ -субъединицы киназы фосфорилазы. Ген картирован на 16p11.2.

Гликогеновая болезнь, тип IXd

Заболевание обусловлено мутациями гена *PHKA1* кодирующего мышечную изоформу альфа-субъединицы киназы фосфорилазы. Ген картирован на Xq13.1.

Патогенез гликогеновых болезней, тип IX

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. Фосфокиназа состоит из 4 разных субъединиц, каждую из которых кодируют различные гены, располагающиеся на 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. Недостаточность киназы фосфоорилазы, в зависимости от изоформы, приводит к накоплению гликогена в печени, в печени и мышцах, изолированно в мышцах, в сердце [15, 16].

Гликогеновая болезнь, тип X

Заболевание обусловлено мутациями гена *PGAM2*, кодирующего мышечную фосфоглицерат мутазу. Ген картирован на 7p13. Недостаточность фермента приводит к нарушению превращения 3-фосфоглицерат, в 2-фосфоглицерат, нарушению процессов гликолиза и накоплению гликогена в мышцах.

Гликогеновая болезнь, тип XI

Заболевание обусловлено мутациями гена *LDHA*, кодирующего субъединицу А лактатдегидрогеназы. Ген картирован на 11p15. Недостаточность фермента приводит к нарушению процессов гликолиза и накоплению гликогена в мышцах.

Синдром Фанкони-Бикеля

Заболевание обусловлено мутациями гена *SLC2A2*, кодирующего глюкозо-транспортер 2. Ген картирован на 3q26.2. Недостаточность фермента приводит к нарушению транспорта глюкозы и галактозы через клеточную мембрану в гепатоцитах, эпителии кишечника и почечных канальцев, что приводит к накоплению гликогена в клетках.

Гликогеновая болезнь, тип O

Заболевание обусловлено мутациями в генах *GYS2* и *GYS1*, кодирующих печеночную и мышечную гликогенсинтазу. Ген картирован на 12p12.1 — для печеночной формы, и на 19q13.33 — для мышечной. Недостаточность гликогенсинтазы приводит к невозможности синтеза гликогена, и соответственно, к выраженному снижению его содержания в печени или мышцах.

Болезнь накопления гликогена в сердце, врожденная, летальная

Заболевание обусловлено мутациями гена *PRKAG2*, кодирующего $\gamma 2$ -субъединицу 5'-аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы. Ген картирован на 7q36.1. Недостаточность фермента приводит к нарушению регуляции аденозинтрифосфата (АТФ), нарушению метаболизма глюкозы и жирных кислот, отложению гликогена в кардиомиоцитах.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Частота встречаемости гликогеновых болезней составляет от 1 на 20 000 до 1 на 40 000 новорожденных [56]. Наиболее часто встречаются гликогеновая болезнь, тип I, тип III, тип VI и тип IX.

ГБ Ia типа встречается примерно у 80% пациентов среди всех больных ГБ I типа [18]. Частота встречаемости ГБ Ia типа в общей популяции составляет 1:100 000–300 000, среди евреев ашкенази -1:20 000 [2]. ГБ Ib типа встречается примерно у 20% пациентов всех больных ГБ I типа [2].

ГБ III типа встречается у 24% от всех пациентов с ГБ. Частота данного заболевания в Европе составляет 1:83 000 живых новорожденных, 1:5400 - в Израиле, на Фаройских островах (Северная Атлантика) 1:3600 новорожденных описаны, что связано с эффектом основателя [19].

Гликогеновая болезнь, тип VI встречается с частотой 1:100 000 новорожденных.

ГБ, тип IX практически в 25% случаев обусловлена недостаточностью альфа-2 субъединицы киназы фосфорилазы, соответственно ГБ, тип IXa является наиболее распространенной среди ГБ типа [16, 21].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

E74.0 – Болезни накопления гликогена.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В настоящее время принято использовать классификацию, предложенную Дж. Кори в 1954 г. и построенную по хронологическому принципу: типы ГБ, обозначаются римскими цифрами и располагаются в порядке открытия синдромов и соответствующих ферментных дефектов. Приводимая рабочая классификация ГБ учитывает типы заболевания, фермент, недостаточность которого привела к развитию клинической картины, важнейшие клинико-лабораторные характеристики, особенности течения и прогноза этой патологии (Приложение Г1).

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Гликогеновая болезнь, тип 1А.

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

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

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

Со стороны ЖКТ выявляется гепатомегалия, нарушение функции печени, печеночная недостаточность. –Может развиваться аденоматоз печени, имеющий склонность к злокачественному перерождению (гепатома, гепатоцеллюлярная карцинома). Печеночные аденомы относятся к хорошо известным осложнениям ГБ I типа. Появление аденомы 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. На фоне гиперлипидемии может сформироваться хронический панкреатит.

Поражение почек включает в себя фокально-сегментарный гломерулосклероз, сопровождающий протеинурией и снижением почечных функций, нефрокальциноз, амилоидоз, синдром Фанкони, дистальный почечно-тубулярный ацидоз с исходом в хроническую почечную недостаточность, требующую гемодиализа и/или трансплантации почек [23,24]. В пост пубертатный период на первый план выступает гиперурикемия с ее клиническими осложнениями [38-39].

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

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

Поражение головного мозга, возникает вследствие повторных тяжелых гипогликемических атак, нередко выявляется у пациентов с ГБ I типа [27].

Поражение мышц при ГБ Ia типа 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) [28].

При лабораторном исследовании выявляются гипогликемия, лактатацидоз, повышение АСТ, АЛТ, гиперурикемия, гиперлипидемия (значительное повышение уровня триглицеридов,

умеренное повышение уровня фосфолипидов, липопротеинов, холестерина, ЛПНП, низкий уровень ЛПВП).

Гликогеновая болезнь, тип Ib.

Возраст начала заболевания – неонатальный период и первый год жизни

Основные клинические проявления заболевания; задержка физического развития, «жукольное» лицо, большой, выступающий живот, фурункулезы, периоральные и перианальные изъязвления. В большинстве случаев заболевание начинается остро, с эпизодов слабости, вялости, нарушения сознания, вплоть до комы в связи с гипогликемией и выраженным лактатацидозом, что связано с увеличением интервала между кормлениями. Поражение печени включает в себя гепатомегалию, нарушение функции печени, вплоть до развития цирроза, аденоматоз печени, имеющий склонность к злокачественному перерождению (гепатома, гепатоцеллюлярная карцинома). У пациентов часто развиваются панкреатиты.

Для заболевания характерны тяжелые рецидивирующие инфекции, фурункулезы, стоматиты, гингивиты, отиты, воспалительные заболевания кишечника, что связано с наличием нейтропении и дисфункции нейтрофилов.

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

В данной группе пациентов повышена частота встречаемости аутоиммунных поражений щитовидной железы и гипотиреоза. [29-32].

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

Гликогеновая болезнь, тип III.

Возраст начала заболевания - первый год жизни.

Основные клинические проявления заболевания - задержка физического развития, у некоторых пациентов - гипоплазия средней трети лица, глубокопосаженные глаза, запавшее переносье, широкий кончик носа, дугообразный рот, тонкая верхняя губа. Поражение печени включает в себя гепатомегалию, нарушение функции печени, фиброз печени. Со стороны сердечно-сосудистой системы - кардиомегалия, кардиомиопатия, на ЭКГ - признаки гипертрофии левого желудочка.

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

У части пациентов встречаются хронические отиты, синуситы, остеопороз, гипогонадизм. Некоторые больные с ГБ III попадают в группу высокого риска развития остеопороза, что, в свою очередь, может являться следствием лактатацидоза и гипогонадизма. Поражение почек при ГБ III типа проявляется ренальным тубулярным ацидозом [10, 11, 33].

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

У 15 % пациентов выявляется изолированное поражение печени.

Гликогеновая болезнь, тип IV.

Различают 6 клинических форм данного заболевания: классическая печеночная, не прогрессирующая печеночная, фатальная перинатальная, врожденная нервно-мышечная, детская нервно-мышечная, взрослая нервно-мышечная с изолированной миопатией [20, 34].

Классическая печёночная форма ГБ IV характеризуется гепатомегалией, возникающей в возрасте 12-18 месяцев, плохой прибавкой веса, быстро прогрессирующим поражением печени вплоть до развития цирроза. Печеночная недостаточность развивается в возрасте 3-5 лет и приводит к гибели пациента.

У больных не прогрессирующей печеночной формой выявляется гепатомегалия, гепатоспленомегалия и незначительное повышение печеночных трансаминаз трансаминаз в крови, которая с возрастом может вернуться к нормальным значениям.

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

Врожденная и детская нервно-мышечные формы заболевания характеризуются прогрессирующей миопатией и кардиомиопатией [35]. Первые признаки заболевания — непереносимость физических нагрузок, одышка при физических нагрузках. С возрастом заболевания неуклонно прогрессирует, развивается мышечная слабость. В тяжелых случаях -

и застойная сердечная недостаточность. При лабораторных исследованиях выявляется повышение КФК.

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

Гликогеновая болезнь, тип V.

Заболевание возникает на 1-2 десятилетия жизни. Основные клинические проявления заболевания - непереносимость физических нагрузок, мышечная слабость, боли в мышцах, судороги после физических нагрузок, рабдомиолиз. При лабораторном исследовании - увеличения уровня КФК крови, при физической нагрузке - увеличение лактата, мочевой кислоты крови, миоглобинурия.

Гликогеновая болезнь, тип VI

Возраст начала заболевания - первые годы жизни.

Основные клинические проявления заболевания - задержка роста в детском возрасте, гепатомегалия, нарушение функции печени. При лабораторном исследовании - умеренная гипогликемия, гиперлипидемия. Обычно заболевание протекает доброкачественно, с достижением стойкой ремиссии симптомов по мере роста ребенка. При некоторых мутациях сохраняется остаточная активность фермента, и у таких пациентов болезнь протекает с минимальной клинической симптоматикой [36].

Гликогеновая болезнь, тип IXA

Заболевание возникает в первые годы жизни.

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

Гликогеновая болезнь, тип IXb

Возраст начала заболевания - первые годы жизни. Основные клинические проявления заболевания - низкий рост, гепатомегалия, нарушение функции печени, диарея, диффузная мышечная гипотония в сочетании с легкой мышечной слабостью. При лабораторном исследовании выявляется увеличение АСТ, АЛТ, иногда - гипогликемия.

Гликогеновая болезнь, тип IXc

Возраст начала заболевания - первые годы жизни.

Основные клинические проявления заболевания - задержка роста в детском возрасте, гепатомегалия, фиброз печени, в ряде случаев - цирроз печени, пролиферация желчных

протоков, спленомегалия, мышечная гипотония [36, 37]. При лабораторном обследовании выявляется гипогликемия (голод), лактатацидоз, увеличение печеночных трансаминаз крови, гипертриглицеридемия, повышение уровня кетоновых тел при голодании.

Гликогеновая болезнь, тип IXd

Заболевание возникает на 1-2 десятилетия жизни. Основные клинические проявления заболевания - непереносимость физических нагрузок, мышечная слабость, атрофии мышц конечностей, боли в мышцах при физических нагрузках, перенапряжение мышц, вызванное физическими нагрузками. При лабораторном исследовании выявляется увеличение КФК крови, миоглобинурия (после физических нагрузок)

Гликогеновая болезнь, тип X

Заболевание манифестирует в детском или подростковом возрасте. Основные клинические проявления заболевания - непереносимость физических нагрузок, боли в мышцах, мышечная слабость, рабдомиолиз, у части пациентов развивается почечная недостаточность. Клиническая симптоматика провоцируется физическими нагрузками. При лабораторном исследовании - увеличение КФК крови, миоглобинурия, пигментурия.

Гликогеновая болезнь, тип XI

Заболевание манифестирует в детском возрасте, провоцируется физической нагрузкой.

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

Синдром Фанкони-Бикеля

Заболевание манифестирует в первые годы жизни. Основные клинические проявления заболевания: задержка физического развития, низкий рост, большой, выступающий живот, отсутствие рахитические изменения конечностей, характерные для гипофосфатемического рахита, остеопороз, нередко переломы трубчатых костей, задержка прорезывания зубов, отставание полового развития иногда - задержка психомоторного развития. Для заболевания характерно поражение почек, включающее в себя нефромегалию, дисфункцию проксимальных канальцев, тубулопатию. Со стороны ЖКТ - плохая прибавка в весе, гепатомегалия, нарушение функции печени, мальабсорбция.

Для заболевания характерна периодическая лихорадка.

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

Гликогеновая болезнь, тип 0.

Возраст начала заболевания - в период новорожденности или на первом году жизни. Различают две клинические формы заболевания - печёночную и мышечную.

Основные клинические проявления гликогеновой болезни, тип 0 печёночной формы - вялость, слабость, бледность кожных покровов, тошнота, рвота, гипогликемические судороги, гипогликемия натощак, гиперкетонемия, гипергликемией и лактатацидозом после приема пищи. Клиническая симптоматика купируется приемом пищи. Важно отметить, что, несмотря на низкие показатели гликемии, у большинства детей не развивается поражение ЦНС и не происходит нарушения функции печени.

Основные клинические проявления мышечной формы ГБ 0 типа включают в себя гипертрофическую кардиомиопатию, увеличение левого предсердия, нарушение ритма сердца, вплоть до синдрома внезапной смерти, быстрая утомляемость, мышечная слабость. непереносимость физических нагрузок, иногда - судорожный синдром.

Болезнь накопления гликогена в сердце, врожденная, летальная

Заболевание манифестирует внутриутробно. У плода отмечается брадикардия.

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

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

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

2.1 Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза рекомендовано обратить внимание на жалобы:

При неонатальных формах, протекающих с мультисистемным поражением

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

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

- слабость;
- повышенную утомляемость;
- бледность кожных покровов;
- повышенную потливость;
- запах «ацетона изо рта»;
- тремор конечностей;
- повышенное чувство голода;
- плач без причины, повышенная раздражительность натошак;
- трудности при пробуждении (особенно после ночного сна);
- эпизоды судорог при изменении режима питания (увеличении интервала между кормлениями);
- увеличение в размерах живота;
- носовые кровотечения;
- задержка физического развития
- гепатомегалия
- задержка полового развития

При формах заболевания, протекающих с преимущественным поражением печени с возрастом начала заболевания в детском возрасте

- задержка роста
- выступающий живот
- гемпатомегалия
- эпизоды слабости, вялости

При ГБ, протекающих с тяжелым поражением почек (синдром Фанкони-Бикеля)

- рахитоподобные изменения скелета
- низкий рост
- задержка прорезывания зубов

- частые переломы
- задержка полового развития

При ГБ, протекающих с поражением мышечной системы

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

2.2 Физикальное обследование

При физикальном осмотре следует обратить внимание на наличие:

При неонатальных формах, протекающих с мультисистемным поражением

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

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

- задержка физического развития
- большой, выступающий живот с расширенной венозной сетью
- локального отложения подкожной жировой клетчатки, преимущественно на щеках («кукольное» лицо), груди, ягодицах, бедрах
- кожные ксантомы на локтях, коленях, ягодицах, бедрах
- выраженная гепатомегалия
- нефромегалия
- кардиомегалия, кардиомиопатия (при ГБ, протекающих с поражением сердца)
- гипогонадизм
- диффузная мышечная гипотония
- фурункулез, стоматиты, отиты, рецидивирующей инфекции (у пациентов с ГБ Ib)

При формах заболевания, протекающих с преимущественным поражением печени с возрастом начала заболевания в детском возрасте

- Задержка физического развития
- Гепатомегалия различной степени выраженности
- Иногда, задержка моторного развития

При ГБ, протекающих с поражением мышечной системы

- Мышечная слабость, диффузная мышечная гипотония, усиливающаяся при физической нагрузке
- Снижение или отсутствие сухожильных рефлексов
- При выраженной миоглобинурии и пигмент урии, уЗ признаки нарушения функции почек
- На ЭНМГ - первично=мышечный характер поражения

При гликогеновых болезнях, протекающих с поражением почек:

- Рахитоподобные деформации скелета, деформации нижних конечностей
- Задержка физического развития
- нефромегалия, дисфункция проксимальных канальцев, тубулопатия
- остеопения, осеопороз по данным денситометри
- синдром мальабсорбции

Комментарий: увеличение печени обусловлено как накоплением гликогена (не только в цитоплазме, но и в ядрах клеток), так и накоплением липидов (стеатоз печени). При этом селезенка обычно не увеличена в размерах за исключением случаев, когда развивается цирроз печени.

Прдробнее –см. раздел «Клиническая картина»

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Лабораторная диагностика гликогенозов включает:

Для всех типов ГБ

- Общий (клинический) анализ крови (развернутый)
- анализ крови биохимический общетерапевтический: глюкоза, АЛТ, АСТ, лактат, ГГТ (гамма-глутамилтрансфераза), щелочная фосфатаза, общий

белок, альбумин, холестерин, триглицериды, мочевая кислота, билирубин, Определение активности креатинкиназы в крови (креатинкиназа) Исследование уровня/активности изоферментов креатинкиназы в крови, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), натрий, калий, хлор, исследование уровня общего кальция и ионизированного кальция в крови, Исследование уровня свободного L-карнитина в крови, Исследование уровня общего L-карнитина в крови [17, 40]

- *липидограмма крови: определение холестерина, ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов*
- *КЩС крови ((рН крови, стандартный бикарбонат - HCO₃⁻, BE)*
- *коагулограмма крови*
- *определение содержания альфа-фетопротеина в крови*

Дополнительно, при ГБ с поражением мышечной системы:

- *исследование уровня/активности изоферментов креатинкиназы в крови (КФК-МВ)*
- *определение содержания миоглобина в моче*

Дополнительно, при синдроме Фанкони-Бикеля

- *определение фосфатов в крови*
- *определение суточной протеинурии*
- *определение микроальбуминурии*
- *биохимический анализ суточной мочи: определение экскреции кальция и фосфатов*
- *соотношений фосфаты/креатинин в разовой порции мочи*

- **Рекомендовано при первичной диагностике всех типов гликогенозов проведение анализа биохимического общетерапевтического (глюкоза, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), молочная кислота (лактат), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), щелочная фосфатаза, общий белок, альбумин, холестерин, триглицериды, Исследование уровня липопротеинов в крови, Исследование уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, Исследование уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в крови, мочевая кислота, билирубин, Определение активности креатинкиназы в крови, Исследование уровня/активности изоферментов креатинкиназы в крови, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), натрий, калий, хлор, исследование уровня общего кальция и ионизированного кальция в крови) [19,39,17, 40, Kishnani PS, Goldstein J, Austin SL, Arn P, Bachrach B, Bali DS, Chung WK, El-Gharbawy A, Brown LM, Kahler S, Pendyal S, Ross KM, Tsilianidis L, Weinstein DA, Watson MS; ACMG Work Group on Diagnosis and Management of Glycogen Storage Diseases Type VI and IX. Genet Med. Diagnosis and management of glycogen**

storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 2019 Apr;21(4):772-789].

Уровень убедительности рекомендации С; (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: *Гипогликемия (0,6–3,0 ммоль/л), чаще бессимптомная или с судорогами, тяжелым лактатацидозом (3,0–10,0 ммоль/л), возникает при малейшем голодании и при отсутствии своевременной верификации диагноза и лечения приводит к смерти в возрасте от 1 до 3 лет. Кроме того, в сыворотке крови отмечается повышение концентраций триглицеридов («хилезная» сыворотка), общего холестерина, а также ЛПОНП, ЛПНП, аполипопротеинов В, С и Е. Также отмечается гиперурикемия, повышение сывороточных концентраций аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [24,40]. У детей с ГБ III типа с вовлечением в патологический процесс мышц, кроме указанных изменений, часто диагностируют повышение сывороточной концентрации креатинфосфокиназы (КФК) в покое [32]. У пациентов с ГБ VI и IX типов отмечаются аналогичные лабораторные изменения, выраженность которых значительно меньше и купируется с возрастом (обычно в пубертатном периоде)[36]. Концентрация глюкозы в сыворотке крови обычно нормальна при ГБ IV типа [34] и при мышечной форме 0 типа. При печеночной форме ГБ 0 типа отмечается гипогликемия и гиперкетонемия натощак, но гипергликемия и лактатацидоз после еды.*

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

- Рекомендовано проведение исследования крови на кислотно-щелочное состояние (Исследование уровня водородных ионов (рН) крови, Исследование уровня буферных веществ в крови) при диагностике и далее при динамическом наблюдении пациентам со гликогенозом I типа (дополнительно при обострении и интеркуррентных заболеваниях) с целью своевременного выявления и коррекции нарушений кислотно-щелочного состояния [17, 40].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: *Метаболический ацидоз (рН крови до 7,34 и ниже) ухудшает состояние пациента и приводит к декомпенсации с развитием респираторного дистресс-синдрома при заболеваниях верхних дыхательных путей.*

Кратность исследования, в среднем, 1 раз в 3 месяца. При ухудшении состояния –чаще.

- Рекомендовано проведение Общего (клинического) анализа крови развернутого при диагностике и далее при динамическом наблюдении всем пациентам с ГБ с целью контроля

уровня нейтрофилов и своевременной диагностики анемии (дополнительно при хронической нейтропенией и ее лечении) [39,27, 30, <https://emedicine.medscape.com/article/1116574-overview>].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: у пациентов с ГБ Ib типа отмечается абсолютная нейтропения: менее 1000 клеток/мл, а также анемия различной степени выраженности. У пациентов с ГБ VII типа – анемия.

Кратность исследования, в среднем, 1 раз в 3 месяца

- Рекомендовано проведение исследования крови на гемостаз (коагулограмма) при диагностике всем пациентам с подозрением на ГБ с поражением печени и с ГБ с поражениями печени, при наличии кровотечений. [19,39,17, 40, <https://emedicine.medscape.com/article/1116574-overview>].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: *Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, Определение международного нормализованного отношения (МНО), Определение тромбинового времени в крови, Активированное частичное тромбопластиновое время, Исследование уровня фибриногена в крови, протромбиновый индекс (ПТИ)*

Исследование проводится далее в процессе динамического наблюдения не реже 1 раза в год. Объем исследования определяется индивидуально.

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

- Рекомендовано проведение 72-часового непрерывного мониторинга глюкозы (Исследование уровня глюкозы в крови методом непрерывного мониторинга) 2 раза при первичной госпитализации (при поступлении и перед выпиской для оценки эффективности СКК), далее через 6 мес, затем 1 раз в год всем пациентам с ГБ. [17, 40].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: *однократных хаотичных измерений концентрации глюкозы в крови с помощью глюкометра часто бывает недостаточно для выявления скрытых гипогликемий, особенно в ночное время, в связи с чем рекомендуется данный метод исследования [41].*

- Рекомендовано определение гликемического профиля (при первичной госпитализации для верификации диагноза — с глюкозой, далее — с пищевой нагрузкой) (Исследование обмена глюкозы, Проведение глюкозотолерантного теста) с целью диагностики/контроля состояния углеводного обмена и своевременной коррекции терапевтических, в т.ч., диетологических, мероприятий [17].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: исследование с пищевой нагрузкой в динамическом наблюдении проводится с частотой не реже 1 раза в год

- Рекомендовано Исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови пациентам с ГБ I, III,VI, IX типов с целью своевременного выявления дефицита витамина D и назначения терапии для профилактики/лечения остеопороза [19,39, Kishnani PS, Goldstein J, Austin SL, Arn P, Bachrach B, Bali DS, Chung WK, El-Gharbawy A, Brown LM, Kahler S, Pendyal S, Ross KM, Tsilianidis L, Weinstein DA, Watson MS; ACMG Work Group on Diagnosis and Management of Glycogen Storage Diseases Type VI and IX. Genet Med. Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 2019 Apr;21(4):772-789].

Комментарий: исследование следует проводить не реже 1 раза в год, чаще – по необходимости

- Рекомендовано определение концентрации альфа-фетопротеина в сыворотке крови 1 раз в год всем пациентам с ГБ с поражением печени, при наличии аденом печени 1 раз в 3-6 месяцев [17, Ng K, Mogul DB. Pediatric Liver Tumors. Clin Liver Dis. 2018 Nov;22(4):753-772. doi: 10.1016/j.cld.2018.06.008, <https://emedicine.medscape.com/article/1116574-overview>].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств)

Комментарий: аденомы печени относятся к хорошо известным осложнениям гликогеновой болезни I типа. Развитие аденом печени при ГБ возможно в любом возрасте и не зависит от пола пациентов, они могут быть единичными и множественными, нередко перерождаются в злокачественные [38, 42]. Данный метод исследования показан для исключения/подтверждения процесса малигнизации в печени. При этом следует отметить, что до данный маркер не может считаться абсолютно надежным у пациентов с ГБ [Khanna R, Verma SK. Pediatric hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2018 Sep 21;24(35):3980-3999. doi: 10.3748/wjg.v24.i35.3980. PMID: 30254403; PMCID: PMC6148423].

- Рекомендовано проведение общего (клинического) анализа мочи при постановке диагноза и далее 1 раз в 3 месяца (цвет, кетоновые тела, соли), анализа мочи по Аддис-Каковскому и Зимницкому (Сбор мочи для лабораторного исследования, Определение объема мочи, Микроскопическое исследование осадка мочи, Определение количества белка в суточной моче, Определение альбумина в моче) пациентам с ГБ с поражением почек, в т.ч., с синдромом Фанкони-Бикеля с целью своевременной диагностики/контроля поражения почек [17,19,39, <https://emedicine.medscape.com/article/1116574-overview>].

Комментарий: Прогрессирующее поражение почек при ГБ I типа проявляется возникновением микроальбуминурии с трансформацией ее в нарастающую протеинурию и

параллельным снижением скорости клубочковой фильтрации вплоть до формирования хронической почечной недостаточности. На фоне развития нефролитиаза и нефрокальциноза может отмечаться гематурия, инфекции мочевыводящих путей [26], которые требуют диагностики и терапии в рамках соответствующих клинических рекомендаций. Поражение почек при ГБ III типа проявляется ренальным тубулярным ацидозом [19]. Кетоновые тела повышаются при ГБ I, III, VI, IX типа

Исследование проводится, в среднем, с частотой 1 раз в год, при необходимости – чаще.

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

- Рекомендовано проведение Исследования функции нефронов по клиренсу креатинина (проба Реберга) (Исследование уровня креатинина в крови, Исследование уровня креатинина в моче) у пациентов с ГБ с поражением почек, в т.ч., с синдромом Фанкони-Бикеля с целью диагностики/контроля состояния почечной функции [Bali DS, Chen YT, Austin S, Goldstein JL. Glycogen Storage Disease Type I. 2006 Apr 19 [updated 2016 Aug 25]. In: Adam MP, Ardinger NH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. PMID: 20301489, Sharari S, Abou-Alloul M, Hussain K, Ahmad Khan F. Fanconi-Bickel Syndrome: A Review of the Mechanisms That Lead to Dysglycaemia. Int J Mol Sci. 2020 Aug 31;21(17):628, <https://emedicine.medscape.com/article/1116574-overview>]

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: клиренс креатинина (скорость клубочковой фильтрации) следует рассчитывать по формуле (расчетная по формуле Шварца, по повышенной массе тела – по формула Кокроффта-Голда) – (услуги отсутствуют в Номенклатуре медицинских услуг)

- Рекомендовано исследование суточной мочи на экскрецию солей (Исследование уровня фосфора в моче, Исследование уровня кальция в моче, Исследование уровня мочевой кислоты в моче, Сбор мочи для лабораторного исследования, Определение объема мочи) соотношения фосфаты/креатинин в разовой порции мочи у пациентов с ГБ с поражением почек, в т.ч., с синдромом Фанкони-Бикеля при диагностике и в динамическом наблюдении с целью предотвращения/контроля камнеобразования в почках [Bali DS, Chen YT, Austin S, Goldstein JL. Glycogen Storage Disease Type I. 2006 Apr 19 [updated 2016 Aug 25]. In: Adam MP, Ardinger NH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. PMID: 20301489, <https://emedicine.medscape.com/article/1116574-overview>, Sharari S, Abou-Alloul M, Hussain K, Ahmad Khan F. Fanconi-Bickel Syndrome: A Review of the Mechanisms That Lead to Dysglycaemia. Int J Mol Sci. 2020 Aug 31;21(17):6286].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *исследования следует проводить не реже 1 раза в год*

- Рекомендовано пациентам с с ГБ с поражением почек, в т.ч., с синдромом Фанкони-Бикеля определение уровня фосфора в крови, Исследование уровня паратиреоидного гормона в крови при диагностике и в процессе динамического наблюдения с целью предотвращения/контроля камнеобразования [<https://emedicine.medscape.com/article/1116574-overview>, Sharari S, Abou-Alloul M, Hussain K, Ahmad Khan F. Fanconi-Bickel Syndrome: A Review of the Mechanisms That Lead to Dysglycaemia. Int J Mol Sci. 2020 Aug 31;21(17):6286, Late Diagnosis of Fanconi-Bickel Syndrome: Challenges With the Diagnosis and Literature Review Nirupama Gupta, Vimota Nambam, David A. Weinstein, MD, and Lawrence R. Shoemaker Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening 2016, Volume 4: 1–6].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *исследования следует проводить не реже 1 раза в год.*

- Рекомендовано Определение активности креатинкиназы в крови и/или исследование уровня/активности изоферментов креатинкиназы в крови (КФК-МВ) пациентам с ГБ с поражением мышечной ткани при диагностике и при динамическом наблюдении с целью своевременной диагностики поражения мышечной ткани.[<https://emedicine.medscape.com/article/1116574-overview>].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *в динамическом наблюдении частота исследования, в среднем, 1 раз в год*

- **Рекомендовано** определение содержания миоглобина в моче (Обнаружение миоглобина в моче) пациентам с ГБ с поражением мышечной ткани при диагностике и при динамическом наблюдении с целью контроля течения болезни [<https://emedicine.medscape.com/article/1116574-overview>].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *в динамическом наблюдении частота исследования, в среднем, 1 раз в год*

2.3.1. Молекулярно-генетическая диагностика.

- Рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования для верификации диагноза. Является методом, позволяющим точно установить диагноз наследственного заболевания. [2, 10, 13]:

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии:

Гликогеновая болезнь, тип Ia

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

Гликогеновая болезнь, тип Ib

молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене *SLC17A4*, кодирующего микросомальный транспортный белок T_1 .

Гликогеновая болезнь, тип III

молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене *AGL*, кодирующего гликоген-ветвящийся фермент.

Гликогеновая болезнь, тип IV

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

Гликогеновая болезнь, тип V

молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене *PYGM*, кодирующего мышечную фосфоорилазу.

Гликогеновая болезнь, тип VI

молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене *PYGL*, кодирующего фосфоорилазу печени.

Гликогеновая болезнь, тип IXa1 и IXa2

молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене *PHKA2*, кодирующего α_2 -субъединицу печеночной киназы фосфоорилазы.

Гликогеновая болезнь, тип IXb

молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене *PHKB*, кодирующего β -субъединицу мышечной/печеночной киназы фосфоорилазы.

Гликогеновая болезнь, тип IXc

молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене *PHKG2*, кодирующего тестикулярную/печеночную изоформу γ -субъединицы киназы фосфоорилазы. **Гликогеновая**

болезнь, тип IXd

молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене *PHKA1* кодирующего мышечную изоформу альфа-субъединицы киназы фосфоорилазы

Гликогеновая болезнь, тип X

молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене *PGAM2*, кодирующего мышечную фосфоглицерат мутазу. **Гликогеновая болезнь, тип XI**

молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене *LDHA*, кодирующего субъединицу A лактатдегидрогеназы. **Синдром Фанкони-Бикеля**

молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене SLC2A2, кодирующего глюкозо-транспортёр 2.

Гликогеновая болезнь, тип O

молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в генах GYS2 и GYS2, кодирующих печеночную и мышечную гликогенсинтазу

Болезнь накопления гликогена в сердце, врожденная, летальная

молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене PRKAG2, кодирующего γ 2-субъединицу 5'аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендовано проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)) при постановке диагноза и далее 1 раз в год пациентам с ГБ с поражением печени с целью оценки состояния паренхимы печени, контроля размеров печени, выявления аденом печени, состояния поджелудочной железы, [17, <https://emedicine.medscape.com/article/1116574-overview>].

Уровень убедительности рекомендации C (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: *при УЗИ у всех больных отмечается значительное увеличение обеих долей печени, в особенности левой. Паренхима печени гиперэхогенна, структура ее характеризуется диффузной неоднородностью за счет множественных мелких гиперэхогенных эхосигналов с равномерным распределением по всему объему паренхимы. Отмечается также ослабление прохождения ультразвука в виде снижения четкости изображения дистальных участков паренхимы от 1/4 до 1/2 по глубине органа. Эта особенность эхографической картины обычно наиболее выражена при I типе ГБ по сравнению с III, VI, IX 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 — гипоехогенные с гиперэхогенным ободком или гиперэхогенные с анэхогенным ободком. Иногда отмечается небольшое увеличение размеров селезенки без изменений ее паренхимы и сосудистого рисунка. При наличии ЦП визуализируется неровный контур печени, множественные узлы различной эхогенности в паренхиме органа, расширение диаметров стволов воротной и селезеночной вен.*

Также имеют место различные аномалии формы желчного пузыря (чаще — перегибы в области дна), увеличение его размеров, нарушение сократительной функции, утолщение

стенок. Визуализируется диффузное увеличение поджелудочной железы, паренхима ее гипо- или гиперэхогенна, иногда неоднородна [43].

- Рекомендовано проведение ультразвукового исследования почек при постановке диагноза и далее при динамическом наблюдении пациентам с ГБ с поражением почек с целью определения размеров почек, диагностики структурных нарушений, контроля камнеобразования [17, Bali DS, Chen YT, Austin S, Goldstein JL. Glycogen Storage Disease Type I. 2006 Apr 19 [updated 2016 Aug 25]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. PMID: 20301489, <https://emedicine.medscape.com/article/1116574-overview>].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: при ГБ I, синдроме Фанкони-Бикеля отмечается увеличение размеров почек, утолщение паренхимы и повышение эхогенности коркового слоя. Собираетельная система почек без особенностей [6, 43,]. Исследование проводят, в среднем, не реже 1 раза в год, с возраста 10 лет - обязательно

- Рекомендовано проведение эхокардиографии (ЭХО-КГ) и электрокардиографии (ЭКГ) при постановке диагноза ГБ III и IV типов и далее при ежегодном обследовании с целью своевременного выявления и терапии кардиомиопатии [17, Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of Restrictive and Infiltrative Cardiomyopathies: Part 1 of a 2-Part Series. J Am Coll Cardiol. 2018 Mar 13;71(10):1130-1148. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.016. PMID: 29519355.].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: у пациентов с ГБ III и IV типов поражаются органы сердечно-сосудистой системы – от ЭКГ-признаков желудочковой гипертрофии до выраженной кардиомегалии, кардиофиброза и сердечной недостаточности [19, 34, 35].

- Рекомендовано проведение неинвазивной транзиентной эластографии печени (ТЭП) (эластометрия печени) для оценки состояния структуры печени у детей с ГБ с поражением печени [17].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

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

Исследование проводится, в среднем, 1 раз в год

- Рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости (при необходимости - Магнитно-резонансная томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием) или Компьютерную томографию (КТ) органов

брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием - при подозрении на наличие новообразований с целью их диагностики, а также для контроля состояния аденом печени при их наличии [Kishnani PS, Goldstein J, Austin SL, Arn P, Bachrach B, Bali DS, Chung WK, El-Gharbawy A, Brown LM, Kahler S, Pendyal S, Ross KM, Tsilianidis L, Weinstein DA, Watson MS; ACMG Work Group on Diagnosis and Management of Glycogen Storage Diseases Type VI and IX. Genet Med. 2019 Apr;21(4):772-789, <https://emedicine.medscape.com/article/1116574-overview>].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: *Детям до 16 лет с данной целью чаще проводят ультразвуковое исследование брюшной полости (комплексное), после 16 лет – МРТ или КТ- исследование с контрастированием каждые 6-12 мес. для выявления аденоматоза печени*

При выявлении аденоматоза печени – ультразвуковое исследование брюшной полости (комплексное) или магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости или Компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости в зависимости от возраста и возможностей пациента, при наличии/отсутствии противопоказаний.

- Рекомендовано проведение эзофагогастродуоденоскопии пациентам с ГБ и признаками цирроза печени для оценки состояния вен пищевода [<https://emedicine.medscape.com/article/1116574-overview>, Kishnani PS, Goldstein J, Austin SL, Arn P, Bachrach B, Bali DS, Chung WK, El-Gharbawy A, Brown LM, Kahler S, Pendyal S, Ross KM, Tsilianidis L, Weinstein DA, Watson MS; ACMG Work Group on Diagnosis and Management of Glycogen Storage Diseases Type VI and IX. Genet Med. Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 2019 Apr;21(4):772-789].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

- Рекомендовано проведение рентгенографии кистей с целью оценки костного возраста пациентам с ГБ [17, <https://emedicine.medscape.com/article/1116574-overview>].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: *у подавляющего числа детей с ГБ отмечается отставание костного возраста от паспортного. Исследование проводится с частотой, в среднем, 1 раз в 2 года/год*

- Рекомендовано проведение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Рентгеноденситометрии) поясничного отдела позвоночника пациентам с ГБ I, III, VI, IX типов с целью оценки состояния минеральной плотности костной ткани [17, 19, 39, Deeksha S Bali, PhD, Yuan-Tsong Chen, MD, PhD, Stephanie Austin, MS, MA, CGC, and Jennifer L Goldstein,

PhD, MS, CGC Glycogen Storage Disease Type I. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1312/>, Nirupama Gupta, Bimota Nambam, David A. Weinstein, Lawrence R. Shoemaker Late Diagnosis of Fanconi-Bickel Syndrome: Challenges With the Diagnosis and Literature Review J. inborn errors metab. screen. vol.4 Porto Alegre 2016 Epub May 30, 2019, Kishnani PS, Goldstein J, Austin SL, Arn P, Bachrach B, Bali DS, Chung WK, El-Gharbawy A, Brown LM, Kahler S, Pendyal S, Ross KM, Tsilianidis L, Weinstein DA, Watson MS; ACMG Work Group on Diagnosis and Management of Glycogen Storage Diseases Type VI and IX. Genet Med. Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 2019 Apr;21(4):772-789].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: у детей с ГБ часто отмечается снижение МПКТ, вплоть до развития остеопороза, в связи с чем необходим регулярный контроль на фоне строго соблюдения диетотерапии для принятия своевременных мероприятий с целью предотвращения повышенной костной резорбции.

Исследование проводится, в среднем, 1 раз в год детям старше 10 лет

- Рекомендовано пациентам с ГБ, протекающих с поражением мышечной системы проведение Электронейромиографии (ЭНМГ) (Электронейромиография игольчатыми электродами (один нерв)) при первичной диагностике и в динамическом наблюдении для своевременной диагностики и контроля поражения мышц [<https://emedicine.medscape.com/article/1116574-overview>, Paganoni S, Amato A. Electrodiagnostic evaluation of myopathies. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2013 Feb;24(1):193-207, Mogahed EA, Girgis MY, Sobhy R, Elhabashy H, Abdelaziz OM, El-Karakasy H. Skeletal and cardiac muscle involvement in children with glycogen storage disease type III. Eur J Pediatr. 2015 Nov;174(11):1545-8].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: частота исследования, в среднем, 1 р/год

- Рекомендовано пациентам с ГБ, протекающих с поражением мышечной системы проведение МРТ мышц нижних конечностей (Магнитно-резонансная томография мышечной системы) (при необходимости для визуализации дегенеративных изменений, жирового замещения мышцы, наличия отека и воспалительных изменений скелетной мускулатуры) [<https://emedicine.medscape.com/article/1116574-overview>].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

- Рекомендовано пациентам с ГБ, протекающих с поражением скелетной мускулатуры проводить исследования функции внешнего дыхания (Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков) с целью контроля легочной функции, которая может быть

нарушена вследствие поражения дыхательной мускулатуры
[<https://emedicine.medscape.com/article/1116574-overview>].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

2.5 Иные диагностические исследования

- Рекомендовано проведение пункционной биопсии печени с морфологическим исследованием биоптата при обследовании дополнительно по показаниям с целью дифференциальной диагностики и уточнения стадии фиброза в сомнительных случаях[17].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: *особенностью морфологической картины печени при гликогеновой болезни Ia типа является типичное изменение гепатоцитов: они имеют вид «растительных» клеток, границы их четкие, имеют штампованный вид, оптически пустую цитоплазму, часто вакуолизированное и смещенное к периферии ядро. В цитоплазме гепатоцитов наблюдается глыбчатое распределение гликогена, часто скапливающегося в больших количествах. Гликоген выявляется нередко и в вакуолизированных ядрах гепатоцитов. Наряду с этим отмечается выраженная белковая (вплоть до вакуольной), а также мелко- и крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов с их некробиозом и некрозом. Ретикулиновые и коллагеновые волокна, разрастаясь на месте гибели гепатоцитов, образуют ограниченные фиброзные очажки в дольках; наблюдается «капилляризация» синусоидов с последующей облитерацией их просвета. Воспалительные изменения либо отсутствуют, либо отмечается незначительная, преимущественно 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.*

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

При ГБ IV типа характерным морфологическим признаком является наличие в цитоплазме гепатоцитов светло-эозинофильных включений округлой, овальной и бобовидной формы с оптически пустым ободком по периферии, PAS-позитивных, устойчивых к 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.

При ГБ VI и IX типов гистопатологическая картина печени в целом сходна с таковой при I и III типе заболевания. Однако белковая дистрофия гепатоцитов преобладает над жировой, а степень их выраженности невысокая. Зафиксированы случаи интенсивной портальной и внутридольковой инфильтрации межуточной ткани печени преимущественно лимфоидными элементами. Фиброз обычно умеренный, но описаны случаи цирроза печени, особенно при IXc типе [44, 45].

- Рекомендовано проведение медико-генетического консультирования (консультация врача-генетика) при диагностике и ведении пациента с ГБ, а также при планировании последующих деторождений в отягощенных семьях. При необходимости - проведение пренатальной диагностики или преимплантационной генетической диагностики [Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26372/> Deeksha S Bali, PhD, Yuan-Tsong Chen, MD, PhD, Stephanie Austin, MS, MA, CGC, and Jennifer L Goldstein, PhD, MS, CGC Glycogen Storage Disease Type I. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1312>, Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020 Glycogen Storage Disease Type IV <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115333/> Kishnani PS, Goldstein J, Austin SL, Arn P, Bachrach B, Bali DS, Chung WK, El-Gharbawy A, Brown LM, Kahler S, Pendyal S, Ross KM, Tsilianidis L, Weinstein DA, Watson MS; ACMG Work Group on Diagnosis and Management of Glycogen Storage Diseases Type VI and IX. Genet Med. Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 2019 Apr;21(4):772-789, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115333/>, <https://emedicine.medscape.com/article/1116574-overview>].

Консультации специалистов

- Рекомендовано ведение пациентов с ГБ мультидисциплинарной командой, включающей специалистов: в соответствии с клиническими проявлениями заболевания при первичной диагностике и динамическом наблюдении при наличии показаний: врач-педиатр/врач-терапевт, врач-генетик, врач-гастроэнтеролог, врач-невролог, врач-нефролог, врач-диетолог, медицинский психолог, врач-кардиолог/врач детский кардиолог, врач-пульмонолог, врач-аллерголог-иммунолог, а также врач общей практики (семейный врач) [17, Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26372/> Deeksha S Bali, PhD, Yuan-Tsong Chen, MD, PhD, Stephanie Austin, MS, MA, CGC, and Jennifer L Goldstein, PhD, MS, CGC Glycogen Storage Disease Type I. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1312>, Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors, Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020

Glycogen Storage Disease Type IV <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115333/>, <https://emedicine.medscape.com/article/1116574-overview>, Kishnani PS, Goldstein J, Austin SL, Arn P, Bachrach B, Bali DS, Chung WK, El-Gharbawy A, Brown LM, Kahler S, Pendyal S, Ross KM, Tsilianidis L, Weinstein DA, Watson MS; ACMG Work Group on Diagnosis and Management of Glycogen Storage Diseases Type VI and IX. Genet Med. Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 2019 Apr;21(4):772-789].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

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.

3.1 Консервативное лечение

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

3.1.1 Диетотерапия при гликогеновой болезни I, III, VI и IX типов

- В связи со склонностью пациентов с гликогенозами к развитию ацидоза и гиперлактатемии рекомендовано ограничивать или полностью исключать из рациона сахарозу (пищевой сахар), фруктозу и галактозу, т.к. эти сахара у пациентов с ГБ обмениваются не до глюкозы, как у здоровых, а до лактата, что может усугублять лактатацидоз [39, 19, 46, 48, Kishnani PS, Goldstein J, Austin SL, Arn P, Bachrach B, Bali DS, Chung WK, El-Gharbawy A, Brown LM, Kahler S, Pendyal S, Ross KM, Tsilianidis L, Weinstein DA, Watson MS; ACMG Work Group on Diagnosis and Management of Glycogen Storage Diseases Type VI and IX. Genet Med. Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 2019 Apr;21(4):772-789].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *содержание легкоусваиваемых углеводов составляет 5–20% от общего суточного количества углеводов пищи, преимущественно за счет глюкозы — в среднем 40–80 г глюкозы в сут.*

- Ввиду особенностей метаболизма при различных видах ГБ рекомендовано преимущественное увеличение потребления углеводов (I тип) или животного белка (III, VI и IX типы) [39,46,47,19, Kishnani PS, Goldstein J, Austin SL, Arn P, Bachrach B, Bali DS, Chung WK, El-Gharbawy A, Brown LM, Kahler S, Pendyal S, Ross KM, Tsilianidis L, Weinstein DA, Watson MS; ACMG Work Group on Diagnosis and Management of Glycogen Storage Diseases Type VI and IX. Genet Med. Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 2019 Apr;21(4):772-789].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *снижение содержания жира в лечебных диетах направлено на коррекцию имеющихся нарушений липидного обмена.*

К сожалению, эффективность диетотерапии зачастую снижена из-за того, что пациенты часто нарушают ее [41].

- Рекомендована, особенно для пациентов с I типом ГБ, организация дробного питания с равномерным распределением легкорастворимых углеводов в течение суток с целью поддержания нормогликемии [39,46,47].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *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.

- Рекомендовано назначение сырого кукурузного крахмала, имеющего свойство медленно и непрерывно расщепляться под действием панкреатической амилазы до глюкозы, что позволяет обойтись без частого круглосуточного кормления, достичь и поддерживать удовлетворительную концентрацию глюкозы в крови [39, 46].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *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) [46, 48].

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

- При диетотерапии гликогенозов рекомендовано соблюдение определенного режима питания с регулярными приемами пищи с целью поддержания уровня глюкозы на достаточном уровне и предупреждения гипогликемии [39,46].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: 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 ГБ представлены в Приложении Г2.

- В связи с выраженными нарушениями функции печени и желчеотделения пациентам с ГБ рекомендовано назначать индивидуальную диету, лишенную экстрактивных веществ, продуктов, богатых эфирными маслами и органическими кислотами, жирных, острых и пряных блюд, приправ [19,39,46, Kishnani PS, Goldstein J, Austin SL, Arn P, Bachrach B, Bali DS, Chung WK, El-Gharbawy A, Brown LM, Kahler S, Pendyal S, Ross KM, Tsilianidis L, Weinstein DA, Watson MS; ACMG Work Group on Diagnosis and Management of Glycogen Storage Diseases Type VI and IX. Genet Med. Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 2019 Apr;21(4):772-789].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

- Рекомендовано исключить жировые продукты (сливочное и топленое масло, сметана, сливки), богатый холестерином яичный белок, кондитерские изделия с кремом, мягкая сдобная выпечка [19,39,46, 48, Kishnani PS, Goldstein J, Austin SL, Arn P, Bachrach B, Bali DS, Chung WK, El-Gharbawy A, Brown LM, Kahler S, Pendyal S, Ross KM, Tsilianidis L, Weinstein DA, Watson MS; ACMG Work Group on Diagnosis and Management of Glycogen Storage Diseases Type VI and IX. Genet Med. Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and

IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 2019 Apr;21(4):772-789].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5).

- Рекомендовано ограничивать или исключать продукты, содержащие фруктозу и галактозу: пищевой сахар, цельное молоко и его производные, содержащие молочный сахар (лактозу), фрукты (свежие и сушеные), корнеплоды, шпинат, щавель, все сладкие кондитерские изделия, плодоовощные концентрированные соки, фруктовые воды, мед, варенье, сиропы, конфеты, а также некоторые медикаменты, содержащие сахар [19,39,46, 48, Kishnani PS, Goldstein J, Austin SL, Arn P, Bachrach B, Bali DS, Chung WK, El-Gharbawy A, Brown LM, Kahler S, Pendyal S, Ross KM, Tsilianidis L, Weinstein DA, Watson MS; ACMG Work Group on Diagnosis and Management of Glycogen Storage Diseases Type VI and IX. Genet Med. Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 2019 Apr;21(4):772-789].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

- Для предупреждения развития кетоацидоза пациентам с ГБ рекомендовано исключить продукты, богатые среднепечечными триглицеридами (кокосовое масло, некоторые специализированные смеси для энтерального питания) [19,39,46, Kishnani PS, Goldstein J, Austin SL, Arn P, Bachrach B, Bali DS, Chung WK, El-Gharbawy A, Brown LM, Kahler S, Pendyal S, Ross KM, Tsilianidis L, Weinstein DA, Watson MS; ACMG Work Group on Diagnosis and Management of Glycogen Storage Diseases Type VI and IX. Genet Med. Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 2019 Apr;21(4):772-789].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

- Рекомендованы пациентам с ГБ нежирные сорта мяса и рыбы, все крупы, макаронные изделия, яичный белок, молоко, кефир, несладкие йогурты жирностью не более 1,5%, обезжиренный творог, неострый сыр жирностью 5–10%, подсушенный пшеничный хлеб, сухие несладкие галеты, сладости, приготовленные на глюкозе, фрукты и овощи, содержащие сравнительно небольшое количество фруктозы (лимон, зеленые яблоки, клюква, земляника, облепиха, картофель), все виды капусты (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) [19,39,46, 48, Kishnani PS,

Goldstein J, Austin SL, Arn P, Bachrach B, Bali DS, Chung WK, El-Gharbawy A, Brown LM, Kahler S, Pendyal S, Ross KM, Tsilianidis L, Weinstein DA, Watson MS; ACMG Work Group on Diagnosis and Management of Glycogen Storage Diseases Type VI and IX. Genet Med. Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 2019 Apr;21(4):772-789].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

- Детям с I типом ГБ рекомендовано 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 с целью поддержания уровня глюкозы на достаточном уровне и предупреждения кетоацидоза [39,46, 48].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

- Принципы лечебного питания при ГБ III типа рекомендованы такие же как при болезни I типа, но поскольку тенденция к гипогликемии менее выражена, то для поддержания нормального содержания глюкозы в крови в ночное время достаточно использования сырого кукурузного крахмала с целью поддержания нормогликемии [19,46, 47].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *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 при тяжелом течении заболевания и нестабильной нормогликемии рекомендовано осуществлять путем зондового введения питательных смесей в ночное время, с аналогичной целью могут использоваться растворы декстрозы** (при условии медленного и контролируемого поступления в организм). [19,39,41, 46, Kishnani PS, Goldstein J, Austin SL, Arn P, Bachrach B, Bali DS, Chung WK, El-Gharbawy A, Brown LM, Kahler S, Pendyal S, Ross KM, Tsilianidis L, Weinstein DA, Watson MS; ACMG Work Group on Diagnosis and Management of Glycogen Storage Diseases Type VI and IX. Genet Med. Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 2019 Apr;21(4):772-789].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: интенсивность поступления питательной смеси определяется скоростью физиологической продукции глюкозы печенью: в младенческом возрасте она составляет примерно 8–10 мг глюкозы/кг в мин.

3.1.2 Медикаментозная терапия

- Рекомендовано применение витаминов, минеральных веществ и витаминно-минеральных комплексов обусловленное преимущественно дефицитарностью рестриктивных диет по ряду микронутриентов (особенно при I типе заболевания) с целью восполнения дефицита и поддержания адекватного нутритивного статуса [19,39,40, 46].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: целесообразность применения тех или иных витаминных препаратов, пищевых добавок с содержанием минеральных веществ или витаминно-минеральных комплексов определяется лечащим врачом.

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

Пациентам с ГБ Ib и нейтропенией назначение витамина E (детям с 5 лет – 600мг/сут, взрослым 900 мг/сут) в течение одного года способствует повышению уровня нейтрофилов и уменьшению частоты инфекционных заболеваний [Melis D, Della Casa R, Parini R, Rigoldi M, Cacciarioti C, Marcolongo P, Benedetti A, Gaudieri V, Andria G, Parenti G. Vitamin E supplementation improves neutropenia and reduces the frequency of infections in patients with glycogen storage disease type 1b. Eur J Pediatr. 2009 Sep;168(9):1069-74].

Пациентам с ГБ I и, при необходимости, с ГБ III типа могут быть назначены витаминно-минеральные комплексы (поливитамины, поливитамины+минералы) [19,39].

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

Пациентам с вариантами ГБ, протекающими с поражением мышечной ткани (V,VI,VII,IX) назначается #ниридоксин** [Hicks J, Wartchow E, Mierau G. Glycogen storage diseases: a brief review and update on clinical features, genetic abnormalities, pathologic features, and treatment. Ultrastruct Pathol. 2011 Oct;35(5):183-96].

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

- В комплексном лечении обменных нарушений при ГБ с печеночной недостаточностью рекомендовано введение кокарбоксилазы, с целью способствования образованию ацил-КоА, регуляции углеводного обмена и уменьшения лактат-ацидоза [40, 46].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

- При дефиците карнитина пациентам с ГБ рекомендована заместительная терапия левокарнитином с лечебной целью [Adeva-Andany MM, Calvo-Castro I, Fernández-Fernández C, Donapetry-García C, Pedre-Piñeiro AM. Significance of l-carnitine for human health. IUBMB Life. 2017 Aug;69(8):578-59].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

- При вторичных осложнениях ГБ (вторичные тубулопатии, печеночные и билиарные дисфункции и др.) рекомендована коррекция тубулярных расстройств, остеопороза, устранение застойных явлений в желчном пузыре (рекомендовано применение желчегонных препаратов, повышение эвакуаторной функции желчного пузыря), рекомендовано назначение гепатопротекторов, липотропных вещества [40, 48].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

- При возникновении метаболического ацидоза рекомендовано внутривенное введение щелочных растворов натрия гидрокарбоната** с целью коррекции метаболических нарушений [Nirzar S. Parikh; Rajni Ahlawat. Glycogen Storage Disease Type I StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan,17].

Комментарии: в случае развития ацидоза необходимо введение раствора натрия гидрокарбоната** (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 рекомендовано пациентам с ГБ с поражением почек использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (например, каптоприл**, рамиприл и др) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (например, валсартан и др.) [26, Ozen H, Ciliv G, Koçak N, Saltik IN, Yüce A, Gürakan F. Short-term effect of captopril on microalbuminuria in children with glycogen storage disease type Ia. J Inherit Metab Dis. 2000 Jul;23(5):459-63. doi: 10.1023/a:1005608113270. PMID: 10947200, Bali DS, Chen YT, Austin S, Goldstein JL. Glycogen Storage Disease Type I. 2006 Apr 19 [updated 2016 Aug 25]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. PMID: 20301489, <https://emedicine.medscape.com/article/1116574-overview>, Quinlivan R, Martinuzzi A, Schoser B. Pharmacological and nutritional treatment for McArdle disease (Glycogen Storage Disease type V). Cochrane Database Syst Rev. 2014 Nov 12;2014(11):CD003458. doi: 10.1002/14651858.CD003458.pub5. PMID: 25391139; PMCID: PMC7173724, CopyMartinuzzi A, Liava A, Trevisi E, Frare M, Tonon C, Malucelli E, Manners D, Kemp GJ, Testa C, Barbiroli B, Lodi

R. Randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial of ramipril in McArdle's disease. Muscle Nerve. 2008 Mar;37(3):350-7, Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, Arn P, Bali DS, Boney A, Chung WK, Dagli AI, Dale D, Koeberl D, Somers MJ, Wechsler SB, Weinstein DA, Wolfsdorf JI, Watson MS; American College of Medical Genetics and Genomics. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genet Med. 2014 Nov;16(11):e1].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

- При развитии гиперурикемии рекомендовано применять аллопуринол** с целью коррекции данного состояния (10 мг/кг в сут, в 3 приема) [26].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

- Если концентрация триглицеридов в сыворотке крови сохраняется выше 10 ммоль/л, несмотря на диетотерапию, рекомендовано назначение препаратов, снижающие их уровень: гиполипидемические препараты (например, никотиновая кислота, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины), фибраты), чтобы уменьшить риск развития холелитиаза и панкреатита [17, 40, 48].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *выбор препаратов в соответствии с возрастом пациента*

- При нейтропении рекомендовано назначение рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора человека [рчГ-КСФ] (Г-КСФ) с целью коррекции данного проявления (до уровня выше $0,5-1,0 \times 10^9$ /л) и связанных с ним состояний [29, 30, 50, Wicker C, Roda C, Perry A, Arnoux JB, Brassier A, Castelle M, Servais A, Donadieu J, Bouchereau J, Pigneur B, Labrune P, Ruetemele FM, de Lonlay P. Infectious and digestive complications in glycogen storage disease type Ib: Study of a French cohort. Mol Genet Metab Rep. 2020 Apr 9;23:100581].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: *использование Г-КСФ при ГБ 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. Начальная доза 1 мкг/кг/сутки через день. Длительная терапия Г-КСФ проводится в дозе 5 мкг/кг массы тела на инъекцию до 2–3-х введений в нед. [29, 30]. Дозу следует повышать постепенно, приблизительно ч 2-х недельными интервалами до достижения целевого значения абсолютного числа нейтрофилов от более 500 до 1×10^9 /л. [Deeksha S Bali, PhD, Yuan-Tsong Chen, MD, PhD, Stephanie Austin, MS, MA, CGC, and Jennifer L Goldstein, PhD, MS, CGC Glycogen Storage Disease Type I. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1312/>]*

Лечение следует проводить под тщательным наблюдением. У пациентов с ГБ1b типа описаны редкие случаи миелодиспластического синдрома или острого миелоидного лейкоза, не связанные с применением Г-КСФ, что диктует необходимость контроля и, при необходимости, дифференциальной диагностики при нейтропении.

- Пациентам, получающим лечение Г-КСФ, рекомендован тщательный мониторинг размера селезенки (спленомегалия), клинических параметров крови (тромбоцитопения) и плотности костей (остеопороз), а также регулярное наблюдение у врача-гематолога и врача-детского онколога-гематолога/врача-онколога (карцинома почек) [17,50,Dale DC, Bolyard AA, Marrero T, Kelley ML, Makaryan V, Tran E, Leung J, Boxer LA, Kishnani PS, Austin S, Wanner C, Ferrecchia IA, Khalaf D, Maze D, Kurtzberg J, Zeidler C, Welte K, Weinstein DA. Neutropenia in glycogen storage disease Ib: outcomes for patients treated with granulocyte colony-stimulating factor. Curr Opin Hematol. 2019 Jan;26(1):16-21].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: *проведение ультразвукового исследования селезенки, Общего (клинического) анализа крови развернутого, рентгеноденситометрии.*

- Рекомендовано назначение препаратов группы «аминосалициловая кислота и аналогичные препараты» (аминосалициловая кислота**) при лечении воспалительных заболеваний кишечника [51,Wicker C, Roda C, Perry A, Arnoux JB, Brassier A, Castelle M, Servais A, Donadieu J, Bouchereau J, Pigneur B, Labrune P, Ruemmele FM, de Lonlay P. Infectious and digestive complications in glycogen storage disease type Ib: Study of a French cohort. Mol Genet Metab Rep. 2020 Apr 9;23:100581].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: *при лечении воспалительных заболеваний кишечника часто эффективна комбинация Г-КСФ и производных аминсалициловой кислоты [51]. Однако в некоторых случаях такое лечение не имеет успеха, что требует других терапевтических подходов*

- Глюкокортикоидная терапия при лечении воспалительных заболеваний кишечника на фоне ГБ не рекомендована, учитывая стероид-индуцируемый гликогенолиз, возможность усугубления лактатацидоза и гиперлипидемии[.....].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

- Применение иммуносупрессантов при лечении воспалительных заболеваний кишечника на фоне ГБ (метотрексат**, азатиоприн** и меркаптопурин**) не рекомендовано, так как сопровождается риском избыточной иммуносупрессии и усиления нейтропении у пациентов с гликогенозом типа Ib[.....].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

Лечение адалимумабом** (рекомбинантные человеческие антитела к фактору некроза опухолей) при лечении воспалительных заболеваний кишечника на фоне ГБ не рекомендовано. Было проведено у одного больного с гликогенозом типа Ib, имевшего воспалительное заболевание кишечника, рефрактерное к стандартной лекарственной терапии, и оказалось эффективным...[...].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

3.2 Хирургическое лечение

Чрезвычайно важен вопрос подготовки пациентов с ГБ к оперативным вмешательствам. Перед проведением каких-либо хирургических манипуляций у таких пациентов необходимо нормализовать показатели свертываемости крови (скорость агрегации тромбоцитов) посредством продолжительного питания через назогастральный зонд (непрерывно в течение 1 нед) или посредством внутривенной инфузии глюкозы в течение 24–48 ч. В до- и послеоперационном периоде крайне важен регулярный контроль уровня глюкозы и лактата в крови. В ряде случаев при тяжелых поражениях печени (цирроз с осложнениями) рекомендована ортотопическая трансплантация печени (ОТП) [52, 53].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: *являясь единственно эффективным способом радикального лечения тяжелых фатальных заболеваний печени, успешно применяется в педиатрической практике. При гликогенозах показания к ОТП устанавливаются при наличии цирроза печени и его осложнений, наиболее часто возникающих при III и IV 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. [53, 54].

- При лечении аденом печени у пациентов с ГБ рекомендован персонафицированный подход к каждому конкретному пациенту в зависимости от риска малигнизации с целью выбора наиболее оптимального подхода к лечению [55].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: лечение аденом остается эмпирическим. Может быть применена выжидательная тактика или хирургическое вмешательство. У пациентов с гликогенозом Ib может возникнуть необходимость в проведении трансплантации печени для предотвращения малигнизации печеночных аденом, а также в случае возникновения тяжелой, рефрактерной к лечению гипогликемии [55].

- Рекомендовано рассмотреть проведение трансплантации почек при хронической почечной недостаточности у пациентов с ГБ при наличии показаний согласно общим подходам к проведению данного вмешательства с целью обеспечения [6,7].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: при хронической почечной недостаточности трансплантация почек позволяет скорректировать только нарушения функции почек, не влияя на гипогликемию.

- Рекомендована чрескожная ударно-волновая литотрипсия или хирургическое лечение при нефрокальцинозе и нефролитолаз [6, 7].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: проводятся по показаниям, см. клинические рекомендации «Мочекаменная болезнь» у детей

3.3 Иное лечение

Не показано

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Не проводится

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1 Профилактика

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

- **Рекомендуется** медико-генетическое консультирование пар, планирующих беременность обследованием на гетерозиготное носительство частых мутаций в гене [.....].

Уровень убедительности рекомендаций (уровень достоверности доказательств –).

Комментарии:

- Рекомендовано проведение вакцинации в рамках национального календаря пациентам с ГБ с целью предотвращения/облегчения течения вакциноуправляемых инфекций [Brady MT. Immunization recommendations for children with metabolic disorders: more data would help. Pediatrics. 2006 Aug;118(2):810-3. doi: 10.1542/peds.2006-0846]

Комментарии: *вакцинация пациентов с ГБ исключительно важна, так как при болезнях накопления гликогена нередко иммунодефицитные состояния*

(<http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/>). Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, Arn P, Bali DS, Boney A, Chung WK, Dagli AI, Dale D, Koeberl D, Somers MJ, Wechsler SB, Weinstein DA, Wolfsdorf JJ, Watson MS; American College of Medical Genetics and Genomics. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genet Med. 2014 Nov;16(11):e1

Kishnani PS, Goldstein J, Austin SL, Arn P, Bachrach B, Bali DS, Chung WK, El-Gharbawy A, Brown LM, Kahler S, Pendyal S, Ross KM, Tsilianidis L, Weinstein DA, Watson MS; ACMG Work Group on Diagnosis and Management of Glycogen Storage Diseases Type VI and IX. Genet Med. Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 2019 Apr;21(4):772-789

Имеются публикации о недостаточности вакцинации среди пациентов с метаболическими нарушениями и необходимости образовательных программ по необходимости иммунизации в данной группе Cerutti M, De Lonlay P, Menni F, Parini R, Principi N, Esposito S. Vaccination coverage of patients with inborn errors of metabolism and the attitudes of their parents towards vaccines. Vaccine. 2015 Nov 27;33(48):6520-4

5.2 Диспансерное наблюдение пациентов с ГБ

диспансерное наблюдение включает в себя следующие рекомендации:

Контроль за адекватностью лечения (можно сослаться на таблицу с кратностью исследований и\или переставить частоты из предыдущих разделов)

6. Организация оказания медицинской помощи

6.1 Показания к госпитализации

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

1. проведение диагностики и лечения, требующие продолжительного (дневное или круглосуточное пребывание) медицинского наблюдения и мониторинга клинико-лабораторных показателей;
2. необходимость проведения различных видов экспертиз или обследования в медицинской организации при невозможности проведения их в амбулаторных условиях (в том числе оформление заключения федерального консилиума/врачебной комиссии).

Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию:

1. острые угрожающие для жизни и развития осложнения состояния, требующие неотложного лечения, в том числе интенсивной терапии, а также круглосуточного медицинского наблюдения и проведения специальных видов обследования и лечения.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

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

6.2 Принципы организации медицинской помощи пациентам с ГБ

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 sibсов 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 клиничко-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 родителям ребенка, объясняя или акцентируя их внимание на наиболее важных аспектах лечения. Как известно, далеко не все родители способны адекватно оценить некоторые

ключевые факты, касающиеся ГБ, поэтому в качестве источника информации необходимо использовать соответствующую литературу, которая всегда должна быть доступна.

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

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

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

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

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

7.1. Исходы и 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.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Выполнено исследование концентрации глюкозы в сыворотке крови при первичной диагностике и далее – каждые 3 месяца		
2.	Выполнено ультразвуковое исследование печени и органов брюшной полости при постановке диагноза и далее – ежегодно		
3.	Выполнено назначение сырого кукурузного крахмала для нормализации концентрации глюкозы в крови пациентам с ГБ I и III типа при отсутствии медицинских противопоказаний		
4.	Выполнено назначение диеты, направленной на уменьшение образования гликогена в печени		

Список литературы

1. Ellingwood S.S., Cheng A. Biochemical and Clinical Aspects of Glycogen Storage Diseases. J. Endocrinol. 2018. Sep; 238(3): 131–141.
2. Lei K.J., Chen Y.T., Chen H., Wong L.J.C., Liu J.L., McConkie-Rosell A., van Hove J.L.K., Ou H.C.Y., Yeh N.J., Pan L.Y., Chou J.Y., et al. Genetic basis of glycogen storage disease type 1a: prevalent mutations at the glucose-6-phosphatase locus. 1995. Am. J. Hum. Genet. 57:766-771.

3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Цыгин А.Н. Сочетанные заболевания печени и почек у детей. *Клиническая нефрология*. 2009.3: С. 47–51.
7. Chen Y.T. Type I glycogen storage disease: kidney involvement, pathogenesis and its treatment. *Pediatr. Nephrol.* 1991; 5: 71–76.
8. Ueno N., Tomita M., Ariga T. et al. Impaired monocyte function in glycogen storage disease type Ib. *Eur. J. Pediatr.* 1986; 145: 312–314.
9. Leuzzi R., Banhegyi G., Kardon T. et al. Inhibition of microsomal glucose-6-phosphate transport in human neutrophils results in apoptosis: a potential explanation for neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type 1b. *Blood*. 2003; 101: 2381–2387.
10. Shen J., Bao Y., Liu H.-M., Lee P., Leonard J. V., Chen Y.-T. Mutations in exon 3 of the glycogen debranching enzyme gene are associated with glycogen storage disease type III that is differentially expressed in liver and muscle. *J. Clin. Invest.* 1996;98:352–57.
11. 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.
12. 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.
13. Burwinkel B., Bakker H.D., Herschkovitz E., et al. Mutations in the liver glycogen phosphorylase gene (PYGL) underlying glycogenosis type VI (Hers disease). *Am. J. Hum. Genet.* 1998;62:785–91.
14. Chang S., Rosenberg M.J., Morton H., et al. Identification of a mutation in liver glycogen phosphorylase in glycogen storage disease type VI. *Hum. Molec. Genet.* 1998;7:865–70.
15. Hug G. Schubert W.K., Chuck G. Deficient activity of dephosphophosphorylase kinase and accumulation of glycogene in the liver. *J. Clin. Invest.* 1969; 48:704-715.
16. Lerner, A. Iancu T.C., Bashan N., Potashnik R. Moses S. A new variant of glycogen storage disease. type IXc. *Am. J. Dis. Child.* 1982; 136: 406-410.

17. Сурков А.Н. Гликогеновая болезнь у детей: новые аспекты патогенеза, современные подходы к диагностике, оптимизация ведения пациентов: Автореф. дис.докт. мед. наук. М., 2019.
18. Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J. Gastroenterol.* 2007;13(18):2541–53.
19. 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.
20. L’Herminé-Coulomb A. Beuzen F., Bouvier R., Marie Odile Rolland M.O., Froissart R., Ménez F., Audibert F., Philippe Labrune P. Fetal type IV glycogen storage disease: clinical, enzymatic, and genetic data of a pure muscular form with variable and early antenatal manifestations in the same family. *Am. J. Med. Genet.* 2005; 139: 118-122.
21. Hendrickx J., Willems P.J. Genetic deficiencies of the glycogen phosphorylase system. *Hum. Genet.* 1996;97:551–56.
22. Cori G.T. Glycogen structure and enzyme deficiencies in Glycogen Storage Disease. *Harvey Lectures.* 1954;48:145–47.
23. Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J. Gastroenterol.* 2007;13(18):2541–2553.
24. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. М.: ООО «Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат». 2005. 364 с.
25. Розенфельд Е.Л., Попова И.А. Врожденные нарушения обмена гликогена. М., 1989. 239 с.
26. Цыгин А.Н. Сочетанные заболевания печени и почек у детей. *Клиническая нефрология.* 2009;3:47–51.
27. Humbert M., Labrune P., Simonneau G. Severe pulmonary arterial hypertension in type I glycogen storage disease. *Eur. J. Pediatr.* 2002; 161 (Suppl. 1): 93-96
28. Лобзин В. С., Сайкова Л. А., Шиман А. Г. Нервно-мышечные болезни. СПб.: Гиппократ. 1998. 224 с.
29. 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.

30. Visser G., Rake J. P., Fernandes J. et al. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: results of the European Study on Glycogen Storage Disease type I. *J. Pediatr.* 2000; 137: 187–191.
31. Kure S., Hou D. C., Suzuki Y. et al. Glycogen storage disease type Ib without neutropenia. *J. Pediatr.* 2000; 137: 253–256.
32. 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.
33. Shen J.J., Chen Y.T. Molecular characterization of glycogen storage disease type III. *Curr. Mol. Med.* 2002; 2(2): 167-175.
34. Szymańska E, Szymańska S, Truszkowska G, et al. Variable clinical presentation of glycogen storage disease type IV: from severe hepatosplenomegaly to cardiac insufficiency. Some discrepancies in genetic and biochemical abnormalities. *Arch. Med. Sci.* 2018; 14(1): 237-247.
35. Malfatti E., Barnérias C., Hedberg-Oldfors C., Cyril Gitiaux C., Norma Beatriz Romero N.B. A novel neuromuscular form of glycogen storage disease type IV with arthrogryposis, spinal stiffness and rare polyglucosan bodies in muscle. *Neuromuscul. Disord.* 2016; 26(10): 681-687.
36. 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.
37. Hodax J.K., Uysal S., Quintos J.B., Phornphutkul C. Glycogen storage disease type IX and growth hormone deficiency presenting as severe ketotic hypoglycemia. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2017; 30(2): 247-251.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Steunenbergh T.A.H., Peeks F., Hoogeveen I.J., Mitchell J. J., Mundy H.R., Boer F., Lubout C.M.A., et al. Safety issues associated with dietary management in patients with hepatic glycogen storage disease. *Mol. Genet. Metab.* 2018; 125(Issues 1-2): 79-85.
 42. Laumonier H., Bioulac-Sage P., Laurent C. et al. Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification. *Hepatology.* 2008; 48: 808–818.
 43. 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.
 44. 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.
 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. Клиническая диетология детского возраста: Руководство для врача. Под ред. Т.Э. Боровик, К.С.Ладодо. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. 608 с.
 47. Heller S., Worona L., Consuelo A. Nutritional therapy for glycogen storage diseases. *J. Pediatr.Gastroenterol. Nutr.* 2008; 47(Suppl.1): 15-21
 48. Уварова Е.В. Течение гликогеновой болезни печени у детей в условиях комплексной терапии: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2005. 28 с.
 49. Correia C.E., Bhattacharya K., Lee P.J., Shuster J.J., Theriaque D.W., Shankar M.N., Smit G.P., Weinstein D.A. Use of modified cornstarch therapy to extend fasting in glycogen storage disease types Ia and Ib. *Am.J. Clin. Nutr.* 2008; 88(5):1272-1276.
 50. Visser G., Rake J., Labrune P., Leonard J.V., Moses, S., Ullrich, K., Wendel U., Groenier K.H. Smit G. P. Granulocyte colony-stimulating factor in glycogen storage disease type 1b. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. *Eur. J. Pediatr,* 2002; 161 (Suppl.1): S83–S87.
 51. Melis D., Parenti G., Della Casa R., et al. Crohn’s-like ileo-colitis in patients affected by glycogen storage disease Ib: two years’ follow-up of patients with a wide spectrum of gastrointestinal signs. *Acta Paediatr.* 2003;92(12):1415–21.

52. Готье С.В., Цирульникова О.М., Мнацаканян Д.С. и др. Трансплантация печени у детей с болезнями накопления гликогена: оценка риска и необходимость ее проведения. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2013;15(1):67–74.
53. Филин А.В., Семенков А.В., Коротеева Н.А., et al. Родственная пересадка фрагментов печени при гликогенозах I типа: первый российский опыт. Трансплантология. 2011;2–3:24–28.
54. 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.
55. Oshita A., Itamoto T., Amano H., Ohdan H., Tashiro H., Asahara T. Perioperative management of benign hepatic tumors in patients with glycogen storage disease type Ia. J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. 2008;15(2):200–03.
56. Stone WL, Basit H, Adil A. Glycogen Storage Disease. [Updated 2020 Jun 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 01. 2020.

Приложение А1. Состав рабочей группы

Намазова-Баранова Л.С.- акад. РАН, профессор, д.м.н., президент Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPISA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России.

Баранов А.А.- акад. РАН, профессор, д.м.н.; почетный президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, главный внештатный специалист педиатр Минздрава России.

Вишнева Е.А. - д.м.н., заместитель руководителя по науке НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Вашакмадзе Н.Д. - д.м.н., заведующая отделом редких болезней НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России член Союза педиатров России

Журкова Н.В. - к.м.н., ведущий научный сотрудник Отдел орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний, врач-генетик НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБУЗ ЦКБ РАН, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).

Гундобина О.С. к.м.н., ведущий научный сотрудник, врач-гастроэнтеролог НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, член Союза педиатров России.

Петряйкина Е.Е. - к.м.н., директор РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ имени Н.И. Пирогова, профессор кафедры доказательной медицины медицинского института РУДН, Главный внештатный специалист детский эндокринолог Департамента здравоохранения города Москвы

Аверкина Н.А. – к.м.н., главный специалист ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, врач-гастроэнтеролог

Маргиева Т.В. – к.м.н., заведующая отделом научных проблем нефроурологии и метаболических нарушений, НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, врач-нефролог, член Союза педиатров России

Сурков А.Н., заведующий гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, к.м.н., врач-гастроэнтеролог, член Союза педиатров России;

Потапов А.С., проф., д.м.н., главный научный сотрудник (гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России), член Союза педиатров России.

Багаева М.Э., к.м.н., старший научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Строкова Т.В., д.м.н., профессор РАН, заведующий отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Таран Н.Н. к.м.н., старший научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

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

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

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

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

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

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

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска – 8 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

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

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

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

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

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

Консультация и экспертная оценка

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

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

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

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

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

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

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Приложение А3.1 Нормативные документы и ресурсы, на основании которых разработаны клинические рекомендации

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями" от 15 ноября 2012 г. N 917н).
2. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. № 366н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи»
3. Информация о лекарственных препаратах: Государственный реестр лекарственных средств: <https://grls.rosminzdrav.ru>
4. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011 г., № 48, ст. 6724);
5. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10);
6. Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012г. № 1183н «Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников».
7. Приказ МЗ РФ от 23 июля 2010 г. № 541н. Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения.
8. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций».
9. Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».
10. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".

11. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 27 августа 2019 г. 585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы»;

12. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 14 января 2019 г. № 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения»

13. Приказ Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» от 9 августа 2005 г. № 494

14. Информационное письмо Минздрава России по возможности закупки лекарственного препарата по торговому наименованию (<https://www.rosminzdrav.ru/news/2019/12/18/13043-minzdrav-podgotovil-informatsionnoe-pismo-po-vozmozhnosti-zakupki-lekarstvennogo-preparata-po-torgovomu-naimenovaniyu>).

Информация о лекарственных средствах: <https://grls.rosminzdrav.ru/>

Основные нормативно-правовые акты, регулирующие оказание паллиативной медицинской помощи

1. Федеральный закон "О внесении изменений в Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи" от 06.03.2019 № 18-ФЗ.

2. Приказ Минздрава России № 345н, Минтруда России от 31.05.2019 № 372н «Об утверждении положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья».

3. Приказ Минздрава России № 348н от 31 мая 2019 года «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания органов и систем организма человека, предоставляемых для использования на дому».

4. Приказ Минздрава России № 505н от 10 июля 2019 года «Об утверждении Порядка передачи от медицинской организации пациенту (его законному представителю) медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, для использования на дому при оказании паллиативной медицинской помощи».

5. Приказ МЗ РФ № 831 от 3 октября 2019 года «Об утверждении ведомственной целевой программы «Развитие системы оказания паллиативной медицинской помощи».

Приложение А3.2 Классификация, клинико-лабораторная и биохимическая характеристика гликогеновой болезни [22]

Тип гликогеновой болезни	Фермент	Структура и особенности накопления гликогена	Ткани или клетки, в которых выявляется недостаточность фермента					Лабораторные изменения		Другие симптомы, течение, прогноз
			Печень	Мышцы	Эритроциты	Лейкоциты	Фибробласты	Гипогликемия	Гиперлипидемия	
Ia (болезнь Гирке)	Глюкозо-6-фосфатаза	Нормальная структура, повышенное содержание	+	–	–	–	–	+	+	Задержка роста и полового развития, лактатацидоз, гиперурикемия, подагра, аденомы печени, гепатоцеллюлярные карциномы, нефромегалия, нефролитиаз/нефрокальциноз, фокально-сегментарный гломерулосклероз, почечная недостаточность, кроноподобные воспалительные заболевания кишечника
Ib	Транслоказа глюкозо-6-фосфатазы (микросомальный транспортный белок T ₁)	Нормальная структура, повышенное содержание	+	–	–	–	–	+	+	Аналогичны при типе Ia + нейтропения

Ic	Микросомальный транспортный белок T ₂	Нормальная структура, повышенное содержание	+	-	-	-	-	+	+	Аналогичны при типе Ia
II, болезнь Помпе	α -1, 4-глюкозидаза (кислая мальтаза)	Нормальная структура, повышенное содержание, гликоген накапливается в лизосомах	+	+	-	±	+	-	+	Мышечная слабость, сердечная недостаточность, смерть в возрасте около 2 лет (младенческий вариант)
III, болезнь Кори-Форбса (IIIa, b, c, d)	Амило-1, 6-глюкозидаза и/или 4- α -D-глюканотрансфераза (гликоген-деветвящий фермент)	Короткие боковые цепи, повышенное содержание	+	+	+	+	+	+	+	Миопатия, фиброз или цирроз печени, либо улучшение состояния с уменьшением степени выраженности симптоматики
IV, болезнь Андерсен	Амило-1, 4:1, 6-глюкантрансфераза (гликоген-ветвящий фермент)	Удлиненные боковые цепи, нормальное содержание	+	+	+	+	+	-	-	Отставание в развитии, цирроз, смерть в возрасте около 5 лет от печеночной недостаточности без трансплантации печени, реже — отсутствие прогрессирования заболевания
V, болезнь Мак-Ардла	Мышечная фосфоорилаза	Нормальная структура, умеренно повышенное содержание	-	+	-	-	-	-	-	Физическая нагрузка провоцирует судороги, рабдомиолиз, миоглобинурия, почечная недостаточность
VI, болезнь Херса	Печеночная фосфоорилаза	Нормальная структура, повышенное	+	-	+	+	-	+	-	Отставание в росте, регрессирование симптоматики с возрастом

		содержание								
VII, Таури	болезнь Мышечная фосфофрукто киназа	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 тестикуляр- ной / печеночн ой 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 фосфоглицерат мутаза-2		-	+	?	?	?	-	-	При выраженных физических нагрузках мышечные спазмы, миалгии, рабдомиолиз
синдром	Транспортер		+	-	-	-	-	+	-	Задержка психомоторного

Фанкони– Бикеля	глюкозы (<i>GLUT2</i>)									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	Фосфоглюком утаза-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
Болезнь накопления гликогена в сердце	Фосфорилазки наза сердца	Нормальная структура, повышенное содержание в миокарде	-	-	-	-	-	+	-	Резкая брадикардия, выявляемая антенатально, кардиомегалия, кардиомиопатия, бивертрикулярная гипертрофия, застойная сердечная недостаточность, отек легких, асцит,

										нефромегалия, мышечная миопатия	диффузная гипотония,
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---------------------------------	----------------------

Примечание: «?» - нет данных.

**Приложение А3.3 Потребность в основных пищевых веществах и энергии детей
с гликогеновой болезнью [46]**

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

Приложение А3.4 План ведения пациента с гликогеновой болезнью

Обязательное при каждом диспансерном приеме обследование	Частота проведения
Антропометрия (рост, масса, расчет массоростового соотношения)	1 раз в 3 мес
Общий (клинический) анализ крови развернутый	1 раз в 3 мес (дополнительно при хронической нейтропении и ее лечении Г-КСФ)
Общий (клинический) анализ мочи	1 раз в 3 мес
Контроль гликемии (Исследование уровня глюкозы в крови)	1 раз в 3 мес (дополнительно при обострении, на фоне интеркуррентных заболеваний)
Контроль кислотно-основного состояния (Исследование уровня буферных веществ в крови, Исследование уровня водородных ионов (рН) крови)	1 раз в 3 мес (дополнительно при обострении, на фоне интеркуррентных заболеваний)
Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, лактат, общий белок, холестерин, триглицериды, мочева 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
Гликемический профиль (при первичной госпитализации для верификации диагноза — с глюкозой, далее — с пищевой нагрузкой)	1 раз в год
Определение содержания альфафетопротеина 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 (эластометрия печени)	1 раз в год
Компьютерная томография или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости (по показаниям)	1 раз в год (при наличии аденом печени — 1 раз в 3–6 мес)
Эзофагогастродуоденоскопия (по показаниям)	1 раз в год
Остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника	1 раз в год
Электрокардиограмма	1 раз в год
При ежегодном обследовании в отделении выполняют все исследования, осуществляемые	

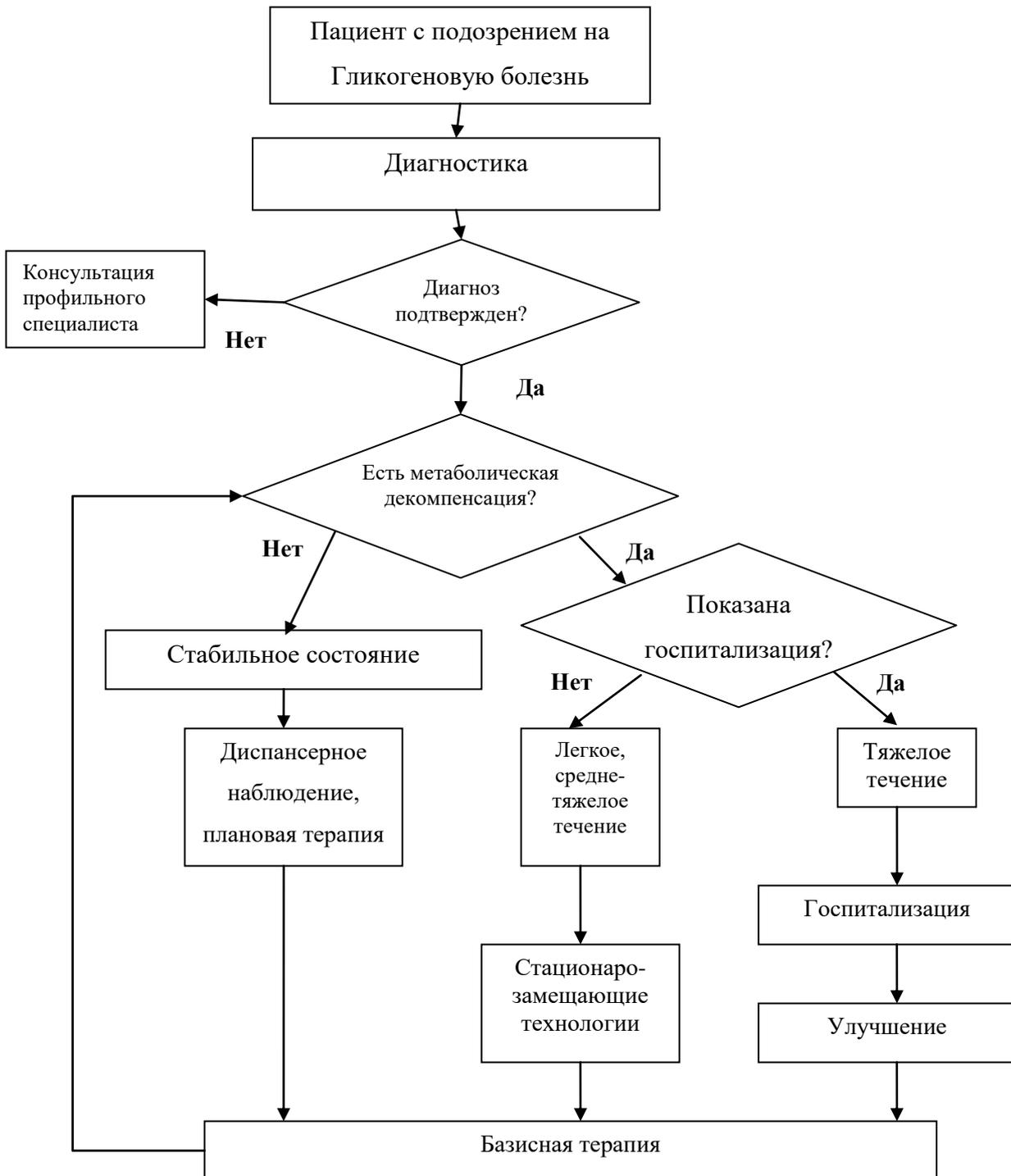
при каждом амбулаторном приеме. Кроме того, дополнительно, по показаниям, проводят рентгенологическое исследование органов грудной клетки, грудного отдела позвоночника, костей кистей, электроэнцефалограмму, МРТ головного мозга, определение в крови уровней IgG, IgM, IgA, IgE общего и специфических, HBsAg, anti-HCV, а также микробиологическое исследование мазков из носа и зева, пункционную биопсию печени с морфологическим исследованием биоптата, проводят консультации различными специалистами (врач-диетолог, врач-кардиолог/врач-детский кардиолог, врач-нефролог, врач-гематолог, врач-невролог, врач-хирург/врач-детский хирург, врач-оториноларинголог, врач-травматолог-ортопед, врач-эндокринолог/врач-детский эндокринолог, врач-аллерголог-иммунолог, врач-стоматолог, , медицинский психолог, социальный работник) и др.

Приложение А3.5 Расшифровка примечаний

...** – препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» (с изменениями, внесенными Распоряжением Правительства РФ от 23 ноября 2020 г. № 3073-р «О внесении изменений в распоряжение Правительства РФ от 12 октября 2019 г. № 2406-р.

#... - применение off-label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и пациента в возрасте старше 15 лет;

Приложение Б. Алгоритм ведения пациента



Приложение В. Информация для пациентов

Гликогеновая болезнь (гликогенозы, болезни накопления гликогена) – это обобщающее название группы генетических заболеваний, в основе которых лежит нарушение образования или расщепления гликогена – главного источника глюкозы в организме, которая необходима нам для поддержания нормальной жизнедеятельности. Гликогеновую болезнь относят к редким заболеваниям, так как частота ее встречаемости составляет примерно 1 случай на 60 000 новорожденных. В обмене гликогена в организме участвует множество ферментов, активность которых при гликогеновой болезни в результате генетического дефекта (мутации) либо снижается, либо полностью отсутствует. В зависимости от нарушения функции того или иного фермента принято выделять различные типы заболевания. Так, в настоящее время известно до 15 типов гликогеновой болезни, которые подразделяют на печеночные, мышечные и смешанные формы. В настоящем пособии мы коснемся только тех типов гликогеновой болезни, которые протекают с преимущественным поражением печени (I, III, VI и IX типы).

В результате генетической предрасположенности у новорожденного ребенка гликоген не может быть превращен в глюкозу, поэтому он накапливается в печени в больших количествах, из-за чего орган приобретает огромные размеры, а в крови отмечается низкий уровень глюкозы. Без своевременного начала лечения состояние малыша ухудшается, непродолжительное голодание может привести к гипогликемической коме и даже летальному исходу. Поскольку глюкоза участвует во многих обменных процессах в организме, ее дефицит вызывает изменения других показателей крови. Например, увеличивается концентрация холестерина и триглицеридов, в результате чего развивается жировая инфильтрация печени, которая еще больше ухудшает ее функциональное состояние. Высокая концентрация лактата в крови приводит к так называемому метаболическому ацидозу, а увеличение содержания мочевой кислоты способствует развитию подагры. Дефицит кальция является причиной медленного роста детей, остеопороза и дефектов зубной эмали.

Специфическое лечение гликогеновой болезни до настоящего времени не разработано. На сегодняшний день основным правилом терапии является строгое соблюдение режима питания и специализированной диеты для предупреждения снижения уровня глюкозы ниже допустимых значений и связанных с этим других нарушений обмена веществ, а также коррекцию нарушений функционального состояния печени, желчевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта. Большое значение придается организации дробного питания с равномерным распределением легкорастворимых углеводов в течение суток.

Неотъемлемой составляющей диеты является назначение сырого кукурузного крахмала, имеющего свойство медленно и непрерывно расщепляться под действием ферментов поджелудочной железы до глюкозы. Его необходимо употреблять каждые 4-6 часов (включая ночной прием). Из пищевого рациона исключаются сахароза (пищевой сахар), фруктоза и галактоза, так как эти сахара при гликогеновой болезни могут усиливать нарушения обмена веществ и ухудшать состояние больных.

Хроническое заболевание оказывает негативное влияние на физическое состояние больного, снижает его активность и ограничивает жизнедеятельность, постепенно приводя к инвалидизации. Сегодня, благодаря развитию эффективных диагностических и лечебных подходов, гликогеновую болезнь можно эффективно контролировать, а с помощью систематической комплексной реабилитации предупреждать возникновение осложнений. Это позволяет снизить до минимума ограничения жизнедеятельности больного, тем самым способствуя его интеграции в общество.

Наиболее часто задаваемые пациентами и их родителями вопросы и ответы:

1. **Вопрос:** Сколько пациентов с таким заболеванием?

Ответ: В мире распространенность болезней накопления гликогена встречается, примерно, у одного живорожденного на 50 000-100 000. Значит, таких людей в Российской Федерации несколько тысяч.

2. **Вопрос:** Способна ли печень избавляться от накопленного гликогена, выбрасывая его в организм?

Ответ: Сам по себе не попадает в организм из печени. Гликоген это очень большая молекула, которая не может проходить через клеточные стенки.

3. **Вопрос:** При гликогенозе 1 типа (дефицит глюкозо-6-фосфатазы) накапливается ли гликоген в каких-либо других органах, кроме печени?

Ответ: Дефицит глюкозо-6-фосфатазы также известен как гепаторенальная болезнь накопления гликогена. Это происходит из-за того, что гликоген накапливается, как в печени, так и в почках, что приводит к увеличению почек.

4. **Вопрос:** У всех ли детей бывают судороги при падении уровня сахара в крови?

Ответ: У некоторых детей с гликогенозом 1 и 3 типов даже при низком уровне сахара

в крови судороги возникают не всегда, что может быть связано с изменением у большинства детей метаболизма, при котором используются другие источники энергии.

5. **Вопрос:** Важна ли для детей с гликогенозами диета с высоким содержанием белка?

Ответ: Использование диеты с высоким содержанием белка может быть полезно для людей с гликогенозом 2 и 3 типов. У пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатазы белок не может превращаться в глюкозу из-за дефицита этого ключевого фермента. Пациенты с гликогенозом 1 типа обычно получают 60-70% калорий в виде углеводов. В настоящее время считается, что диета с относительно низким содержанием жиров приносит пользу всем, поскольку при некоторых формах гликогенозов имеет место гиперлипидемия.

6. **Вопрос:** При случайных погрешностях в диете (конфеты, например) насколько могут

быть серьезны последствия?

Ответ: Важно придерживаться сбалансированной диеты. Случайные неосторожности вряд ли вызовут серьезные проблемы.

7. **Вопрос:** Когда дети заболевают инфекцией, сопровождающейся рвотой, что необходимо предпринять?

Ответ: Детям с заболеваниями накопления гликогена, у которых наблюдается длительная рвота, необходимо проведение инфузионной терапии (введение жидкости через вену), содержащей глюкозу. Если вы выезжаете за пределы вашего места проживания, необходимо попросить вашего лечащего врача составить инструкцию в письменном виде, чтобы можно было справиться с этой ситуацией в чужом городе.

8. **Вопрос:** Каковы шансы, что у человека с болезнью накопления гликогена будут собственные дети?

Ответ: Многие взрослые с гликогенозами имеют собственных детей.

9. **Вопрос:** Если бы двум детям одного возраста с гликогенозом 1 типа, но с разным отношением к выполнению рекомендаций врача, сделали биопсию печени, можно было бы видеть разницу в их печени?

Ответ: Биопсия печени у пациента с хорошей комплаентностью к лечению будет содержать меньше жира. Концентрация гликогена существенно не изменится.

10. **Вопрос:** Перерастет ли мой ребенок болезнь накопления?

Ответ: Это генетический дефект, который навсегда закодирован в генетической структуре человека.

11. **Вопрос:** Проводятся ли исследования для изобретения лекарства от гликогенозов?

Ответ: В поисках лечения болезней накопления гликогена проводится огромная работа. Некоторые ключевые ферменты выделены. Быстрый прогресс в молекулярной генетике дает самые оптимистичные прогнозы в этой области.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Не применяются