Федеральное государственное автономное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Сурков Андрей Николаевич

ГЛИКОГЕНОВАЯ БОЛЕЗНЬ У ДЕТЕЙ: НОВЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА, СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ, ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:
Академик РАН
Баранов Александр Александрович

Москва – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ……..... 7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ……..... 19
1.1. Гликогеновая болезнь: современные представления……. 19
1.1.1. Историческая справка…… 19
1.1.2. Классификация……... 20
1.1.3. Гликогеновая болезнь I типа……. 22
1.1.4. Гликогеновая болезнь III типа……..... 25
1.1.5. Гликогеновая болезнь IV типа..…… 27
1.1.6. Гликогеновая болезнь VI типа…….. 29
1.1.7. Гликогеновая болезнь IX типа..……. 30
1.2. Проблемы молекулярно-генетической диагностики различных типов гликогеновой болезни……..... 32
1.3. Проблемы комплексной оценки структурно-функциональных нарушений печени у детей с гликогеновой болезнью……..... 35
1.3.1. Биопсия печени……..... 35
1.3.2. Методы визуализации печени……..... 36
1.3.3. Молекулярные механизмы фиброгенеза печени при гликогеновой болезни…… 40
1.3.4. Молекулярные механизмы клеточной гибели и эндотелиальной дисфункции при гликогеновой болезни……..... 40
1.3.5. Выраженность тяжести поражения печени при гликогеновой болезни…….. 42
1.4. Проблемы оценки выраженности метаболических нарушений у детей с гликогеновой болезнью……..... 44
1.4.1. Митохондриальная дисфункция при нарушениях обмена веществ…….. 44
1.4.2. Молекулярные механизмы костного ремоделирования у детей с гликогеновой болезнью……..... 48
1.4.3. Проблема оценки состояния углеводного обмена и приверженности лечению у детей с гликогеновой болезнью……..... 48
1.5. Проблемы лечения детей с гликогеновой болезнью……..... 50
1.5.1. Особенности диетотерапии……... 50
1.5.2. Особенности медикаментозной терапии……. 51
1.5.3. Проблемы хирургического лечения…… 52
1.5.4. Перспективы лечения гликогеновой болезни……. 53
1.5.5. Прогноз при гликогеновой болезни……. 54
1.6. Медико-социальные аспекты гликогеновой болезни в Российской Федерации…….. 55
1.6.1. Проблемы оценки качества жизни детей с гликогеновой болезнью……. 55
1.6.2. Проблемы психолого-педагогической реабилитации детей с глкигеновой болезнью…….. 56
1.6.3. Проблемы социализации пациентов с гликогеновой болезнью и повышения квалификации медицинских работников……... 60
ГЛАВА 2. ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……..... 63
2.1. Характеристика пациентов, дизайн исследования…….. 63

2.2. Методы исследования…… 65
2.3. Статистическая обработка полученных данных……. 87
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГЛИКОГЕНОВОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ: ИЗМЕНЕНИЯ НА СИСТЕМНОМ, ОРГАННОМ И ТКАНЕВОМ УРОВНЯХ ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА ПАЦИЕНТОВ…….. 88
3.1. Создание Регистра пациентов детского возраста с гликогеновой болезнью……. 88
3.2. Эпидемиологические аспекты гликогеновой болезни в Российской Федерации…….. 91
3.2.1. Эпидемиологические данные о гликогеновой болезни у детей с Российской Федерации……..... 91
3.2.2. Анализ численности детей с гликогеновой болезнью в Российской Федерации……..... 95
3.3. Социальный статус семей пациентов с гликогеновой болезнью……. …. 99
3.4. Характеристика анамнеза жизни и заболевания детей с гликогеновой болезнью……. 100
3.4.1. Акушерский анамнез матерей детей с гликогеновой болезнью……... 100
3.4.2. Генеалогический анамнез детей с гликогеновой болезнью…….. 101
3.4.3. Ранний анамнез детей с гликогеновой болезнью…… 104
3.4.4. Дебют заболевания……. 105
3.4.5. Особенности верификации гликогеновой болезни у обследованных детей…… 106
3.5. Клиническая характеристика пациентов с гликогеновой болезнью…..... 108
3.6. Лабораторная характеристика пациентов с гликогеновой болезнью……. 109
3.7. Особенности лабораторных изменений у детей в зависимости от типа гликогеновой болезни……... 112
3.8. Оценка эффективности длительной комбинированной терапии гликогеновой болезни…… 115
3.9. Ультразвуковые изменения внутренних органов при гликогеновой болезни…… 120
3.10. Морфологические изменения печени у детей с гликогеновой болезнью……..... 123
3.11. Оценка нарушений функции печени у детей с гликогеновой болезнью……..... 129
3.12. Митохондриальная дисфункция у детей с гликогеновой болезнью…….. 130
3.12.1. Определение активностей внутриклеточных дегидрогеназ лимфоцитов периферической крови у детей с гликогеновой болезнью…… 130
3.12.2. Особенности метаболизма популяций лимфоцитов у детей с гликогеновой болезнью……. 137
ГЛАВА 4. НОВЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ У ДЕТЕЙ С ГЛИКОГЕНОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ…….. 141
4.1. Молекулярно-генетическая характеристика обследованных детей с гликогеновой болезнью……. 141
4.2. Оценка состояния костной ткани у детей с гликогеновой болезнью…… 149
4.2.1. Оценка костного возраста у детей с гликогеновой болезнью…… 149
4.2.2. Минеральная плотность костной ткани у детей с гликогеновой болезнью……..... 151

4.2.3. Биомаркеры костного ремоделирования у детей с гликогеновой болезнью……..... 152
4.3. Биомаркеры апоптоза у детей с гликогеновой болезнью…….. 158
4.4. Прямые биомаркеры фиброзирования печени у детей с гликогеновой болезнью……..... 161
4.5. Эндотелиальная дисфункция у детей с гликогеновой болезнью……. 164
4.6. Оценка стадии фиброза печени с помощью транзиентной эластографии печени у детей с гликогеновой болезнью……... 166
4.7. Количественная ультразвуковая оценка структуры паренхимы печени с помощью методики Acoustic Structure Quantification у детей с гликогеновой болезнью……. 170
4.8. Особенности визуализации органов брюшной полости и почек у детей с гликогеновой болезнью по данным компьютерной томографии……. 173
4.9. Оценка нарушений углеводного обмена у детей с гликогеновой болезнью по данным системы непрерывного мониторинга глюкозы……..... 181
ГЛАВА 5. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕТЕЙ С ГЛИКОГЕНОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ИХ РОДИТЕЛЕЙ ЛЕЧЕНИЮ……... 194
5.1. Результаты оценки качества жизни детей с гликогеновой болезнью…….. 194
5.2. Исследование психологических и медико-социальных факторов, влияющих на результаты лечения детей с гликогеновой болезнью……. 201
5.2.1. Медико-социальная характеристика детей с гликогеновой болезнью……. 202
5.2.2. Исследование эмоциональной сферы детей с гликогеновой болезнью……. 208
5.2.3. Исследование самосознания детей с гликогеновой болезнью……. 212
5.2.4. Исследование приверженности лечению родителей детей с гликогеновой болезнью……... 213
5.2.5. Сравнительный анализ результатов психолого-педагогического обследования детей с гликогеновой болезнью……. 218
ГЛАВА 6. ОРГАНИЗАЦИЯ РАЦИОНАЛЬНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ И ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ГЛИКОГЕНОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ЧЛЕНАМ ИХ СЕМЕЙ, ПОВЫШЕНИЕ КВАЛИФИКАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ……..... 228
6.1. Совершенствование медицинской помощи детям с гликогеновой болезнью……..... 228
6.2. Организация психолого-педагогической помощи ребенку с гликогеновой болезнью и его родителям в медицинском стационаре ……. 234
6.3. Создание первой благотворительной организации семей пациентов с гликогеновой болезнью……..... 238
6.4. Создание Федеральных клинических рекомендаций по ведению детей с гликогеновой болезнью……. 239
6.5. Издание специальной литературы по вопросам гликогеновой болезни у

детей…….. 240
6.6. Создание сайта по актуальным вопросам гликогеновой болезни……..... 242
ГЛАВА 7. КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ…….. 246
7.1. Клинический случай № 1…….. 246
7.2. Клинические случаи №№ 2 и 3……..... 255
7.3. Клинический случай № 4…….. 267
7.4. Клинический случай № 5…….. 274
7.5. Клинические случаи №№ 5 и 6……..... 282
ГЛАВА 8. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ…….. 289
8.1. Создание системы учета пациентов детского возраста с гликогеновой болезнью……..... 289
8.2. Эпидемиологические данные о гликогеновой болезни у детей в Российской Федерации…… 290
8.3. Особенности анамнестических данных детей с гликогеновой болезнью…….. 292
8.4. Клинико-лабораторные и ультразвуковые особенности у детей с гликогеновой болезнью……..... 295
8.5. Эффективность длительной комбинированной терапии у детей с гликогеновой болезнью……..... 297
8.6. Особенности морфологических изменений печени у детей с гликогеновой болезнью……..... 298
8.7. Особенности нарушений структурно-функционального состояния печени у детей с гликогеновой болезнью…… 300
8.8. Митохондриальная дисфункция у детей с гликогеновой болезнью……. 305
8.9. Молекулярно-генетические особенности гликогеновой болезни в Российской Федерации……. 308
8.10. Особенности костного ремоделирования у детей с гликогеновой болезнью……..... 311
8.11. Особенности программируемой клеточной гибели и эндотелиальной дисфункции у детей с гликогеновой болезнью……..... 312
8.12. Особенности фиброзирования печени у детей с гликогеновой болезнью……..... 317
8.13. Особенности углеводного обмена у детей с гликогеновой болезнью..... 320
8.14. Особенности качества жизни детей с гликогеновой болезнью…….. 322
8.15. Психолого-педагогические аспекты гликогеновой болезни……. 326
8.16. Социализация пациентов с гликогеновой болезнью и членов их семей, повышение квалификации медицинских работников…….. 330
ЗАКЛЮЧЕНИЕ…….. 334
ВЫВОДЫ…….. 340
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……..... 346
Список сокращений и условных обозначений…….. 347
Список литературы……..... 352
Приложение А (справочное). Техническое описание Регистра пациентов детского возраста с гликогеновой болезнью…….. 383
Приложение Б (справочное). Основные дифференциально-диагностические критерии различных типов гликогеновой болезни…… 400
Приложение В (рекомендуемое). Общие рекомендации для членов

междисциплинарной команды (врачей, медицинских сестер, психологов) по повышению уровня приверженности родителей детей с гликогеновой болезнью……..... 406
Приложение Г (рекомендуемое). Алгоритм действий родителей по реализации психологического потенциала детей с гликогеновой болезнью……..... 407

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Гликогеновая болезнь (ГБ, син.: гликогенозы, болезни накопления гликогена, МКБ10 – Е 74.0) – общее название группы наследственных заболеваний, связанных с нарушением углеводного обмена, а именно с метаболизмом гликогена, что приводит к нарушению его синтеза или распада и сопровождается избыточным накоплением этого полисахарида в основном в печени и/или мышцах [191, 236, 297, 431]. В зависимости от того или иного энзимного дефекта, а также от типа поражаемой ткани в настоящее время выделяют 15 типов ГБ [404].

В мировой медицине ГБ известна уже в течение 97 лет [437]. Первая отечественная публикация, в которой описано клиническое наблюдение пациента с этим заболеванием, появилась 73 года назад [96]; к началу 1970-х гг. сообщено о 20 случаях ГБ в нашей стране [87]. Впоследствии было выполнено лишь несколько фундаментальных отечественных исследований, посвященных изучению этой патологии [105, 135, 146]. По различным оценкам общая частота заболеваемости ГБ в мире составляет 1 случай на 20 000-43 000 живорожденных детей [431]. До настоящего времени численность пациентов с ГБ в Российской Федерации (РФ) не известна, т.к. отсутствует единый регистр таких больных, который бы позволил вести учет заболеваемости, мониторинг состояния пациентов, своевременно корректировать терапию.

Несмотря на большой опыт в плане клинической, биохимической [55, 134, 451], ультразвуковой [30] и морфологической [97, 275, 317] диагностики ГБ у детей, окончательная верификация заболевания и его типов возможна лишь посредством молекулярно-генетического исследования [339, 427, 513, 522], однако полное секвенирование многочисленных генов по отдельности требует больших временных и материальных затрат.

Разработанный ранее алгоритм обследования детей с подозрением на ГБ [17, 134] включал обязательное проведение гликемических и лактатемических кривых на фоне нагрузки глюкозой, проб с адреналином, глюкагоном и галактозой, что представляло опасность для состояния пациента при ошибочном предварительном диагнозе, т.к.

могло сопровождаться агликемией, выраженным лактат-ацидозом. В связи с чем вопрос о «золотом стандарте» диагностики ГБ остается открытым.

В последние годы активно обсуждается вопрос о наличии митохондриальной дисфункции при различных видах патологии: нейродегенеративных заболеваниях [178], метаболическом синдроме [301], сахарном диабете (СД) [370], неалкогольной жировой болезни печени [308, 365, 526]. Поскольку при ГБ хроническая гипогликемия [39] может приводить к тяжелым нарушениям обмена веществ: лактат-ацидозу [319], гиперлипидемии [170], гиперурикемии [15, 482], появилось мнение о наличии дисфункции митохондрий и при ГБ [259], однако отечественные исследования по этому вопросу отсутствуют.

Открыт вопрос о патогенетических механизмах повреждения гепатоцитов при данном заболевании. В некоторых научных работах показана определенная роль апоптоза, как основополагающего пути программируемой клеточной гибели [255, 493]. Трудности выполнения биопсии у детей с ГБ очевидны, но до сих пор проблема неинвазивной диагностики стадии фиброза печени (ФП) остается нерешенной.

Тяжелое течение хронических заболеваний, несомненно, приводит к инвалидизации пациентов [9]. Дети с ГБ имеют специфический внешний вид, значительные функциональные нарушения и ограничения жизнедеятельности. С возрастом повышается риск развития осложнений, таких как цирроз [164], аденомы печени [203, 309, 429], подагра [482, 550], остеопороз [394, 399], воспалительные заболевания кишечника [228, 346, 519], тяжело протекающие на фоне нейтропении бактериальные инфекции [215, 320, 529]. Все это сказывается на качестве жизни таких пациентов, как было показано в единичных зарубежных работах [478, 491]. Публикации, посвященные исследованию качества жизни (КЖ) детей с ГБ, в нашей стране отсутствуют. Равно как и нет сведений об особенностях психологического статуса таких больных, отношении детей с ГБ и их родителей к заболеванию. Соответственно, отсутствует модель их психолого-педагогической реабилитации.

Степень разработанности темы исследования

За рубежом были разработаны клинические рекомендации по ведению пациентов с ГБ I типа [335, 452, 532] и III типа [336, 481], однако они не адаптированы для

российской популяции больных. Отсутствие современного опубликованного практического руководства для врачей приводит к гиподиагностике болезни в реальной клинической практике и ошибкам в тактике ведения пациентов. Отсутствуют также пособия для родителей детей с ГБ, поэтому родственники больного не имеют возможности выбрать верные стратегии поведения в тяжелой жизненной ситуации. По-прежнему не разработан алгоритм маршрутизации пациентов с ГБ на разных этапах оказания медицинской помощи.

В настоящем исследовании представлена клинико-эпидемиологическая, патогенетическая и молекулярно-генетическая характеристика выборки детей с печеночными формами ГБ, показана динамика лабораторных показателей на фоне длительной терапии, особенности морфологических изменений в печени, определены возможности новых методов визуализации в диагностике ГБ, освещены вопросы, касающиеся качества жизни и психолого-педагогической реабилитации детей с ГБ.

Цель исследования

Усовершенствование системы оказания медицинской и психолого-педагогической помощи детям с печеночными формами гликогеновой болезни на основании изучения патогенетических, клинических и психосоциальных особенностей, а также возможностей применения высокотехнологичных диагностических методов.

Задачи исследования

1. Создать электронную межрегиональную базу данных (регистр) для совершенствования системы учета и мониторинга за состоянием здоровья пациентов детского возраста с гликогеновой болезнью и проанализировать структуру когорты детей с данной патологией в Российской Федерации.
2. Изучить механизмы программируемой гибели клеток, фиброзирования печени и костного ремоделирования у детей с гликогеновой болезнью с помощью комплекса биомаркеров.
3. Изучить молекулярно-генетические особенности пациентов с печеночными формами гликогеновой болезни с помощью массивного параллельного секвенирования

нового поколения, определить диагностическую ценность и возможности клинического применения данного метода.

4. Исследовать структурные и функциональные нарушения печени при гликогеновой болезни у детей с применением визуализационных техник (в сравнении с другими поражениями печени) и специально разработанной оценочной балльной шкалы, а также морфологического исследования гепатобиоптатов.

5. Оценить состояние углеводного обмена методом непрерывного мониторирования гликемии у детей с гликогеновой болезнью.

6. Определить выраженность митохондриальной дисфункции методом количественного цитохимического анализа активности внутриклеточных дегидрогеназ лимфоцитов у детей с гликогеновой болезнью.

7. Оценить эффективность длительной терапии у детей с гликогеновой болезнью по клиническим и биохимическим критериям.

8. Оценить качество жизни (в сравнении с другими хроническими заболеваниями), изучить социальную ситуацию и психологические особенности детей с печеночными формами гликогеновой болезни, а также приверженность их родителей лечению для определения направлений психолого-педагогического сопровождения.

9. Разработать комплексный алгоритм ведения детей с печеночными формами гликогеновой болезни на разных этапах оказания медицинской помощи в Российской Федерации, включая систему социализации пациентов и членов их семей и улучшение осведомленности о заболевании медицинского сообщества.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации:

- создана электронная межрегиональная база данных (регистр) пациентов детского возраста с гликогеновой болезнью;
- изучены эпидемиологические аспекты гликогеновой болезни с уточнением численности пациентов детского возраста;
- проведена оценка степени нарушения функции печени у детей с гликогеновой болезнью с помощью специально разработанной балльной шкалы;

- доказано наличие митохондриальной дисфункции и показаны особенности метаболизма популяций лимфоцитов у детей с гликогеновой болезнью;
- дана молекулярно-генетическая характеристика детей с гликогеновой болезнью;
- изучены механизмы программируемой гибели клеток, особенности фиброгенеза печени и костного ремоделирования у детей с гликогеновой болезнью с помощью определения специальных биомаркеров;
- определены возможности неинвазивной диагностики стадий фиброза печени у детей с гликогеновой болезнью с помощью методик транзиентной эластографии и Acoustic Structure Quantification;
- выявлены особенности визуализации печени и почек у детей с гликогеновой болезнью по данным компьютерной томографии;
- проведена оценка нарушений углеводного обмена у детей с гликогеновой болезнью по данным системы непрерывного мониторинга уровня гликемии;
- проведена оценка качества жизни детей с гликогеновой болезнью;
- выявлены особенности отношения к болезни и процессу лечения детей с гликогеновой болезнью и их родителей.

Теоретическая и практическая значимость

В результате настоящего исследования определены эпидемиологические характеристики исследованной выборки детей с гликогеновой болезнью в Российской Федерации. С помощью разработанного метода секвенирования нового поколения определен спектр мутаций генов, ответственных за развитие различных типов гликогеновой болезни. Показана диагностическая и прогностическая ценность таких методов, как транзиентная эластография, количественная ультразвуковая оценка структуры печени методикой Acoustic Structure Quantification (ASQ), компьютерная томография органов брюшной полости и почек, непрерывное мониторирование гликемии, исследование активности дегидрогеназ лимфоцитов в оценке выраженности поражения внутренних органов и нарушений метаболизма при гликогеновой болезни. Установлена степень тяжести структурных и функциональных нарушений печени с помощью специально разработанных балльных шкал. Показана эффективность

длительной терапии у детей с печеночными формами гликогеновой болезни. Создан регистр пациентов с гликогеновой болезнью детского возраста. Издано учебно-методическое пособие для врачей по актуальным вопросам этиологии, патогенеза, клинико-лабораторных и инструментальных критериев диагностики и лечения гликогеновой болезни. Разработана модель психолого-педагогической помощи родителям детей с гликогеновой болезнью с учетом факторов индивидуально-личностного и социального характера, влияющих на социально-психологическую адаптацию родителей. Инициировано создание Межрегиональной благотворительной общественной организации «Союз семей пациентов с гликогеновой болезнью»; опубликованы медико-психолого-педагогические рекомендации для родителей детей с гликогеновой болезнью; разработан электронный ресурс (сайт). Разработана и валидирована технология массивного параллельного секвенирования с целью молекулярно-генетической диагностики различных типов ГБ. Показана высокая чувствительность и специфичность массивного параллельного секвенирования для поиска однонуклеотидных замен в кодирующих и прилегающих интронных областях, а также небольших делеций и дупликаций генов, мутации в которых приводят к развитию ГБ. Массивное параллельное секвенирование представляется необходимым для быстрой верификации ГБ, своевременного назначения адекватного лечения, профилактики осложнений, что позволит улучшить КЖ пациентов.

Практическая значимость состоит в разработке алгоритма ведения пациентов с печеночными формами ГБ у детей на разных этапах оказания медицинской помощи с определением оптимальной последовательности и кратности контрольных обследований.

Внедрение результатов работы в практику

Основные результаты, научные разработки и практические рекомендации, изложенные в диссертации, внедрены в научную и клиническую практику гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой, отделения стационарозамещающих технологий и консультативно-диагностического центра Научно-исследовательского института (НИИ) Педиатрии ФГАУ «Национальный

медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее – ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России).

Материалы работы внедрены в педагогический процесс кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты исследования представлены в «Федеральных клинических рекомендациях по оказанию медицинской помощи детям с гликогеновой болезнью», согласованных с Научным советом Министерства Здравоохранения Российский Федерации за № КР371 и размещенных в Рубрикаторе клинических рекомендаций Минздрава России (cr.rosminzdrav.ru, ID: КР371, 2016 г.).

Методология и методы исследования

При выполнении работы был осуществлен тщательный анализ современных отечественных и зарубежных данных, касающихся вопросов патогенеза, проблем верификации и терапии гликогеновой болезни у детей. Особое внимание уделяли оценке клинической, лабораторной, инструментальной, морфологической и молекулярно-генетической диагностики у данного контингента больных, а также качества их жизни и психологического статуса. Определяли эффективность длительной терапии. В диссертационном исследовании использовали данные обследования 600 детей, из которых 134 пациента страдали гликогеновой болезнью. Оценку медицинской документации проводили за период 10 лет, применяя методики описания и учета клинико-анамнестических, лабораторных и инструментально определяемых изменений, результаты анкетирования пациентов и их родителей. Анализ полученных данных проводили в соответствии с современными методами, включающими анализ вида распределений, описательные статистики, оценку достоверности, корреляционный анализ, вычисление операционных характеристик диагностического теста.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанная электронная система учета пациентов (регистр) является информативным инструментом, позволяющим анализировать социальные, эпидемиологические, анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные характеристики детей с гликогеновой болезнью, выявлять особенности течения заболевания на системном, органном и тканевом уровнях, а также оценивать эффективность длительной терапии.

2. Определение комплекса биомаркеров в крови позволило выявить особенности механизмов программируемой гибели клеток, фиброзирования и костного ремоделирования у детей с гликогеновой болезнью. Доказано наличие митохондриальной дисфункции, выраженность которой зависит от тяжести течения заболевания.

3. Разработанная методика массивного параллельного секвенирования нового поколения позволяет осуществлять раннее выявление гликогеновой болезни у детей, что имеет решающее значение для быстрой верификации диагноза, своевременного назначения адекватного лечения и профилактики осложнений.

4. Методы неинвазивной диагностики стадий фиброза (транзиентная эластография и Acoustic Structure Quantification) в сочетании с разработанной балльной шкалой позволяют оценить структурно-функциональное состояние печени у детей с гликогеновой болезнью.

5. Метод 72-часового непрерывного мониторинга глюкозы в крови информативен для оценки состояния углеводного обмена у детей с гликогеновой болезнью и может использоваться для разработки персонифицированного подхода к терапии сырым кукурузным крахмалом.

6. Совместные усилия родителей, специалистов и общества должны быть направлены на создание оптимальных условий для сохранения жизни и укрепления здоровья ребенка с гликогеновой болезнью, развития его физических, психических и интеллектуальных возможностей, социальной адаптации, повышение качества жизни. Разработанный алгоритм комплексной медико-психолого-педагогической помощи позволяет оптимизировать ведение детей с гликогеновой болезнью в амбулаторных и стационарных условиях.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, современными методами исследования, которые соответствуют поставленным в работе целям и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках. Подготовка, анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на XVI Съезде педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 16-19.02.2009 г.); XVI Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» (Москва, 17-19.03.2009 г.); 15-й Российской Гастроэнтерологической неделе (Москва, 12-14.10.2009 г.); Научно-практической конференции «Актуальные проблемы гастроэнтерологии (Василенковские чтения)» (Москва, 10.11.2009 г.); VI Международной конференции «Молекулярная медицина и биобезопасность» (Москва, 10-11.11.2009 г.); Научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» (Москва, 19-20.11.2009 г.); 4-м Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2-4.12.2009 г.); XIV Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 15-18.02.2010 г.); X Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 9-12.12.2009 г.); III Международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения-2009» (Санкт-Петербург, 2-4.12.2009 г.); 15-й Российской конференции «Гепатология сегодня» (Москва, 15-17.03.2010 г.); 12-м Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2010» (Санкт-Петербург, 19-21.05.2010 г.); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы в терапевтической практике» с международным участием (Казань, 27-28.05.2010 г.); IV Съезде Научного общества специалистов клинической лабораторной диагностики России и Научно-практической конференции «Лабораторная наука – практике: первое десятилетие XXI века» (Москва, 27-30.09.2010 г.); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные

вопросы морфологической диагностики заболеваний» (Витебск, Беларусь, 30.09.-1.10.2010 г.); 13-м Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2011» (Санкт-Петербург, 18-20.05.2011 г.); XVI Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 24-27.02.2012 г.); XVII Российском конгрессе «Гепатология сегодня» (Москва, 19-21.03.2012 г.); 14-м Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2012» (Санкт-Петербург, 14-16.05.2012 г.); 12th International Congress of inborn errors of metabolism (Barcelona, Spain, 3-6.09.2013 г.); International GSD Conference (Heidelberg, Germany, 28-30.11.2013 г); VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика-2014» (Москва, 18-20.03.2014 г.); XVII Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 14-16.02.2014 г.); 23rd Annual Conference of APASL (Brisbane, Australia, 12-15.03.2014 г.); Невском радиологическом форуме-2014 (Санкт-Петербург, 4-6.04.2014 г.); Итоговой Всероссийской студенческой научной конференции с международным участием «Медицинская весна» (Москва, 30.04.2014 г.); 47th Annual Meeting of the ESPGHAN (Jerusalem, Israel, 09-12.06.2014 г.); XIV Съезде Научного общества гастроэнтерологов России (Санкт-Петербург, 11-12.03.2014 г.); 16-м Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2014» (Санкт-Петербург, 19-21.05.2014 г.); European Human Genetics Conference 2014 (Milan, Italy, 31.05-03.06.2014 г.); 9th International conference on mitochondrial research EUROMIT (Tampere, Finland, 15-19.06.2014 г.), FEBS EMBO 2014 Conference (Paris, France, 30.08.-04.09.2014 г.); Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (Innsbruck, Austria, 02.-05.09.2014 г.); Международной научно-практической конференции молодых ученых России и Китая «Актуальные вопросы инновации и развития педиатрической службы в РФ» (Москва, 21.10.2014 г.); X Международной (XIX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 19.03.2015 г.); 48th Annual Meeting of the ESPGHAN (Amsterdam, Netherlands, 06-09.05.2015 г.); XV Всероссийском научном форуме с международным участием им. акад. В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 01-04.06.2015 г.); 11th World Congress of the International Society for Adaptive Medicine (Yonago, Japan, 27-30.05.2015 г.); Пермском научном форуме (Пермь, 02-04.07.2015 г.); 40th FEBS Congress

“The Biochemical Basis of Life” (Berlin, Germany, 04-09.07.2015 г.); 6th World Congress on Targeting Mitochondria (Berlin, Germany, 28-30.10.2015 г.); XXI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Качество лабораторных исследований – условие безопасности пациентов» (Москва, 22-24.03.2016 г.); 26th International Congress of Pediatrics (Vancouver, Canada, 17-22.08.2016 г.); II Российском конгрессе лабораторной медицины (Москва, 12-14.10.2016 г.); Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism “Metabolic pathways, cellular networks and beyond” (Rome, Italy, 6-9.09.2016 г.); 19-м Международном медицинском Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2017» и XVII съезде Научного общества гастроэнтерологов России (Санкт-Петербург, 15-17.05.2017 г.); 13th Congress of Inborn Errors of Metabolism – ICIEM2017 (Rio de Janeiro, Brazil, 5-8.09.2017 г.); Научно-практической конференции «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» (Грозный, 28-30.09.2017 г.); XX конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 16-18.02.2018 г.); Юбилейном XXV Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» (Москва, 13-15.03.2018 г.); Региональном образовательном мероприятии под эгидой Союза педиатров России «Школа педиатра: «Орфанные заболевания» (Тула, 20.06.2018 г.); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фармакотерапия и диетотерапия в педиатрической практике (Пенза, 20-22.09.2018 г.); Областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии» (Екатеринбург, 31.10.2018); Региональном образовательном мероприятии под эгидой Союза педиатров России «Школа педиатра: «Орфанные заболевания» (Сургут, 07.12.2018 г.).

Публикации

По теме диссертации всего опубликовано 103 научных работы, в том числе: в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных научных результатов диссертационных исследований – 34 (из них статей в журналах, индексируемых в Scopus – 6); патентов на изобретения – 3; свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ – 1; монографий – 4, учебное пособие, одобренное Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию

ВУЗов России – 1; публикаций в других изданиях – 60 (из них тезисов, опубликованных за рубежом – 16).

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в исследовательской работе, как на этапе постановки цели и задач, разработки методических подходов и их выполнения, ведения пациентов в стационаре, так и при обработке медицинской документации, формировании базы данных, проведении исследований, статистической обработке, анализе и обобщении полученных результатов, на основании которых были сформулированы основные положения диссертационного исследования, выводы и практические рекомендации, а также опубликованы научные работы.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на русском языке в объеме 412 страниц машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 5 глав собственных наблюдений, главы обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций, а также 4 приложений. Работа иллюстрирована 71 таблицей и 111 рисунками. Список использованной литературы включает 552 источника: 153 отечественных и 399 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Гликогеновая болезнь: современные представления

Гликогеновая болезнь – обобщающее название группы наследственных нарушений углеводного обмена, связанных с генетически детерминированными дефектами ферментов, участвующих в синтезе и распаде гликогена, ввиду чего последний накапливается в избыточном количестве в различных органах и тканях, в основном в печени и/или мышцах [55, 431].

1.1.1. Историческая справка

Изучение ГБ имеет почти вековую историю. В 1922 г. Parnas L.K. и Wagner R. впервые описали ребенка с гепатомегалией и специфическими нарушениями углеводного обмена в виде гипогликемии и ацетонурии, отсутствием гипергликемического эффекта после введения адреналина [437]. В 1929 г. von Gierke E. опубликовал клинические и патологоанатомические результаты обследования детей с гепато- и нефромегалией, у которых выявил повышенное содержание гликогена в печени и почках [273]. Для определения этого заболевания автор ввел термин «гликогеноз». Впоследствии данному типу ГБ был присвоен индекс I.

По данным Bridge E.M. с соавт., к 1945 г. в мире было описано всего около 200 случаев ГБ [186]. Первое сообщение о клиническом наблюдении ребенка с ГБ в нашей стране было сделано Полевицкой Н.К. в 1946 г. [96]; к 1965 г. было известно о 9 детях, страдающих этим заболеванием [76], к началу 1970-х гг., по разным данным, – о 10-20 случаях ГБ [7, 87, 104].

В 1968 г. Senior B. и Loridan L. высказали предположение о существовании второго подтипа ГБ I – Ib на основании выявления нарушения высвобождения глюкозы из глюкозо-6-фосфата *in vivo* на фоне нормальной активности глюкозо-6-фосфатазы *in vitro* [480]. В 1975 г. была открыта специфическая транспортная система, отвечающая за перенос глюкозо-6-фосфата из цитоплазмы в просвет эндоплазматического ретикулума, и выявлено, что причина ГБ Ib – дефицит глюкозо-6-фосфат-транслоказы [35, 369]. Установлено, что для эффективного переноса глюкозо-6-фосфата в просвет

эндоплазматического ретикулума требуется также и активность глюкозо-6-фосфатазы [299].

Первое клиническое описание ГБ III типа было дано van Creveld S. в 1928 г., который сообщил об адипозогенитальной дистрофии у 7-летнего мальчика, имевшего значительное увеличение печени, ожирение и гипогонадизм. В качестве причины болезни автор рассматривал «повышенный липолиз в результате недостаточной мобилизации гликогена» [260, 509].

ГБ IV типа известна с 1956 г., когда Andersen D.H. описала ее как случай «семейного цирроза печени с накоплением аномального гликогена» [163]. Brown B.I. и Brown D.H. в 1966 г. выявили дефицит амило-1,4:1,6-глюкантрансферазы, вызывающий заболевание [188].

Впервые ГБ VI типа была описана Hers H.G. с соавт. в 1959 г. [294]. Классификация ГБ после позиции VI неоднократно подвергалась пересмотру. Так, Huijing F. (1970) предложил для этой формы заболевания индекс VIa (затем тип VI был разделен на подтипы VIa и VIb), а Hug G. с соавт. (1974) присвоил ей два номера – VIII (для дефицита фосфорилазы печени с вовлечением головного мозга) и IX (для дефицита киназы фосфорилазы печени). Hendrickx J. с соавт. (1994) предложил разделение IXa типа на 2 подтипа: IXa1 и IXa2 [289, 305, 306].

Lerner A. с соавт. в 1982 г. впервые сообщили о сибсах (мальчик и 2 девочки) с клинико-лабораторными изменениями, характерными для IXa подтипа ГБ, однако было выявлено, что повышенное содержание гликогена отмечалось не только в печени, но и в мышцах, а снижение активности киназы фосфорилазы выявлено в печени, мышцах, эритроцитах и лейкоцитах. Этой форме заболевания был присвоен индекс IXc [357, 376].

Такая нумерация типов и подтипов ГБ с присвоением номера (римскими цифрами) и букв (латинскими) сохраняется и в современной классификации.

1.1.2. Классификация

Общепринятая номенклатура ГБ до настоящего времени не разработана. Сейчас принято использовать классификацию, предложенную Cori G. в 1954 г., построенную по хронологическому принципу: типы ГБ обозначаются римскими цифрами и

располагаются в порядке открытия синдромов и соответствующих ферментных дефектов [223]. В настоящее время выделяют 15 различных типов ГБ. Нарушение расщепления гликогена может поражать, в первую очередь, печень и/или мышцы, поэтому в настоящее время оправданным также считается патогенетическое деление ГБ на печеночные, мышечные и смешанные формы [39].

В Таблице 1 приведена сводная гено-фенотипическая классификация ГБ с отсылкой к базе данных OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) [428].

Таблица 1 – Сводная гено-фенотипическая классификация различных типов ГБ

Фенотип ГБ	**№ фенотипа в базе данных OMIM**	**Ген**	**№ гена в базе данных OMIM**	**Локус**
Подтип Ia	232200	*G6PC*	613742	17q21.31
Подтип Ib	232220	*SLC17A4*	602671	11q23.3
Подтип Ic (?)	232240	*SLC17A3*	611034	6p22.2
Тип II	232300	*GAA*	606800	17q25.3
Подтипы IIIa, b, c, d	232400	*AGL*	610860	1p21.2
Тип IV	232500	*GBE1*	607839	3p12.2
Тип V	232600	*PYGM*	608455	11q13.1
Тип VI	232700	*PYGL*	613741	14q22.1
Тип VII	232800	*PFKM*	610681	12q13.11
Подтипы IXa1, a2	306000	*PHKA2*	300798	Xp22.13
Подтип IXb	261750	*PHKB*	172490	16q12.1
Подтип IXc	613027	*PHKG2*	172471	16p11.2
Подтип IXd	300559	*PHKA1*	311870	Xq13.1-q13.2
Тип X	261670	*PGAM2*	612931	7p13
Тип XI, синдром Фанкони-Бикеля	227810 612933	*SLC2A2* *LDHA*	138160 150000	3q26.2 11p15.1
Тип XII	611881	*ALDOA*	103850	16p11.2
Тип XIII	612932	*ENO3*	131370	17p13.2
Тип XIV	612934	*PGM1*	171900	1p31.3
Тип XV	613507	*GYG1*	603942	3q24
Тип 0, печеночная форма	240600	*GYS2*	138571	12p21.1
Тип 0, мышечная форма	611556	*GYS1*	138570	19q13.33

Примечание. Красным цветом выделены формы ГБ с преимущественным поражением печени

Данное исследование посвящено изучению тех форм ГБ, которые протекают с преимущественным поражением печени, поэтому далее представлены сведения о I, III, IV, VI и IX типах заболевания.

1.1.3. Гликогеновая болезнь I типа

В зависимости от уровня поражения в ферментной системе глюкозо-6-фосфатазы официально выделяют 2 основных подтипа заболевания: Ia и Ib [216]. Хотя микросомальный глюкозо-6-фосфатазный комплекс предполагает наличие до 5 подтипов ГБ I: дефицит глюкозо-6-фосфатазы (Ia), стабилизирующего протеина (IaSP), глюкозо-6-фосфат-транслоказы (Ib), транслоказы фосфата/пирофосфата (Ic), транслоказы глюкозы (Id). Однако Lei K.J. с соавт. (1995) доказали, что IaSP подтип был классифицирован ошибочно [355].

Первое предположение о существовании Ic подтипа высказали Nordlie R.C. с соавт. в 1983 г. [425]. Впоследствии это мнение поддержал Burchell A. с соавт. в 1991 г. [190]. При этом Lin B. с соавт. (1999) считали, что развитие Ic подтипа ГБ не связано с мутациями в генах *G6PC* и *SLC17A4* [367]. Противоположную точку зрения имел Galli L. с соавт. (1999), которые показали, что к развитию подтипов Ib и Ic приводят мутации в одном и том же гене – глюкозо-6-фосфат-транслоказы [266]. В свою очередь, Veiga-da-Cunha M. с соавт. (1998) предположили, что идентичность этих мутаций свидетельствует о возможности переноса глюкозо-6-фосфата и неорганического фосфатата (Pi) в микросомах одной и той же транслоказой [514]. Последний факт был доказан Chen S.Y. с соавт. в 2008 г. [210]. Наличие ГБ Id подтипа также описывалось в литературе, однако его существование еще не доказано достаточным количеством наблюдений [423].

Клинические симптомы всех подтипов ГБ I типа практически идентичны. Описание основных признаков этого типа заболевания и их причин может служить основанием для понимания симптомов всех остальных типов.

ГБ Ia подтипа (син.: болезнь фон Гирке, гепаторенальный гликогеноз, гепатонефромегальный гликогеноз, дефицит глюкозо-6-фосфатазы) – это аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефицитом глюкозо-6-фосфатазы и

ассоциированное с избыточным накоплением гликогена нормальной структуры в печени, почках и слизистой оболочке кишечника [216].

Причина возникновения ГБ Ia подтипа – мутации гена *G6PC*, кодирующего глюкозо-6-фосфатазу, что приводит к ее недостаточности в печени, почках, слизистой оболочке кишечника [211, 431], а также, по некоторым данным, в островках β-клеток поджелудочной железы и желчного пузыря [55]. Генный локус ГБ Ia подтипа соответствует 17q21.31. Он содержит 5 экзонов и занимает около 12,5 kb геномной ДНК [187, 354, 356].

По данным Özen H. (2007), ГБ подтипа Ia встречается примерно у 80% пациентов среди всех больных I типом [431]. Согласно исследованию Lei K.-J. с соавт. (1993), распространенность ГБ Ia подтипа в общей популяции составляет 1 на 100 000-300 000 [356]. Напротив, Ekstein J. с соавт. (2004) указывают, что среди евреев-ашкенази распространенность возрастает до 1 : 20 000, а это в 5 раз выше, чем в общем среди лиц европейской национальности [250].

Вообще, как справедливо отмечают Peeks F. с соавт. (2017), клинико-лабораторные проявления ГБ Ia подтипа отличаются значительной гетерогенностью, что связано с особенностями патогенеза заболевания [441].

Возраст начала болезни – 1-й год жизни (чаще с 3-4 мес). Патология манифестирует с гипогликемии и лактат-ацидоза, которые возникают при малейшем голодании; часто развиваются гипогликемические судороги и всегда – выраженная гепатомегалия, обусловленная накоплением как гликогена (не только в цитоплазме, но и в ядрах клеток), так и липидов (стеатоз печени). Почки также увеличены и содержат депозиты гликогена в канальцевом эпителии, селезенка интактна, за исключением случаев цирроза печени (ЦП), когда развивается синдром гиперспленизма. Клинически характерен большой, выступающий живот, отставание роста, гипотрофия, локальные отложения подкожной жировой клетчатки, преимущественно на щеках, груди, ягодицах, бедрах, «кукольное» лицо [97, 105, 135]. Могут возникать кожные ксантомы на локтях, коленях, ягодицах, бедрах [238]. Опианы пациенты с дегенерацией сетчатки в виде множественных дискретных парамакулярных вкраплений желтого цвета, а также случаи развития друзы глазного нерва, катаракты [48, 160]. Метаболический ацидоз ухудшает состояние больного и приводит к декомпенсации с развитием респираторного дистресс-синдрома при заболеваниях верхних дыхательных путей [55, 408, 451].

Если больной переживает острые метаболические кризы младенческого возраста, то заболевание приобретает хроническое течение; прогрессируют различные осложнения. Патология почек манифестирует протеинурией, далее могут присоединяться нефролитиаз, нефрокальциноз, гипертония, амилоидоз, синдром Фанкони, дистальный почечно-тубулярный ацидоз с исходом в хроническую почечную недостаточность, требующую гемодиализа и/или трансплантации почек [55, 144, 212]. На фоне гиперлипидемии может развиться острый панкреатит с последующей хронизацией [238, 518]. Также характерны носовые кровотечения, задержка роста и полового созревания, остеопороз, склонность к переломам [324, 393, 537]. Гепатоцеллюларные аденомы (ГЦА) относятся к хорошо известным осложнениям ГБ I типа [165, 175, 309]. Их возникновение при ГБ возможно в любом возрасте, однако обычно они развиваются в 20-30 лет с частотой от 16 до 75%, которая не зависит от пола пациентов [451]. Аденомы могут быть единичными и множественными, нередко склонными к озлокачествлению, о чем было известно уже в 1969 г. из сообщения Zangeneh F. с соавт. [547]. Впоследствии Franco L.M. с соавт. (2004) показали, что период малигнизации опухоли может занимать до 28 лет [263]. В постпубертатный период на первый план выступает гиперурикемия с ее клиническими осложнениями в виде подагрического артрита [422, 550].

В крови натощак отмечается ацидемия, гипогликемия (вплоть до агликемии), гиперлактатемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, синдром цитолиза, холестаза [55, 531].

ГБ Ib подтипа – это аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефицитом микросомального транспортного белка T1 (глюкозо-6-фосфат-транслоказы) и ассоциированное с избыточным накоплением гликогена нормальной структуры в печени, почках и слизистой оболочке кишечника [55, 216].

Причиной возникновения ГБ Ib подтипа являются мутации гена *SLC17A4*, кодирующего микросомальный транспортный белок T1 (глюкозо-6-фосфат-транслоказу), что приводит к недостаточности фермента в печени, почках, слизистой оболочке кишечника [264]. Генный локус ГБ Ib соответствует 11q23.3. Он содержит 9 экзонов и, по разным данным, занимает от 4 до 5,3 kb геномной ДНК [299, 304, 310-312, 384].

По данным Özen H. (2007), ГБ Ib подтипа встречается примерно у 20% пациентов среди всех больных с типом I [431].

Специфическое проявление ГБ Ib подтипа – нейтропения (вплоть до агранулоцитоза) и нарушение функции нейтрофилов [320]. Еще в 1986 г. Ueno N. с соавт. показали, что у таких больных изменена как двигательная способность нейтрофилов, так и их активность при «респираторном взрыве» [506]. По мнению Kim S.Y. с соавт. (2008, 2009), эти патологические изменения могут быть связаны с нарушением транспорта глюкозы через мембрану полиморфноядерных лейкоцитов [331, 332]. Согласно результатам исследования Leuzzi R. с соавт. (2003), 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, активации апоптоза, что может служить объяснением нейтрофильной дисфункции у больных с ГБ Ib [361]. Хотя у определенной группы пациентов с ГБ Ib подтипа нейтропения отсутствует, что, возможно, связано с мутацией глюкозо-6-фосфат-транслоказы с резидуальной транспортной активностью [344].

Клинический фенотип при ГБ Ib подтипа практически не отличим от такового при типе Ia. Однако наряду с клиническими симптомами и лабораторными изменениями, имеющимися при ГБ Ia, характерными признаками подтипа Ib являются тяжелые рецидивирующие инфекции и воспалительные заболевания кишечника (Кроно-подобный колит), что связано с наличием описанной выше дисфункцией нейтрофилов [161, 469, 517]. Согласно мультицентровому исследованию, проведенному Melis D. с соавт. (2005), среди сопутствующих симптомов заболевания встречаются лихорадка, отиты, фурункулез, стоматиты, парапроктиты [312, 392].

1.1.4. Гликогеновая болезнь III типа

ГБ III типа (син.: болезнь Кори, болезнь Форбса, лимитдекстриноз, дефицит амило-1,6-глюкозидазы, дефицит гликоген-деветвящего фермента – «дебранчера») – это аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефицитом гликоген-деветвящего фермента, представленного амило-1,6-глюкозидазой и 4-альфа-глюканотрансферазой, и ассоциированное с накоплением гликогена аномальной структуры с короткими

боковыми ветвями в печени и/или мышцах [373, 549]. В зависимости от активности каталитических единиц и локализации дефицитного фермента выделяют 4 подтипа ГБ III типа: a, b, c и d [254].

Причина возникновения ГБ III типа – мутации гена *AGL*, кодирующего гликоген-деветвящий фермент, который представляет собой большой мономерный белок с молекулярной массой приблизительно 160 кД и имеет две каталитических единицы: амило-1,6-глюкозидазу и 4-альфа-глюканотрансферазу, способных функционировать независимо друг от друга, однако для нормального действия деветвящего фермента необходима активность обеих каталитических единиц [371, 484, 543]. Подавляющее большинство больных имеют дефицит этого энзима как в печени, так и в мышцах (подтип IIIa); примерно у 15% пациентов он отмечается только в печени (подтип IIIb). В редких случаях селективное снижение активности либо амило-1,6-глюкозидазы, либо 4-альфа-глюканотрансферазы приводит к развитию подтипов IIIc и IIId, соответственно [510]. Согласно Herszberg B. с соавт. (2007), генный локус ГБ III типа соответствует 1p21.2 и содержит 35 экзонов, занимающих 85 kb геномной ДНК [296].

Пациенты с ГБ III типа составляют приблизительно 24% от всех больных гликогенозами [438]. Согласно данным Cohn J. с соавт. (1975), Santer R. с соавт. (2001), самая высокая частота встречаемости (1 : 3600) ГБ III типа (подтип IIIa) зафиксирована среди населения Фаройских островов (Северная Атлантика), что связано с эффектом основателя. Соответствующая несущая частота – 1 в 30 [220, 472]. Довольно часто ГБ III типа встречается в популяции североафриканских евреев в Израиле – 1 на 5 400. При этом несущая частота составляет – 1 в 35 [438]. Распространенность этой патологии в Европе составляет примерно 1 на 83 000 живых новорожденных, в странах Северной Америки – 1 на 100 000 живых новорожденных [431]. По данным Kishnani P.S. с соавт. (2010), в США тип III встречается с частотой 1 на 100 000 [336].

Клинически болезнь проявляется в периоде новорожденности или раннем детстве и характеризуется гепатомегалией и гипостатурой, а в некоторых случаях небольшим отставанием в умственном развитии, лабораторно – гипогликемией, дислипидемией, синдромом цитолиза и незначительным холестазом [396].

Обычно симптоматика поражения печени уменьшается с возрастом и полностью отсутствует в постпубертате. Однако по данным Kondo Y. с соавт. (2013) и других

исследователей, иногда отмечается прогрессирующее поражение печени вплоть до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [235, 292, 341].

Медленно прогрессирующее поражение мышц (т.н. метаболическая миопатия), незначительное в детском возрасте, зачастую выходит на первый план у взрослых больных ГБ IIIa [271]. Это проявляется генерализованной гипотонией мышц с последующим формированием амиотрофического симптомокомплекса в скелетной мускулатуре, сопровождающимся быстрым угасанием сухожильных и периостальных рефлексов [59].

По данным Hobson-Webb L.D. с соавт. (2010), Mogahed E.A. с соавт. (2015) и Verbeek R.J. с соавт. (2016), симптомы поражения мускулатуры могут проявиться вместе с нарушением функционального состояния печени или через долгое время после его купирования. Иногда мышечные симптомы выявляют только у взрослых в отсутствии информации о каких-либо изменениях печени в детстве и последующей жизни [302, 403, 515]. С другой стороны, Herlin B. с соавт. (2016) показали отсутствие периферической полинейропатии у взрослых пациентов с ГБ типа III [291].

Также у большинства пациентов с ГБ IIIa в разной степени поражаются органы сердечно-сосудистой системы – от ЭКГ-признаков желудочковой гипертрофии до выраженной кардиомегалии и кардиофиброза [185, 406, 481]. По данным Melis D. с соавт. (2016), некоторые больные с гликогенозом III попадают в группу высокого риска развития остеопороза, что, в свою очередь, может являться следствием лактат-ацидоза и гипогонадизма [394]. Поражение почек при ГБ III типа проявляется ренальным тубулярным ацидозом [144].

Лабораторные изменения при ГБ III типа, в целом, соответствуют таковым при ГБ Ia подтипа, но выраженность их может уменьшаться с возрастом. У пациентов с вовлечением в патологический процесс мышц часто выявляют повышение сывороточной концентрации креатинфосфокиназы (КФК) и ее мышечной фракции в покое [336, 397].

1.1.5. Гликогеновая болезнь IV типа

ГБ IV типа (син.: болезнь Андерсен, дефицит амило-1,4:1,6-глюкантрансферазы, дефицит гликоген-ветвящего фермента, амилопектиноз) – аутосомно-рецессивное

заболевание, проявляющееся дефицитом амило-1,4:1,6-глюкантрансферазы (гликоген-ветвящего фермента) и сопровождающееся накоплением гликогена аномальной структуры в различных органах и тканях, включая печень и мышцы [321].

Причиной возникновения ГБ IV типа являются мутации гена *GBE1*, кодирующего амило-1,4:1,6-глюкантрансферазу, что приводит к ее недостаточности в печени, мышцах, лейкоцитах, эритроцитах и фибробластах [455]. Кроме того, Hajdu C.H. с соавт. (2011), Moses S.W. и Parvari R. (2002) сообщают, что мутации в этом же гене вызывают полигликозановую болезнь у взрослых [282, 409]. Генный локус ГБ IV типа соответствует 3p12.2 [500]. По данным L'hermine-Coulomb A. с соавт. (2005), больные этой формой патологии составляют всего 0,3% всех пациентов с ГБ [363]. Частота встречаемости патологии не известна.

Moses S.W. и Parvari R. (2002) указывают на то, что мутация фермента амило-1,4:1,6-глюкантрансферазы нарушает нормальный синтез гликогена, что приводит к образованию аномального полисахарида с амилопектино-подобной структурой (полигликозгликан). Накапливаясь в различных тканях, включая печень и мышцы, он повреждает их клетки [409].

Клинические проявления ГБ IV крайне разнообразны ввиду обширного спектра потенциально поражаемых тканей [363, 495]. Такое различие в фенотипических проявлениях может быть обусловлено существованием тканеспецифичных изоформ дефицитного фермента. В настоящее время выделяют следующие формы заболевания: классическая печеночная, непрогрессирующая печеночная, фатальная перинатальная нервно-мышечная, врожденная нервно-мышечная, детская нервно-мышечная, взрослая нервно-мышечная с изолированной миопатией. Ребенок, больной классической печеночной формой ГБ IV, при рождении ничем не отличается от здорового новорожденного. Как сообщает Ban H.R. с соавт. (2009), болезнь быстро прогрессирует и приводит к развитию ЦП уже в раннем детстве, впоследствии быстро развивается печеночная недостаточность, которая приводит к смерти в возрасте 3-5 лет [169]. У таких детей выявляют плохую прибавку массы тела, гепатоспленомегалию и ЦП уже в первые 18 месяцев жизни. Еще в 1988 г. Greene H.L. с соавт. показали, что крайне редко печеночная форма может прогрессировать медленно или не прогрессировать вовсе. У больных непрогрессирующей разновидностью может выявляться гепатоспленомегалия и незначительное повышение уровней трансаминаз в сыворотке крови. Эти же авторы

указывали, что обычно у таких детей не отмечается нарушения роста и развития, со временем концентрации печеночных ферментов могут вернуться к нормальным значениям [278]. Уровень глюкозы в сыворотке обычно нормальный [474].

Согласно Malfatti E. с соавт. (2016) и Mori M. с соавт. (2017), при поражении нескольких систем принято говорить о сочетанной форме ГБ IV типа, проявления которой включают в себя периферическую миопатию с развитием кардиомиопатии или без нее, а также нейропатию и ЦП [379].

1.1.6. Гликогеновая болезнь VI типа

ГБ VI типа (син.: болезнь Херса (Эра), дефицит фосфорилазы печени) – это аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефицитом печеночной фосфорилазы и ассоциированное с накоплением гликогена нормальной структуры в печени [462].

Причина возникновения ГБ VI типа – мутации гена *PYGL*, кодирующего фосфорилазу печени [196, 209]. Генный локус ГБ VI типа соответствует 14q21.1 [420].

Roscher A. с соавт. (2014) указывают на то, что заболевание проявляется в раннем детском возрасте в виде гепатомегалии и задержки роста, но обычно протекает доброкачественно – с достижением стойкой ремиссии симптоматики по мере роста ребенка [462]. Однако Manzia T.M. с соавт. (2011) описывают случаи развития гепатоцеллюлярной карциномы [382]. Клиническая картина зависит от выраженности гипогликемии, которая при данной форме патологии может быть легкой или среднетяжелой. При некоторых мутациях, как сообщают Özen H. (2007) и Tang N.L. с соавт. (2003), сохраняется резидуальная активность фермента, и у таких пациентов болезнь протекает легче [431, 497].

По данным Roscher A. с соавт. (2014), обычно у детей с ГБ VI типа выявляют легкую гипогликемию и кетоацидоз, повышение сывороточных концентраций АЛТ, АСТ, триглицеридов и холестерина, хотя биохимические показатели у пациентов с высокой резидуальной активностью фермента нормальные [462].

1.1.7. Гликогеновая болезнь IX типа

Развитие ГБ IX типа связано с дефектом киназы фосфорилазы печени (фосфокиназы), состоящей из 4 разных субъединиц, каждую из которых кодируют различные гены, располагающиеся в различных хромосомах и по-разному экспрессирующиеся в различных тканях: α (*PHKA2*), β (*PHKB*), γ (*PHKG2*), δ (*CALM1*). Субъединицы α и β выполняют регуляторные функции, γ – каталитическую функцию, а δ – функцию связывания ионов Ca2+. Субъединица α имеет две изоформы – мышечную и печеночную, кодируемые двумя разными генами, располагающимися на X хромосоме [206, 227]. Гены, кодирующие остальные субъединицы, находятся в аутосомных хромосомах. Мутации в генах *PHKA2*, *PHKAB* и *PHKG2* вызывают ГБ IXa, IXb и IXc подтипов, соответственно. При этом тип IXa (с 2-мя подтипами – IXa1, IXa2) имеет X-сцепленный вариант наследования, в то время как остальные – аутосомно-рецессивный. При развитии одной из четырех основных форм болезни поражаются соответственно, по убыванию частоты встречаемости: печень, печень и мышцы, только мышцы, только сердце [158, 288]. Существует также подтип IXd (мышечная форма), вызываемый мутациями в гене *PHKA1*. Все 5 подтипов заболевания будут кратко рассмотрены ниже.

ГБ IXa1 (син.: X-сцепленный печеночный гликогеноз типа I, гликогеновая болезнь VIII, VIa, VIb (формально) и IXa2 подтипов (X-сцепленный печеночный гликогеноз типа II) – это X-сцепленное с полом заболевание, вызываемое дефицитом α2-субъединицы киназы фосфорилазы (фосфокиназы) печени и ассоциированное с избыточным накоплением гликогена в органе [551].

Причина возникновения ГБ IXa подтипа – мутации гена *PHKA2*, кодирующего α2-субъединицу печеночной киназы фосфорилазы, что приводит к ее недостаточности в печени и эритроцитах (подтип IXa1) или только в печени (подтип IXa2) [173, 213]. Генный локус ГБ IXa подтипа соответствует Xp22.13 [227, 287, 290, 534]. Причина развития ГБ приблизительно в 25% случаев может быть приписана дефициту киназы фосфорилазы, среди которых IXa подтип ГБ – наиболее распространенный [298].

ГБ IXa подтипа – одна из самых мягких форм заболевания и сходна по своему течению с типом VI. Клинические проявления обоих подтипов (IXa1, IXa2) идентичны и включают гепатомегалию, задержку роста и моторного развития, гипотонию [155, 173, 461, 504]. «Кукольное» лицо, остеопороз, неврологические поражения, повышение

концентрации сывороточного лактата, метаболический ацидоз и почечно-канальцевый ацидоз у таких пациентов выявляют чрезвычайно редко [167]. Заболевание характеризуется доброкачественным течением – зачастую у взрослых пациентов отсутствует какая-либо симптоматика. С возрастом также постепенно купируются биохимические изменения [330].

Согласно Kim J.A. с соавт. (2015), несмотря на возможное асимптоматичсекое течение заболевания, у некоторых пациентов отмечается повышение концентраций АЛТ, АСТ, холестерина, триглециридов, а также содержания кетонов в крови натощак и гипогликемия [330].

ГБ IXb подтипа (син.: дефицит мышечной/печеночной киназы фосфорилазы) – это аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефицитом β-субъединицы мышечной/печеночной киназы фосфорилазы и ассоциированное с накоплением гликогена в печени и мышцах [229].

Причина возникновения ГБ IXb подтипа – мутации гена *PHKB*, кодирующего β-субъединицу мышечной/печеночной киназы фосфорилазы [195]. Генный локус ГБ IXb подтипа соответствует 16q12.1 [193]. Имеются лишь единичные описания этой формы ГБ [158, 167, 286, 499].

К классическим клиническим признакам относятся: низкий рост, выраженная гепатомегалия, диарея, мышечная гипотония в сочетании с легкой мышечной слабостью [303]. Отмечается гипогликемия после нескольких часов голодания или физической нагрузки [192].

ГБ IXc подтипа (син.: недостаточность тестикулярной/печеночной изоформы γ-субъединицы киназы фосфорилазы) – это аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефицитом тестикулярной/печеночной изоформы γ-субъединицы киназы фосфорилазы и ассоциированное накоплением гликогена в печени и мышцах [167, 431].

Причина возникновения ГБ IXc подтипа – мутации гена *PHKG2*, кодирующего тестикулярную/печеночную изоформу γ-субъединицы киназы фосфорилазы [167, 508]. Генный локус гликогеновой болезни IXc подтипа соответствует 16p11.2. Установлено, что ген *PHKG2* содержит 10 экзонов и занимает 9,5 kb геномной ДНК. Имеются единичные описания данной формы ГБ [197, 198, 357, 376].

Заболевание дебютирует в детском возрасте и характеризуется гепатомегалией с нарушением функции печени, мышечной гипотонией, задержкой роста. В большинстве

случаев со временем эти симптомы уменьшаются, однако у некоторых имеется высокий риск развития ФП и ЦП [191]. Данные Johnson A.O. с соавт. (2012) подтверждают, что при подтипе IXc может развиваться ЦП [318].

Отмечаются гипогликемия и кето-ацидоз натощак, лактат-ацидоз, гипертриглицеридемия [167, 191].

Гликогеновая болезнь IXd подтипа (син.: дефицит α-субъединицы мышечной киназы фосфорилазы) – Х-сцепленное заболевание, вызываемое дефицитом α-субъединицы мышечной киназы фосфорилазы и ассоциированное с накоплением гликогена в мышцах [539].

Причиной возникновения гликогеновой болезни IXd подтипа являются мутации гена *PHKA1*, кодирующего α-субъединицу мышечной киназы фосфорилазы [194]. Генный локус гликогеновой болезни IXd соответствует Xq13.1-q13.2 [227, 262]. Патогенез аналогичен таковому при IXa подтипе, но гликоген не расщепляется в мышцах. Имеются единичные описания [533]. К классическим клиническим признакам относятся: мышечная слабость, мышечная боль, индуцированная физическими нагрузками, мышечная атрофия, ригидность мышц, при лабораторном обследовании отмечается повышенный уровень КФК в сыворотке крови, миоглобинурия [539].

1.2. Проблемы молекулярно-генетической диагностики различных типов гликогеновой болезни

Хотя основные клинико-лабораторные и ультразвуковые изменения при некоторых типах ГБ относительно хорошо изучены [19], многие вопросы диагностики этого заболевания и дифференциальной диагностики между его типами остаются нерешенными. В предыдущих отечественных исследованиях, которые были проведены в период, когда молекулярно-генетическое исследование в России еще не имело широкого применения в медицине, деление пациентов на группы по типам проводилось «условно» – на основании характерных клинико-лабораторных изменений. При этом, как было отмечено выше, разные типы ГБ в своем дебюте, когда еще не назначена специфическая терапия и ребенок находится в метаболической декомпенсации, протекают фактически идентично [135], что может повышать риск допущения диагностических ошибок и, соответственно, приводить к неверной оценке прогноза

заболевания и выработке некорректного плана терапии и динамического наблюдения за пациентами.

На сегодняшний день в России нет ни одной публикации, в которой была бы приведена молекулярно-генетическая характеристика российской популяции детей с ГБ.

Ранее для верификации типа ГБ проводили нагрузочные пробы с глюкозой, глюкагоном и адреналином и оценивали характер гликемической и лактатемической кривых, однако это было сопряжено с потенциальным риском для пациентов, т.к. данные пробы могли усиливать метаболические нарушения, а соответственно ухудшать состояние больных [17, 19, 135].

Результаты стандартного морфологического исследования биоптата печени с помощью световой микроскопии могли лишь ориентировочно указывать на ГБ. Для окончательной идентификации типа заболевания необходимо было с помощью гистохимических методов определять количество гликогена в сыром веществе печени и активность того или иного фермента [55]. Однако эти трудоемкие методики требовали больших временных затрат и могли быть проведены только специально обученным персоналом.

Поскольку ГБ имеет генетическую природу, то молекулярно-генетическая диагностика должна быть основана на поиске мутаций в генах, ответственных за развитие заболевания. Обычно для поиска мутаций в кодирующих областях генов принято использовать классический метод прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру, также известный как метод обрыва цепи [471]. Недостаток способа заключается в том, что он не позволяет выявлять протяженные дупликации и крупные структурные перестройки генов, требуются дополнительные методы исследования для уточняющей диагностики, а при необходимости исследования протяженных участков генома (свыше 10 т.п.н.) значительно возрастают стоимость и трудоемкость исследования.

Известны способы молекулярно-генетической диагностики отдельных типов ГБ с помощью классического секвенирования по Сэнгеру [55, 470]. При этом алгоритм диагностики, как правило, основан на поиске мутаций в так называемых «горячих точках» генов. Этот метод менее затратный, однако диагностическая ценность его слишком мала, поскольку мутации в генах, ответственных за развитие заболевания, являются индивидуальными для каждого конкретного пациента. В случае отсутствия

мутаций в «горячих точках» дальнейшая диагностика возможна также путем проведения полного сиквенса определенных генов. Поскольку разные типы ГБ, каждый из которых обусловлен мутациями в конкретном гене, клинически могут протекать сходно, дальнейшая молекулярно-генетическая диагностика значительно усложняется и требует дополнительных материальных затрат, что замедляет осуществление надлежащего ухода за больными детьми и затрудняет семейное медико-генетическое консультирование.

Ряд зарубежных компаний-производителей используют в своей практике подходы на основе массивного параллельного секвенирования, известного как секвенирование нового поколения (СНП), в диагностике различного спектра наследственных болезней, в том числе генетически гетерогенных заболеваний, вызванных мутациями в генах-кандидатах, связанных общим метаболическим путем [168, 222]. Однако, как правило, диагностика основана на секвенировании всего экзома (совокупности кодирующих последовательностей всех генов). Такой метод является дорогостоящим, а также требует проведения сложного биоинформационного анализа. Наряду с секвенированием экзома некоторые компании-производители для диагностики отдельных групп болезней предлагают также таргетное секвенирование методом СНП, при котором исследуются определенные участки сразу нескольких генов (как правило, кодирующие и прилегающие интронные области), ответственных за развитие заболевания [453].

Секвенирование нового поколения – техника определения нуклеотидной последовательности ДНК и РНК для получения формального описания ее первичной структуры, которая позволяет «прочитать» единовременно несколько участков генома, что является главным отличием от более ранних методов секвенирования. СНП осуществляют с помощью повторяющихся циклов удлинения цепи, индуцированного полимеразой, или многократного лигирования олигонуклеотидов. В ходе СНП могут генерироваться до сотен мегабаз и гигабаз нуклеотидных последовательностей за один рабочий цикл [421, 440].

Использование метода СНП в диагностике наследственных болезней, особенно в том случае, когда клинически разные типы заболеваний могут протекать сходно, может позволить проводить диагностику максимально эффективно с минимальными экономическими затратами. Поэтому разработка нового метода молекулярно-генетической диагностики ГБ на основе СНП является невероятно своевременной.

Однако, наиболее востребованным с практической точки зрения является способ верификации ГБ, заключающийся в осуществлении молекулярной диагностики заболевания путем анализа последовательностей 16 генов, мутации в которых приводят к развитию наиболее распространенных типов печеночных и мышечных форм ГБ, с применением технологии СНП [522].

К сожалению, в РФ данная технология не разработана, хотя это могло бы кардинально решить вопрос верификации ГБ не только как заболевания, но и идентификации ее типа, что позволило бы определить прогноз и персонифицированно подойти к тактике лечения каждого конкретного пациента.

1.3. Проблемы комплексной оценки структурно-функциональных нарушений печени у детей с гликогеновой болезнью

Поскольку этиотропное лечение для детей с ГБ в настоящее время отсутствует, то существует риск прогрессирования заболевания с развитием выраженных фибротических изменений в печени вплоть до ее цирроза. В связи с этим у пациентов с ГБ чрезвычайно важна своевременная диагностика поражения печени с целью оценки прогноза заболевания и выработки тактики ведения больных. Соответственно существует потребность в информативной методике, позволяющей оценить выраженность структурно-функциональных изменений печени.

1.3.1. Биопсия печени

Несмотря на то, что на сегодняшний день пункционная биопсия печени (ПБП) продолжает оставаться основным методом диагностики степени воспалительной активности и стадии ФП [157, 323], морфологическая оценка всегда является субъективной и зависит от опыта и квалификации патоморфолога, что может приводить к разночтениям в трактовке выраженности изменений [151, 456].

При одномоментном получении нескольких образцов ткани печени значительно повышается информативность и точность гистологического исследования [214, 454]. В то же время повторные пассажи иглы через паренхиму увеличивают степень травматизации органа и тем самым приводят к возрастанию риска осложнений [14, 442],

частота которых у детей может достигать 4% [148]. Таким образом, в условиях реальной педиатрической практики ПБП рекомендуется выполнять только в том случае, если иные методы исследования не позволяют установить точный диагноз и выраженность структурных изменений печени. В связи с этим в настоящее время наметилась тенденция к сужению показаний к ПБП при хронических болезнях печени у детей, тем более при ГБ, – в связи в выраженными метаболическими нарушениями у таких пациентов.

Среди особенностей морфологической картины печени при ГБ выделяют следующие: гепатоциты имеют вид «растительных» клеток; в их цитоплазме наблюдается избыточное накопление гликогена; отмечается выраженная белковая (вплоть до вакуольной), а также мелко- и крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов; воспалительные изменения либо отсутствуют, либо отмечается незначительная, преимущественно мононуклеарная инфильтрация портальных трактов. Возможно развитие фибротических изменений вплоть до цирроза [97, 439].

По данным Mizuochi T. с соавт. (2011), характерным морфологическим признаком ГБ IV типа является наличие в цитоплазме гепатоцитов светло-эозинофильных включений округлой, овальной и бобовидной формы с «оптически пустым» ободком по периферии, позитивных к реакции с Шифф-йодной кислотой (ШИК) и, в отличие от других печеночных форм ГБ, устойчивых к амилазе (так называемые гликогеновые тельца) [402].

При этом, отсутствуют систематизированные данные о различиях гистопатологической картины печени между разными типами ГБ, которые могли бы позволить определить прогноз заболевания в плане прогрессирования фибротических изменений.

1.3.2. Методы визуализации печени

Ультразвуковое исследование (УЗИ) в режиме серой шкалы не имеет противопоказаний к применению и ввиду безболезненности, относительно высокой информативности, доступности, сравнительно низкой стоимости процедуры может считаться основным методом визуализации печени на этапе скрининга ГБ у пациента [42, 138].

По данным Дворяковской Г.М. с соавт. (2002), к характерным эхографическим признакам ГБ относят значительное увеличение обеих долей печени, особенно левой. Паренхима печени гиперэхогенна, структура ее характеризуется диффузной неоднородностью за счет множественных мелких гиперэхогенных эхосигналов с равномерным распределением по всему объему паренхимы. Отмечается также ослабление прохождения ультразвука в виде снижения четкости изображения дистальных участков паренхимы от ¼ до ½ по глубине органа. Эта особенность эхографической картины обычно наиболее выражена при I типе ГБ по сравнению с III, VI, IX типами. Одновременно отмечается обеднение сосудистого рисунка печени: визуализируются единичные, тонкие, горизонтально направленные печеночные вены с ровным контуром; практически отсутствует рисунок мелких ветвей воротной вены. В редких случаях визуализируются аденомы печени (единичные или множественные), отличающиеся структурным разнообразием: гипоэхогенные с гиперэхогенным ободком или гиперэхогенные с анэхогенным ободком. Иногда отмечается небольшое увеличение размеров селезенки без изменений ее паренхимы и сосудистого рисунка. При ГБ I типа также отмечается увеличение размеров почек, утолщение паренхимы и повышение эхогенности ее коркового слоя [30, 138].

Вместе с тем УЗ-картина печени при ГБ неспецифична, что в некоторых случаях приводит к неверной трактовке диагноза. Кроме того, при ГБ практически не удается выявить эхографические признаки ФП или цирроза даже у пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом. Вероятно, это связано с тем, что жировая дистрофия гепатоцитов вызывает ослабление и рассеивание УЗ-луча, что препятствует визуализации регенераторных узлов [30].

Более подробно изучить состояние печени у пациентов с ГБ позволяет компьютерная томография (КТ), при которой получают изображение органа в виде последовательных горизонтальных срезов. Важным достоинством КТ является высокая степень стандартизации метода, позволяющая стереотипно интерпретировать томограммы, полученные в разных лечебных учреждениях. Данная методика значительно менее зависима от оператора, чем УЗИ, где качество диагностики определяется в значительной степени опытом исследователя [42]. Чувствительность и точность КТ в диагностике заболеваний внутренних органов составляет 85-90%, что

значительно превышает возможности многих других инструментальных методов исследования [40, 131].

В последние годы большое внимание уделяется изучению особенностей КТ-визуализации при гепатобилиарной патологии. Основными дифференциально-диагностическими КТ-критериями при диффузных заболеваниях печени являются изменения ее величины, формы, денситометрических показателей, реже – структуры [49, 395]. КТ печени позволяет визуализировать весь орган от его верхней границы у купола диафрагмы до конца хвостатой доли и измерять плотность паренхимы, выражаемую количественно в единицах шкалы Хаунсфилда (ед. Х), в которой плотность воды принята за 0, плотность воздуха за –1000.

Нормальная паренхима печени имеет КТ-плотность от +55 до +65 ед. Х, т.е. более высокую, чем другие мягкие ткани, что считается следствием содержания в печени определенного количества гликогена и железа [446]. Наиболее успешно с помощью КТ можно выявить жировую дистрофию печени [316, 445]. При этом состоянии рентгеновское ослабление печени уменьшается примерно на 15 ед. Х на каждые 10% увеличения жира. Если содержание жира достигает 10-15%, внутрипеченочные сосуды становятся изоденсивными по отношению к печеночной ткани и не видны на нативных срезах. При дальнейшем увеличении количества жира сосуды становятся гиперденсивными [86].

Некоторые авторы указывают на важное диагностическое значение измерения рентгеновской плотности ткани печени при болезнях накопления. Так, гиперденсивность печеночной паренхимы описана при наследственном гемохроматозе и гемосидерозе [18, 176, 446], болезни Вильсона, лекарственных гепатитах, вызванных длительным приемом амиодарона и препаратов золота, хроническом отравлении мышьяком, при использовании контрастных средств, содержащих торий [243, 300, 328, 340, 348].

В доступной отечественной литературе нами не было найдено работ, посвященных изучению особенностей КТ-визуализации печеночной паренхимы у детей с ГБ, отсутствуют данные о КТ-критериях дифференциальной диагностики между различными типами заболевания. Имеются единичные зарубежные публикации о применении КТ у небольшого количества пациентов с ГБ, причем данные зачастую противоречивы [180, 244, 245].

В связи с изменением физических свойств печени при ее фиброзировании перспективными для клинического применения представляются методы определения плотности (или эластичности) ее паренхимы. Одной из современных методик неинвазивной диагностики стадийности ФП у пациентов с редкими болезнями может являться транзиентная эластография (ТЭП), проводимая с помощью аппарата Fibroscan®502 (Echosens, Франция). Принцип работы прибора заключается в использовании колебаний низкой частоты для количественной оценки эластичности, как показателя состояния печеночной паренхимы и процентного содержания в ней соединительной ткани. В отличие от УЗИ, 2-D эластометрия оценивает не плотность тканей, а величину сдвига ткани от индуцированных колебаний, т.е. ее эластичность. Полученный результат выражается в килопаскалях (кПа) и позволяет четко распределять больных по стадиям заболевания, например, по системе METAVIR [174]. Метод эластографии прост в выполнении, не ограничивает трудоспособность пациентов, не требует значительных временных и материальных затрат [71]. Качество диагностики стадии ФП с помощью эластографии еще более повышается при применении принципа мультизональности и предварительного ультразвукового позиционирования (в случае очагового поражения органа) [92]. По данным Морозова С.В. с соавт. (2008), согласно результатам регистрационного исследования, в России принято считать, что показатели ≤5,8 кПа соответствуют отсутствию ФП, а >12,5 кПа указывают на ЦП [72]. Противопоказанием к проведению данного метода является асцит и беременность, а ограничениями – избыточное развитие подкожной жировой клетчатки, стеатоз [496]. Следует учитывать, что для применения эластографии в педиатрии вместо стандартного датчика необходимо использование специально разработанного детского. Данная методика хорошо зарекомендовала себя как у взрослых, так и у детей, однако большинство работ посвящено исследованию изменений эластичности печени при хронических вирусных гепатитах В и С [37, 261, 277, 424, 488, 489], а у детей с редкими болезнями, в том числе с ГБ, мировой опыт применения ТЭП изучен еще недостаточно. Сведения о распространенности поражения печени у детей с ГБ в РФ полностью отсутствуют.

Количественная ультразвуковая оценка стркутуры печени возможна и с помощью методики ASQ (Acoustic Structure Quantification), активно используемой при различных

хроничeнских формах ее патологии [416, 505], однако широкий опыт ее применения у детей с ГБ не описан.

Необходимо сравнение диагностической значимости методик ТЭП и ASQ для определения их возможностей в диагностике различных стадий ФП у детей с ГБ.

1.3.3. Молекулярные механизмы фиброгенеза печени при гликогеновой болезни

Вопрос о молекулярных механизмах фиброзирования печени при ГБ на сегодняшний день продолжает оставаться открытым, что объясняется малым числом соответствующих наблюдений. Известно, что при воспалительных заболеваниях печени (вирусные гепатиты В и С) возникает дисбаланс между продукцией про- и противофибротических биологически активных соединений в сторону преобладания первых. Среди них наибольшую диагностическую значимость показали гиалуроновая кислота (ГК) [297, 419], коллаген IV типа [377], матриксные металлопротеиназы (ММП) [347], их тканевые ингибиторы (ТИМП) [199, 358], трансформирующий фактор роста-β [231, 503] и др. Ранее нами была показана информативность указанных биомаркеров в верификации не только наличия фибротических изменений печени, но и в дифференциальной диагностике их стадийности у детей при вирусных гепатитах В и С, аутоиммунном гепатите, болезни Вильсона. Доказано, что все эти заболевания сопровождаются гистологической активностью, т.е. воспалительной реакцией в печени [239, 338]. Однако, как уже говорилось, при ГБ установлен факт отсутствия явлений гепатита или его минимальная выраженность [97].

В связи с этим представляется актуальным изучить механизмы фиброзирования печени при ГБ и определить, являются ли они идентичными таковым при других нозологических формах поражения печени или имеют какие-либо различия.

1.3.4. Молекулярные механизмы клеточной гибели и эндотелиальной дисфункции при гликогеновой болезни

Учитывая, что в гистопатологической картине печени при ГБ в отличие от гепатитов различной этиологии, при которых выражены некротические изменения паренхимы, имеет место преобладание дистрофии гепатоцитов, можно полагать [97,

439], что определенная роль в повреждениях печени при ГБ у детей принадлежит апоптозу. Апоптоз назван программируемой гибелью клеток (ПГК) на основании наличия генетически детерминированного аппарата самоуничтожения (суицидный механизм) клеток, основные компоненты которого в норме конститутивно присутствуют в определенных компартментах клетки и предназначены исключительно для исполнения программы клеточной смерти [12, 16, 267]. Они находятся в латентном состоянии и могут быть приведены в действие в результате смещения баланса про- и антиапоптогенных сигналов. Одновременно со специализированной системой клеточной смерти в процессах ее формирования и проведения к эффекторам сигнала апоптоза участвуют внутриклеточные регуляторы и мессенджеры, имеющие широкие функции [331]. Принципиальное значение имеет существование двух различных путей индукции ПГК: внеклеточного (extrinsic) и внутриклеточного (intrinsic). Воспринятый соответствующим сенсором, сигнал смерти становится инициатором активации каскада проапоптогенных факторов. На клеточной поверхности могут присутствовать специфические рецепторы «лигандов смерти», относящиеся к суперсемейству TNF-подобных рецепторов (TNFRSF – Tumor Necrosis Factor Receptor SuperFamily), которое включает TNFR-1, TNFR-2, LTA-R, LTB-R, APO-1, DR3, DR4, DR5, DR6, CD27, CD30, OX40, OPG и др. Обнаружено более 20 рецепторов этого семейства, среди них самыми распространенными в организме человека являются рецепторы CD95(Fas/Apo-l), TNFR-1 и TNFR-2 [159, 523, 544]. Изучаются также эффекты экзо- и эндогенных церамидов, апоптогенный сигнал, обусловленный повреждением мембран эндоплазматического ретикулума с трансактивацией инициирующей каспазы-12, апоптогенные стимулы, обусловленные гормональной рецепцией или ее отсутствием в гормонозависимых тканях [12, 16].

Christofferson D.E. и Yuan J. (2010), а также Malhi H. (2011) с соавт. показали, что антиапоптогенным влиянием обладают митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК), фосфоинозитол-3-киназа (PI3K) и многие серин-, тирозин- и треонин-протеинкиназы [217, 380]. Хотя протеинкиназы могут участвовать в формировании ПГК, общий баланс их активности смещен в сторону программы выживания, а применение ингибиторов протеинкиназ смещает акцент в сторону преобладания апоптогенных стимулов, с чем связывают перспективы терапевтического использования таких ингибиторов для лечения онкологической патологии [12, 16, 267].

Описана и роль оксида азота (NO) в инициации механизмов апоптоза, широко известного маркера эндотелиальной дисфункции. Данные о выраженности синтеза NO при различных заболеваниях противоречивы и подлежат дискуссии. Описано как высокое, так и низкое его содержание. Так, эндотелий вовлекается в патологический процесс на наиболее ранних стадиях гипертонической болезни. При артериальной гипертензии продукция эндотелийзависимого релаксирующего фактора – NO – снижается, а эндотелина нарастает, способствуя гипертрофии сосудистой стенки [107, 322]. Например, Андриановой Е.Н. с соавт. (2008) было показано, что при гиперкинетическом типе гемодинамики у подростков повышенная десквамация эндотелия в сочетании с истощением синтезирующих ресурсов клеток приводила к угнетению образования NO, а при гипокинетическом типе, наоборот, к его увеличению – на фоне эпизодов повышения артериального давления, связанных с активацией эндотелиоцитов [3]. Правомочно предполагать, что определенную роль в прогрессировании портальной гипертензии при хронических болезнях печени играет и NO, о чем идет активная дисскуссия в литературе [6, 525]. Кроме того, доказана его взаимосвязь с каспазами и другими молекулами ПГК, а, соответственно, и его участие в процессах апоптоза [166, 283, 364].

В то же время работы, посвященные изучению процессов апоптоза при ГБ единичны [320, 331, 332, 343], а по вопросам эндотелиальной дисфункции – отсутствуют, что не дает полноценного представления о механизмах ПГК у больных, страдающих этой патологией.

1.3.5. Выраженность тяжести поражения печени при гликогеновой болезни

Если выраженность структурного поражения печени, характеризуемую стадией фиброза, при ГБ, как уже говорилось, возможно установить с помощью различных числовых значений (например, гистологический индекс склероза Desmet, шкала METAVIR, результаты ТЭП), то оценка функционального состояния органа вызывает определенные затруднения.

Существует несколько диагностических шкал, учитывающих определенный комплекс параметров, косвенно позволяющих оценить интенсивность нарушений функциональных и структурных нарушений печени. Некогда активно применявшаяся с

этой целью классификационная (дискриминантная) балльная шкала, разработанная Bonachini M. с соавт. (1997), учитывающая количество тромбоцитов, значение Международного нормализованного отношения (МНО) и соотношение уровней АЛТ/АСТ, на практике позволяла оценить выраженность ФП лишь весьма ориентировочно; специфичность метода составляет 98% при чувствительности 46% [184, 221].

Интегральная шкала оценки тяжести ЦП Child-Trucotte-Pugh (1973) включает оценку функций печени – синтетической (концентрация альбумина в сыворотке крови и показатель протромбинового времени) и детоксикационной (сывороточная концентрация билирубина, выраженность энцефалопатии), а также оценку синдрома портальной гипертензии (выраженность асцита) и наличие энцефалопатии. Шкала Child-Trucotte-Pugh включает как показатели, имеющие строгие числовые значения, так и показатели, выраженность которых сложно оценить объективно и стандартизированно (энцефалопатия и асцит) [24, 189]. В 2000 и 2002 гг. были предложены шкалы MELD (Model of End-Stage Liver Disease) и PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease), которые валидированы для использования у детей (применение шкалы PELD возможно у детей от рождения до 12 лет, а шкалы MELD – у детей старше 12 лет и взрослых) и позволяют проводить более тонкую градацию тяжести ЦП у детей (балльную, в сравнении с определением классов по Child-Trucotte-Pugh). В этих шкалах при расчетах используют только объективные стандартизированные показатели (концентрации билирубина, альбумина в сыворотке крови, значения МНО, протромбинового времени), возраст пациента, наличие задержки физического развития ребенка, учитывают наличие декомпенсации функции почек и необходимость гемодиализа. Однако шкалы MELD/PELD не отражают степень нарушения структуры и функции печени и выраженность портальной гипертензии на том или ином этапе развития заболевания и могут быть использованы лишь для прогнозирования краткосрочной выживаемости пациента (≥20 баллов – плохой прогноз трехмесячной выживаемости, ≤20 баллов – хороший прогноз трехмесячной выживаемости) для определения срочности проведения трансплантации печени [23, 189, 208, 388].

С другой стороны, в 2001 г. ВОЗ была принята «Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья» [23, 66], открывающая новые возможности к градации степеней нарушения функций органов и организма в

целом, что позволило разработать на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России специальную балльную систему для оценки степени тяжести нарушения функции печени на основе МКФ у детей (патент № 2473904 от 27.01.2013 г.), которая включает оценку функционального состояния печени путем определения биохимических показателей крови, отражающих ее участие в обмене белков, жиров, углеводов.

Однако возможности применения этой балльной системы у детей с ГБ пока не изучены, хотя решение данного вопроса могло бы стать перспективным направлением в оценке функциональных изменений печени, их динамики на фоне терапии и определения показаний к трансплантации органа у этой категории пациентов.

1.4. Проблемы оценки выраженности метаболических нарушений у детей с гликогеновой болезнью

1.4.1. Митохондриальная дисфункция при нарушениях обмена веществ

Поскольку первичный ферментный дефект связан с нарушением образования глюкозы из гликогена, ведущим метаболическим симптомом при ГБ является гипогликемия, выраженность которой, соответственно, и определяет состояние больных. Недостаток глюкозы в крови приводит к компенсаторному усилению липолиза и, соответственно, к повышению концентрации жирных кислот в плазме крови, т.е. к гиперлипидемии [39, 441].

Жирные кислоты, моносахариды и аминокислоты являются предшественниками пирувата и ацетил-КоА – универсальных двухуглеродных соединений, поступающих в цикл Кребса – циклический биохимический аэробный процесс, основной этап жизнедеятельности всех клеток, использующих кислород. Цикл Кребса играет ключевую роль в процессах глюконеогенеза, переаминирования, дезаминирования и липогенеза [13]. Полученные в цикле Кребса восстановительные эквиваленты переносятся на $НАД^+$ или убихинон и включаются в дыхательную цепь, являющуюся частью процесса окислительного фосфорилирования. Компоненты дыхательной цепи катализируют перенос электронов от $НАДН+Н^+$ или восстановленного убихинона на молекулярный кислород. В связи с большой разницей окислительно-восстановительных

потенциалов донора и акцептора эта реакция высоко экзергоническая. Большая часть выделяющейся при этом энергии используется для создания градиента протонов и образования АТФ с помощью АТФ-синтазы [53].

Механизм регуляции образования и потребления АТФ называют дыхательным контролем, который основан на сопряжении поступления и расходования коферментов. Если клетка не расходует АТФ, то не происходит и нарастание содержания АДФ, что в свою очередь тормозит электронный перенос в дыхательной цепи, вследствие чего НАДН не может быть окислен в НАД+. В этом случае возникающее высокое соотношение НАДН/НАД+ тормозит цитратный цикл и, тем самым, снижает потребление субстрата. Если создание протонного градиента подавлено, то процессы окисления субстрата и переноса электронов протекают значительно быстрее, чем обычно. При этом, вместо синтеза АТФ выделяется тепло. При избыточном количестве жирных кислот, которые распадаются в результате β-окисления, и недостатке пирувата в дыхательной цепи открывается протонный канал, не зависящий от наличия АДФ. Распад жирных кислот протекает с максимальной скоростью, генерируя энергию в форме тепла, а не в форме АТФ [53].

Таким образом, стартовый генетический дефект, приводящий к нарушению обмена углеводов, неизбежно реализуется в организме в виде грубого нарушения образования энергоемких соединений, которое в рамках современных молекулярно-биологических исследований, по мнению Царегородцева А.Д. и Сухорукова В.С. (2012), Farah B.L. с соавт. (2017), следует рассматривать как митохондриальную дисфункцию [143, 259].

В настоящий момент доказано, что митохондриальный аппарат отвечает за многие функции, контролирующие жизнедеятельность клетки. Кроме ведущей роли в процессе образования энергии, митохондрия расшифровывается как органелла, регулирующая посредством образования активных форм кислорода процессы клеточной пролиферации и дифференцировки. Также, по данным Nunnari J. и Suomalainen A. (2012), одной из функций митохондрии является проведение нервного импульса за счет модулирования гомеостаза Ca2+ и участия в образовании гамма-аминомасляной кислоты и глутамата [426]. Митохондриальный белок MAVS (mitochondrial antiviral signaling) опосредует активацию транскрипционного фактора NF-kB (nuclear factor kB) и интерферон-регулирующего фактора IRF3 (interferon regulatory factor 3) при

распознавании вирусной инфекции, регулируя образование интерферона-β (IFN-β) [218, 477]. Структурные дефекты таких митохондриальных ферментов как сукцинатдегидрогеназа (СДГ), фумаратдегидрогеназа и изоцитратдегидрогеназа могут быть причиной развития опухолевых процессов [426].

Таким образом, митохондриальная дисфункция лежит в основе широкого диапазона патологических процессов, являющихся отправной точкой для развития различных патологий: нарушения врожденного иммунного ответа, аутовоспалительных заболеваний, хронических дегенеративных и опухолевых заболеваний [143, 218, 342, 426, 433, 477]. Несмотря на то, что наибольшее внимание в рамках митохондриальной медицины уделяют первичной (генетически детерминированной) митохондриальной патологии, тем не менее, как справедливо отметили Царегородцев А.Д. и Сухоруков В.С. (2012), Koopman W.J. с соавт. (2012), и первичные, и вторичные митохондриальные расстройства имеют аналогичные формы реализации на клеточном уровне [143, 342]. Таким образом, выявление характера и степени митохондриальных нарушений становится актуальной диагностической проблемой.

Для оценки функционального состояния митохондриального аппарата возможно использовать определение активностей ферментов дыхательной цепи: СДГ и никотинамидаденин-Н-дегидрогеназы (НАДН-Д) лимфоцитов периферической крови [10].

СДГ – основной фермент цикла Кребса и II этапа дыхательной цепи митохондрий, флавопротеид, прочно связанный с внутренней мембраной митохондрий. В цикле трикарбоновых кислот СДГ катализирует окисление янтарной кислоты в фумаровую и позволяет с высокой степенью достоверности судить о функциональности всего митохондриального аппарата [467].

НАДН-Д – комплекс никотинамидаденин-зависимых дегидрогеназ (НАДН-цитохром С-редуктаза, липоилдегидрогеназа, хинонредуктаза), которые катализируют перенос водорода с НАДН на флавинмононуклеотид. Этот комплекс один из начальных компонентов дыхательной цепи, по которой осуществляется переход электронов от субстрата к кислороду, неразрывно связанной функционально с работой цикла Кребса [398]. Определение активности НАДН-Д дает представление об интенсивности работы I этапа дыхательной цепи митохондрий [91].

Доказано, что наиболее ранним ответом на гипоксическое воздействие является усиление интенсивности НАДН-зависимого пути окисления и его вклада в общее дыхание [398]. Активация НАД-зависимого окисления сопровождается, как правило, увеличением образования АТФ. Как отмечает Лукьянова Л.Д. (2011), эту стадию рассматривают как первичную срочную неспецифическую компенсаторную реакцию энергетического аппарата на снижение доставки кислорода к клетке, в основе которой лежат такие же изменения, что и при рабочей гипоксии или гипоксии напряжения [61]. В исследованиях Капустиной Е.Ю. (2004), Писаревой И.В. (2007), Измайловой Т.Д. (2010) с соавт., посвященных течению аллергических заболеваний, воспалительных заболеваний кишечника, перитонита и др., показана информативность цитохимического индекса – соотношения СДГ/НАДН-Д [43, 46, 94].

Интенсивность процессов гликолиза принято оценивать по активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – фермента, катализирующего обратимое восстановление пирувата до лактата в процессе анаэробного гликолиза [39].

Сопряженность гликолиза и цикла Кребса определяют по активности митохондриальной глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (ГФДГ) – фермента, отражающего работу глицерофосфатного челночного механизма по транспорту электрон-эквивалентов из цитоплазмы в митохондрии, а также обмен фосфолипидов [56].

По данным Shon E.A. с соавт. (2012), в настоящее время оценка митохондриальных дисфункций широко используется при различных патологических состояниях [475, 502], однако, исследования этой проблемы при ГБ ограничиваются единичными зарубежными публикациями [242, 268]. В доступной отечественной литературе сведений по данному вопросу нами обнаружено не было.

Учитывая, что при ГБ у пациента исходно существует метаболический дефект, являющийся провоцирующим фактором для развития митохондриальной дисфункции, которая, в свою очередь, усугубляет тяжесть состояния больного, становится очевидной необходимость использования специфических методов диагностики, позволяющих оценить характер и степень выраженности вероятных митохондриальных нарушений.

1.4.2. Молекулярные механизмы костного ремоделирования у детей с гликогеновой болезнью

Снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) считается одним из распространенных осложнений ГБ ввиду особенностей патогенеза заболевания. На фоне персистирующей гипогликемии развивается стойкий лактат-ацидоз, с целью компенсации которого в организме происходит активация буферных систем: бикарбонатного натриевого и кальциевого буфера, что приводит к выходу кальция из своих депо и создает предпосылки для деминерализации костей [39]. Однако, не смотря на четкие патогенетические предпосылки к развитию остеопороза у пациентов с ГБ, на практике вопрос о выраженности костных изменений у таких больных остается открытым.

Традиционными и информативными методами оценки МПКТ являются рентгеновская абсорбциометрия и периферическая количественная компьютерная томография [41, 83]. В последние годы появились различные биомаркеры, позволяющие оценить интенсивность костеобразования и резорбции [51, 99].

Снижение МПКТ описано как у детей, так и у взрослых, страдающих ГБ [450]. Однако данные зачастую противоречивы, поскольку основаны на результатах обследования небольших групп пациентов, выраженно разнородных по возрасту и полу.

Практически не изучены механизмы костного ремоделирования при ГБ, поэтому на основании имеющейся в литературе информации нельзя сделать однозначный вывод о состоянии костной ткани и активности процессов ее ремоделирования у детей с различными типами ГБ.

1.4.3. Проблема оценки состояния углеводного обмена и приверженности лечению у детей с гликогеновой болезнью

Полноценное и своевременное применение лечебно-профилактических мер при хронических заболеваниях существенно продлевает жизнь больных, а также повышает ее качество [8]. Однако успешно контролировать хроническое заболевание без активного участия самого пациента и членов его семьи не представляется возможным. Роль больного и его родных в лечении хронического заболевания не может

ограничиваться пассивным подчинением медицинским назначениям, он должен быть активным, ответственным участником терапевтического процесса. Чрезвычайно важно, чтобы семья пациента вовлекалась в лечебный процесс, обеспечивая эмоциональную поддержку, участвуя, если необходимо, в изменении образа жизни больного.

Например, при СД, в целом, сходном по некоторым патогенетическим звеньям и клинико-лабораторным проявлениям с ГБ, чрезвычайно важен самоконтроль [119, 125, 126]. Обычно под термином «самоконтроль» понимают оценку больными обмена веществ, т.е. самостоятельного определения содержания глюкозы в крови. Согласно Дедову И.И. с соавт. (2004), целями самоконтроля являются: профилактика осложнений, нормальное самочувствие, нормальное физическое развитие и рост, полноценная жизнь в обществе и высокое КЖ [33, 108, 124].

Регулярная оценка эффективности диетотерапии и биохимических показателей у детей с ГБ необходима для оптимизации лечения и, как следствие, для предотвращения или уменьшения осложнений основного заболевания. Редких разовых определений концентрации глюкозы в крови часто бывает недостаточно для адекватной оценки истинного состояния пациента, в связи с чем весьма актуальным для людей, страдающих ГБ, мог бы стать метод определения гликемии с помощью системы непрерывного мониторинга уровня гликемии (СНМУГ). Использование этой системы в клинической практике получило широкое распространение с конца 1990-х гг. и весьма успешно применяется для контроля гликемии при СД, о чем свидетельствуют многочисленные отечественные и зарубежные публикации [36, 130, 140, 171, 327, 449].

Применение СНМУГ у пациентов с ГБ отражено лишь в нескольких зарубежных публикациях [295, 326, 350, 383]. Данных по использованию этого метода у детей с ГБ в доступной отечественной литературе не обнаружено, поэтому реальное состояние проблемы нарушений углеводного обмена и приверженности пациентов лечению в РФ не изучено, хотя ответ на данный вопрос мог бы значительно улучшить КЖ пациентов с ГБ.

1.5. Проблемы лечения детей с гликогеновой болезнью

1.5.1. Особенности диетотерапии

Специфическое лечение ГБ до настоящего времени не разработано. Основной вид патогенетической терапии – строгий 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 [236]. В этом плане, особенно для пациентов с I типом ГБ, большое значение придают организации дробного питания с равномерным распределением легкорастворимых углеводов в течение суток, с этой целью количество приемов пищи увеличивается до 6-8 раз в день (включая ранний завтрак в 6-7.00 и поздний ужин в 22.00), что позволяет поддерживать нормогликемию. При концентрации глюкозы ниже 2,5 ммоль/л дополнительно вводят 1-2 ночных кормления. Неотъемлемой составляющей диеты является назначение сырого кукурузного крахмала (СКК), имеющего свойство медленно и непрерывно расщепляться под действием панкреатической амилазы до глюкозы, что позволяет обойтись без частого круглосуточного кормления [251, 415, 463]. Согласно современным представлениям, для младенцев и детей раннего возраста целевая доза СКК составляет порядка 1,6 г/кг (каждые 3-4 часа, включая ночной прием), а для пациентов, достигших школьного возраста, она возрастает до 1,7-2,5 г/кг (каждые 4-6 часов) [52, 118]. Применение СКК позволяет достичь и поддерживать удовлетворительную концентрацию глюкозы в крови в среднем на протяжении 4,25 часов (диапазон от 2,5 до 6 часов) [351]. При условии адекватной диетотерапии возможно минимизировать метаболические нарушения, связанные с течением болезни, а также снизить риск развития отсроченных осложнений [452, 464]. С 2007 г. начала появляться информация о положительном опыте применения при ГБ нового вида крахмала (необработанного модифицированного кукурузного – обозначение WMHM20) [179, 224].

При диетотерапии ГБ важно соблюдение определенного режима питания [285]. Ввиду особенностей метаболизма при различных видах ГБ возможно преимущественное увеличение углеводов (I тип) или животного белка (III, VI и IX типы). Поскольку пищевые белки служат источником аминокислот, являющихся субстратом

глюконеогенеза, их потребление способствует уменьшению углеводной нагрузки (потенциально приводящей к развитию гипогликемии и лактат-ацидоза), а при III типе – и улучшению мышечного обмена белка [52].

Содержание легкоусвояемых углеводов у пациентов с ГБ должно составлять 5-20% от общего суточного количества углеводов пищи, преимущественно за счет глюкозы – в среднем 40-80 г глюкозы в сутки. В связи со склонностью пациентов с ГБ к развитию лактат-ацидоза им следует ограничивать или полностью исключать из рациона сахарозу (пищевой сахар), фруктозу и галактозу, т.к. эти сахара у пациентов с ГБ метаболизируются не до глюкозы, как у здоровых, а до лактата, что может усугублять лактат-ацидоз. Снижение содержания жира в лечебных диетах направлено на коррекцию имеющихся нарушений липидного обмена [52].

Постоянное энтеральное питание применяется в ночное время путем зондового введения питательных смесей, с аналогичной целью могут использоваться растворы глюкозы (при условии медленного и контролируемого поступления в организм). Интенсивность поступления питательной смеси определяется скоростью физиологической продукции глюкозы печенью – в младенческом возрасте она составляет примерно 8-10 мг глюкозы/кг/мин [237, 483]. К сожалению, эффективность диетотерапии зачастую снижена из-за того, что пациенты попросту нарушают ее. Хотя зарубежные работы доказывают, что при адекватном метаболическом контроле со стороны пациента снижается риск развития осложнений ГБ, повышается КЖ таких больных [225, 463].

1.5.2. Особенности медикаментозной терапии

В комплексном лечении обменных нарушений при ГБ целесообразно введение кокарбоксилазы, способствующей образованию ацил-КоА. При дефиците карнитина показана заместительная терапия левокарнитином. При вторичных осложнениях ГБ (вторичные тубулопатии, печеночные и билиарные дисфункции и др.) проводится коррекция тубулярных расстройств, остеопороза, устранение застойных явлений в желчном пузыре (применение желчегонных препаратов, повышение эвакуаторной функции желчного пузыря), назначение гепатопротекторов, липотропных веществ).

В случае развития ацидоза необходимо введение раствора бикарбоната натрия (1-2 ммоль/кг в сутки в 4 приема) или цитрата калия (5-10 МЕд каждые 8-12 часов) [452]. С антипротеинурической целью и для предотвращения ухудшения функции почек возможно использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, рамиприл). При нефрокальцинозе и нефролитиазе по показаниям выполняется чрескожная ударно-волновая литотрипсия или хирургическое лечение [144]. При развитии гиперурикемии необходимо применять аллопуринол (10 мг/кг в сутки, в 3 приема). Если концентрация триглицеридов в сыворотке крови сохраняется выше 10 ммоль/л, несмотря на диетотерапию, необходимо назначать препараты, снижающие их уровень (никотиновая кислота, фибраты), чтобы уменьшить риск развития холелитиаза и панкреатита. У взрослых пациентов с ГБ при выявлении стойкого повышения уровня холестерина (более 8-10 ммоль/л) также могут применяться статины [452]. Однако опыта применения этих препаратов у детей с ГБ в РФ не имеется.

Применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) при ГБ подтипа Ib позволяет на время восстановить функцию красного костного мозга [161, 359], скорректировать нейтропению, снизить тяжесть бактериальных инфекций, степень воспалительных изменений кишечника и метаболических нарушений, улучшив тем самым прогноз заболевания [516, 517]. Длительная терапия Г-КСФ проводится в дозе 5 мкг/кг массы тела на инъекцию до 2-3-х введений в неделю. Пациентам, получающим лечение Г-КСФ, рекомендован тщательный мониторинг размеров селезенки (спленомегалия), параметров клинического анализа крови (тромбоцитопения) и МПКТ (остеопороз), а также регулярное наблюдение у гематолога и онколога (карцинома почек) [516]. При лечении воспалительных заболеваний кишечника часто эффективна комбинация Г-КСФ и производных 5-аминосалициловой кислоты [391].

1.5.3. Проблемы хирургического лечения

Ортотопическая трансплантация печени (ОТП), являясь единственно эффективным способом радикального лечения тяжелых фатальных заболеваний печени, успешно применяется в педиатрической практике. При метаболических болезнях печени, в частности, при ГБ показания к ОТП устанавливаются при наличии ЦП и его осложнений, наиболее часто возникающих при III и IV типах заболевания.

В настоящее время опыт выполнения ОТП у детей с ГБ весьма ограничен, поэтому результаты хирургического лечения неоднозначны. Тем не менее, в исследованиях последних лет было показано, что трансплантация печени при ГБ позволяет скорректировать все биохимические нарушения, включая гипогликемию, связанные с поражением органа [183], однако до сих пор не ясно, способно ли такое оперативное вмешательство обратить или предотвратить поражение почек [265, 368]. При этом ОТП обычно никак не влияет на персистенцию нейтропении [385, 387] или приводит лишь к временной ее коррекции [156, 325]. Лечение аденом остается эмпирическим – может применяться выжидательная тактика или хирургическое вмешательство [156, 325]. Трансплантация почек позволяет скорректировать только нарушения функции почек и не влияет на гипогликемию [385, 434].

В нашей стране за период 2009-2013 гг. первые операции ОТП были проведены у трех детей с I типом ГБ. По данным Филина А.В. с соавт. (2011) и Готье С.В. с соавт. (2013), дальнейшее наблюдение за пациентами показало положительные результаты: нормализовались лабораторные показатели, случаев гипогликемии не фиксировалось, нивелировался лактат-ацидоз. Таким образом, первый успешный клинический опыт свидетельствует о возможности выполнения трансплантации фрагментов печени от живых родственных доноров и открывает перспективы для радикального лечения пациентов с ГБ I типа в РФ [27, 139].

1.5.4. Перспективы лечения гликогеновой болезни

Эффективность генной терапии изучена в моделях на мышах и собаках, ни одно клиническое исследование у людей до настоящего времени не проводилось. Генная терапия с помощью векторов на основе адено-ассоциированного вируса основана на доставке трансгена в печень мышей с ГБ подтипа Ia, что позволяет достичь долгосрочной коррекции метаболических нарушений и способствует профилактике развития аденом печени [353, 545]. В моделях на собаках значимая коррекция фенотипа ГБ подтипа Ia на фоне адено-ассоциированного вектор-опосредованного генного переноса была определена у двух особей [527]. Лишь небольшое число экспериментов проведено на модели ГБ подтипа Ib, их результаты свидетельствуют об улучшении метаболических показателей и миелоидной функции [345]. В опытах, проведенных на

мышах с дефицитом глюкозо-6-фосфат-транслоказы и симптоматикой, сходной с таковой у людей с ГБ Ib подтипа, показано, что после введения дефицитного энзима с помощью вектора на основе аденовируса нормализовались уровни экспрессии мРНК глюкозо-6-фосфат-транслоказы в клетках печени, красном костном мозге и селезенке, а также улучшились метаболические и миелоидные показатели (увеличение количества нейтрофилов) [546]. Таким образом, показанная эффективность генной терапии у мышей с ГБ Ib дает большие надежды на возможность проведения подобного патогенетического лечения у человека в будущем.

1.5.5. Прогноз при гликогеновой болезни

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 [225, 463]. При достижении нормогликемии другие метаболические отклонения и соматическое состояние улучшаются у большинства пациентов. Частота развития аденом снижается, однако не представляется возможным полностью предотвратить поражение почек, даже у пациентов с хорошим ответом на проводимую диетотерапию и медикаментозное лечение. При ГБ Ib достижение удовлетворительного метаболического контроля может быть более проблематично в связи с тяжелыми рецидивирующими инфекциями и воспалительными заболеваниями кишечника [226, 451]. При III типе ГБ возможно как стихание клинико-лабораторной симптоматики, так и ее прогрессирование с развитием тяжелого поражения печени вплоть до цирроза, требующего ОТП [183, 325]. Типы VI и IX характеризуются более благоприятным течением, за редкими исключениями симптомы заболевания обычно купируются во взрослом возрасте [431]. Однако в любом случае большую роль в прогнозе заболевания играет приверженность пациента в плане метаболического контроля [225, 463]. К сожалению, до настоящего времени отсутствует регистр пациентов с ГБ, который мог бы служить эффективным инструментом мониторинга заболевания и медицинской помощи, как это, например, было показано Капрановым Н.И. и Чучалиным А.Г. (2015) при муковисцидозе [45], Ломакиной О.Л. (2017) при ювенильном идиопатическом артрите у детей [60].

Таким образом, при отсутствии системы учета пациентов, страдающих ГБ, осуществлять мониторинг за их состоянием и качеством метаболического контроля крайне затруднительно, что в ряде случаев не позволяет предопределить прогноз болезни, в связи с чем крайне необходима разработка соответствующего регистра.

1.6 Медико-социальные аспекты гликогеновой болезни в Российской Федерации

1.6.1. Проблемы оценки качества жизни у детей с гликогеновой болезнью

Общепризнанным является факт, что любое хроническое заболевание снижает КЖ ребенка, а также семьи, в которой он живет и воспитывается [276]. В связи с этим процесс реабилитации детей с ГБ подразумевает оценку их КЖ. В последнее время это понятие стало неотъемлемой частью оценки эффективности работы системы здравоохранения и прочно вошло в клинические и медико-социальные исследования. В зарубежной педиатрии показатель КЖ включен в стандарты обследования и лечения больных, активно используется в популяционных исследованиях для разработки возрастно-половых нормативов, осуществления индивидуального мониторинга различных контингентов детей, оценки эффективности лечения, профилактических и реабилитационных мероприятий, прогноза заболевания, а также определения комплексного влияния хронической патологии на детей [181]. КЖ – это многогранное понятие, с помощью которого исследователи пытаются измерить оценку людьми собственного здоровья и благополучия. Оно охватывает физическое, психологическое и социальное благополучие так, как его воспринимает сам пациент, и позволяет количественно оценить влияние на перечисленные составляющие болезней, травм и методик лечения [501]. Согласно определению Баранова А.А. с соавт. (2010), «качество жизни ребенка – это интегральная характеристика здоровья ребенка, основанная на его субъективном восприятии», а также критерий оценки эффективности медицинского вмешательства [8].

В ряде научных исследований было показано, что КЖ хронически больных людей по всем параметрам ниже, чем здоровых [106]. При этом существуют определенные особенности нарушения этого показателя в зависимости от нозологии, как по степени снижения, так и по нарушению отдельных составляющих качества жизни [80]. Кроме

того, Новиком А.А. с соавт. (2000) было установлено, что КЖ в период обострения заболевания значительно ухудшается по сравнению с ремиссией, а также зависит от частоты обострений [81]. В то же время Гурылевой М.Э. с соавт. (2007) отмечено, что КЖ не всегда идентично тяжести и длительности заболевания [28]. Так, по мнению Подсеваткина В.Г. с соавт. (2000), в дебюте болезни все составляющие КЖ могут сильно снижаться в результате стресса от факта установления диагноза, а затем больной привыкает к наличию хронического заболевания, и его КЖ может снова повыситься. Помимо этого, КЖ оценивает, как именно больной переносит свое состояние: оптимистично настроенные люди имеют более высокие показатели, чем пессимисты [95].

Таким образом, понимание особенностей влияния заболевания на различные аспекты КЖ может способствовать как оптимизации лечебных и реабилитационных мероприятий при ГБ, так и разработке индивидуальной программы реабилитации для каждого больного.

Несмотря на то, что в современной педиатрии большое число исследований посвящено изучению КЖ детей при различных хронических заболеваниях и широком спектре описываемых нозологий (онкологических, ЛОР-органов, аллергических, нервной системы, травматологических, болезней почек и мочевыводящих путей, кожи, желудочно-кишечного тракта, стоматологических, психиатрических, респираторного тракта, желез внутренней секреции, сердца, костно-суставной системы, инфекционных и др.), данные об оценке КЖ при ГБ у детей в доступной литературе отсутствуют.

1.6.2. Проблемы психолого-педагогической реабилитации детей с гликогеновой болезнью

Распространение гуманистических ценностей и личностно-ориентированного подхода в педиатрии определяет необходимость изучения социальных и психологических последствий болезни с целью оптимизации лечебного процесса. Известно, что от качества ухода и, прежде всего, от соблюдения взрослыми рекомендаций по питанию зависят как физическое (длительность ремиссии), так и психологическое состояние ребенка [253]. Сравнительный анализ КЖ детей с

различными хроническими заболеваниями, в частности, с патологией желудочно-кишечного тракта и их здоровых сверстников, исследование социальной адаптации семей, воспитывающих больного ребенка, убедительно доказывают наличие ряда социальных трудностей, которые можно, если не устранить полностью, то хотя бы сгладить путем своевременного оказания адресной психолого-педагогической помощи в процессе лечения [64, 80, 109, 124].

Тяжелое хроническое заболевание значительно изменяет всю жизненную ситуацию больного и, соответственно, оказывает влияние на формирование его личности. Свойства личности, обусловленные хроническим психологическим стрессом, в той или иной мере определяют социальную адаптацию больных, всю систему их социальных отношений [4]. Заболевание, начавшееся в детском возрасте, может приводить к диспропорциональности, дисгармонии психического развития, личностной интровертированности, оно может отрицательно повлиять на всю жизненную стратегию больного [44].

Использование эффективных копинг-стратегий способно смягчить, а иногда и предотвратить негативное влияние стресса на состоянии пациента. Неэффективные копинг-стратегии мешают больному не только адаптироваться к своему заболеванию, но и справляться с обычными жизненными трудностями. В этом случае имеет место «порочный круг», когда негативные факторы усугубляют действие друг друга: использование неэффективных копинг-стратегий ухудшает объективную ситуацию и субъективное состояние пациента, который становится все менее способным решать возникающие проблемы.

Наличие заболевания является психотравмирующим фактором, с которым может быть связано развитие психического расстройства, прежде всего невротического. При длительном хроническом течении соматического заболевания происходит стабилизация невротической симптоматики, формирование неврозов, а затем и невротических реакций личности [1]. Ученые признают, что формирование социальной дезадаптации в ситуации болезни связано с личностными чертами больных и имеет особенности для каждой клинической группы [142].

Внутренняя картина болезни тяжелобольных детей искажается отрицательным эмоциональным отношением к заболеванию и его лечению. Она характеризуется изменениями структуры самооценки, приводящими к формированию «комплекса

отличия» от здоровых детей. Как преувеличение переживаний в связи с болезнью, так и игнорирование болезни с пренебрежением лечения затрудняют адаптацию ребенка, мешают активному осознанному контролю заболевания [84].

Среди эмоциональных нарушений, которые могут быть выявлены у детей с тяжелыми заболеваниями, следует отметить тревожные расстройства, которые, например, нередко имеют место при СД [121, 122, 492]. Ряд авторов утверждает, что эмоциональные нарушения при нарушениях обмена веществ полиэтиологичны, обусловлены совместным влиянием как биологических, так и психосоциальных факторов [444].

Необходимо отметить, что рождение больного – это испытание для всех членов семьи. Поскольку родители связывают с детьми свои надежды, в том числе, реализацию своих неисполненных мечтаний, они, тем самым, поднимаются на более высокую ступень своего личностного развития, принимая на себя обязанности воспитателей людей следующего поколения. Напротив, в субъективном восприятии тяжелобольной ребенок зачастую лишает родителей этой возможности. Создается психологическое противоречие между созреванием новых отношений в семье и физической невозможностью их осуществления. Это противоречие еще более усугубляется в случае единственно возможного ребенка в семье. Отмеченная психологическая ситуация, носящая подчас характер личностной трагедии родителей, ставит вопрос о трансформации всех семейных отношений. Во многих случаях роль родителей вынужденно ограничивается непосредственным уходом за ребенком, и практически не выходит за рамки потребностей текущего периода.

Реакция родителей на болезнь ребенка детерминируется как их опытом и переживаниями при возникновении предыдущих кризисов в их жизни, так и особенностями личности. Однако для всех тяжелое заболевание ребенка в огромной степени изменяет их жизнь, и оптимизм, который сопровождает ожидание нового человека, надежды на успех в его будущей жизни, вытесняются чувствами жертвенности, печали или вины. Родители испытывают неослабевающее чувство собственной неполноценности при рождении больного ребенка, ощущение беспомощности и многие другие чувства, которые определяют их поведение. Эта сложная гамма чувств и отрицательных эмоций выбивает людей из привычных рамок жизни, приводит к нарушениям сна, изменениям в характере и во взаимоотношениях

между супругами. Часто длительное заболевание ребенка и последующая инвалидность, отсутствие эффекта от лечения, состояние безнадежности ухудшает взаимоотношения между родителями, приводит к семейным неурядицам и к разрушению семьи.

Трудно до конца оценить степень воздействия такого сильного потрясения. Чувство гнева или горечи может породить стремление к изоляции, но в то же время найти выход в формах «эффективного горевания». Нередко такие переживания влияют на снижение интереса к работе, к другим делам. Необходимость заботы о больном ребенке, частые госпитализации могут создавать амбивалентные чувства в отношении форм выражения печали. Этот синдром, получивший название «хроническая печаль», является результатом постоянной зависимости родителей от потребностей ребенка, их хронической фрустрации вследствие относительного отсутствия или незначительных положительных изменений у ребенка.

Родительские установки и манера поведения, отношение к больному ребенку рассматриваются в литературе как значительный фактор, влияющий на приспособление семьи к совместной жизни с ребенком, на формирование целого ряда личностных черт самого ребенка, на возможности более или менее полноценной социальной адаптации.

Тяжелое соматическое заболевание является мощным стрессором, подвергающим серьезному испытанию всю систему социальных контактов больного, накладывает отпечаток на его взаимоотношения с лечащим врачом и выполнение медицинских требований [20]. Вместе с тем, анализ литературных источников показал недостаточное количество данных об особенностях психического развития детей с ГБ, имеющихся у них вторичных психологических проблемах, и, как следствие, слабую разработанность организации психолого-педагогической помощи, при этом в РФ указанные вопросы ранее никогда не изучались.

В этой связи актуальным является изучение социальной ситуации и психологических особенностей (психологическое состояние, образ «Я» и самооценка, социальная адаптированность) детей с ГБ, а также приверженности их родителей лечению для определения направлений психолого-педагогического сопровождения и повышения качества медицинской помощи. Также важно отметить, что вплоть до сегодняшнего дня отсутствовали официальные опубликованные медико-психолого-педагогические рекомендации для родителей, которые бы в доступной форме позволили им выбрать правильные стратегии поведения при воспитании и лечении ребенка с ГБ.

1.6.3. Проблемы социализации пациентов с гликогеновой болезнью и повышения квалификации медицинских работников

Важную роль в решении проблем больных, страдающих редкими заболеваниями, играют пациентские Организации.

В 1983 г. в США при участии больных и их родственников, инициировавших и принимавших участие в разработке законопроекта о редких заболеваниях и орфанных препаратах, была создана первая Национальная организация больных редкими заболеваниями – NORD (National Organization for Rare Disorders). Глобальная миссия данной организации – это распознавание, лечение и помощь пациентам с редкими болезнями путем осуществления обучающих и исследовательских программ, отстаивания их интересов и оказания услуг (www.rarediseases.org).

В 1997 г. была создана Европейская организация больных редкими заболеваниями – EURORDIS (European Organisation of Rare Diseases), представляющая собой управляемый пациентами некоммерческий неправительственный Союз, состоящий более чем из 320 сообществ из 19 европейских стран и включающий около 30 млн. людей, активно работающих в области редких болезней. Основная задача EURORDIS – создание сильного Всеевропейского сообщества организаций пациентов и людей, живущих с редкими болезнями, борьба против воздействия редких болезней на их жизнь (www.eurordis.org).

С конца XX в. первые общественные организации стали появляться и в РФ, например: Межрегиональная общественная организация «Помощь больным муковисцидозом» (с 1997 г.), Межрегиональная общественная организация содействия инвалидам с детства, страдающим болезнью Гоше и их семьям (с 2000 г.), Общероссийская благотворительная общественная организация инвалидов «Всероссийское общество гемофилии» (с 2000 г.), Общероссийская Общественная Организация инвалидов-больных рассеянным склерозом (с 2001 г.), Благотворительный фонд «Ассоциация родителей детей-инвалидов «Ангел» (редкие генетические заболевания) (с 2004 г.), Межрегиональная благотворительная общественная организация «Общество инвалидов, страдающих синдромом Хантера, другими формами мукополисахаридоза и иными редкими генетическими заболеваниями» (с 2004 г.),

Некоммерческое учреждение «Северо-западное общество больных редкими заболеваниями» (с 2005 г.) и др.

С 2008 г. последний день февраля объявлен в РФ днем редких заболеваний. С 2011 г. начала активно функционировать Межрегиональная благотворительная общественная организация инвалидов «Союз пациентов и пациентских организаций по редким заболеваниям» (СПИПОРЗ). Миссия Союза: объединение и координация усилий пациентов с редкими заболеваниями, врачей, исследователей, государственных деятелей, общественных организаций и общества в целом для улучшения диагностики, обеспечения доступности лечения и сохранения жизни пациентов с редкими заболеваниями. Цели: способствовать поиску методов диагностики и лечения редких заболеваний; содействовать реализации конституционных прав пациентов с редкими заболеваниями в РФ; оказать помощь пациентам с редкими заболеваниями. Партнерами СПИПОРЗ являются Министерство здравоохранения РФ, Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. Со временем в состав СПИПОРЗ были включены: Региональная общественная организация помощи больным с несовершенным остеогенезом «Хрупкие дети», Межрегиональная благотворительная общественная организация инвалидов «Союз пациентов, страдающих болезнью Фабри», Российское межрегиональное общество помощи и поддержки Аниридийных больных, Ассоциация содействия больным синдромом Ретта (Солнечный Ангел) и др. [67].

Во многих странах мира активно функционируют различные организации, оказывающие помощь людям, страдающим ГБ. Так, например, в Великобритании и США существуют одноименные общества: Association for Glycogen Storage Disease (www.agsd.org.uk, www.agsdus.org). Создан и электронный ресурс для общения семей, имеющих больного гликогенозом: GSD Life (www.gsdlife.ning.com). В РФ подобная организация для пациентов с ГБ до настоящего времени отсутствовала. Не было также и электронного ресурса с информацией о ГБ для врачей, пациентов и их родителей, который бы официально находился под курацией ведущих специалистов Федерального научного центра.

До последнего времени в РФ не были разработаны федеральные клинические рекомендации по ведению пациентов с ГБ, в связи с чем отсутствовали единые стандарты терапии и алгоритма динамического наблюдения за больными. Кроме того, в РФ не было опубликовано ни одного полноценного учебно-методического пособия для

врачей, в котором были бы систематизированы современные сведения по теоретическим и практическим аспектам ГБ, что не позволяло педиатрам квалифицированно оказывать медицинскую помощь пациентам с ГБ. В то же время ранняя диагностика, адекватная терапия, выработка приверженности к лечению и специальная психолого-педагогическая реабилитация могут стабилизировать состояние людей, страдающих ГБ, значительно улучшить качество их жизни и прогноз заболевания. Все это диктует необходимость разработки специальной программы лечебно-диагностической и реабилитационной помощи для детей с ГБ.

ГЛАВА 2. ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика пациентов, дизайн исследования

В исследовании проанализированы результаты клинического, лабораторно-инструментального, морфологического и молекулярно-генетического обследования детей, направленных из различных округов РФ и зарубежья на госпитализацию в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой (заведующий – к.м.н. А.Н. Сурков) и отделение стационарозамещающих технологий (заведующая – к.м.н. А.А. Алексеева) НИИ Педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (директор – д.м.н., проф. А.П. Фисенко, научный руководитель – академик РАН А.А. Баранов) в период с января 2006 г. по январь 2016 г. Данные были получены в ходе изучения имеющихся выписных эпикризов из медицинских организаций, находящихся по месту жительства пациентов, результатов первичного и динамического обследования больных в указанных отделениях ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Общее число обследованных детей – 600, из них пациентов с ГБ было 134 ребенка. Верификация диагноза у 60 детей производилась на основании выявления характерных жалоб, клинических признаков и изменений лабораторно-инструментальных показателей, а у 74 пациентов – с помощью молекулярно-генетического исследования. В качестве групп сравнения на отдельных этапах работы было включено 466 пациентов: 195 практически здоровых детей и 271 ребенок к редкими генетическими болезнями – 141 с муковисцидозом (МВ), 73 – с мукополисахаридозами (МПС), 30 – с фенилкетонурией (ФКУ), 27 – с болезнью Вильсона (БВ).

Исследования, соответствующие цели и задачам диссертационной работы, были одобрены на совместном заседании ученого совета и этического комитета ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, протокол № 1 от 29.01.2016 г.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

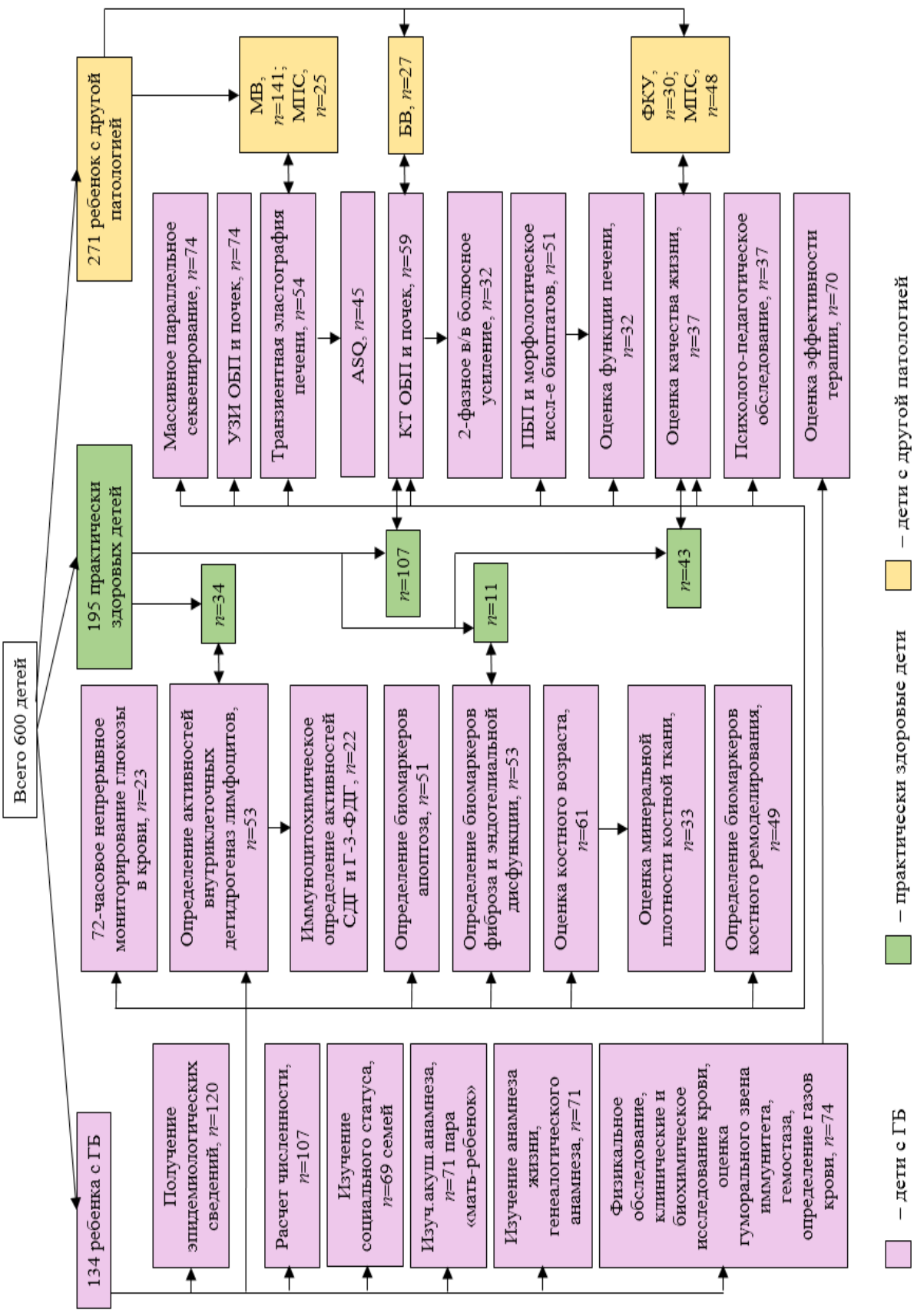


Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2. Методы исследования

Эпидемиологические данные о ГБ в РФ были получены на основании анализа мест проживания пациентов, выкопированных из историй болезней пациентов, поступавших в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России за период с января 2006 г. по январь 2016 г.

Выполнен **расчет численности** ГБ у детей в РФ. Однако принят во внимание тот факт, что учитывались исключительно дети с ГБ, проходившие обследование только в гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, а не общее число детей с ГБ в РФ; а также то, что в РФ отсутствует неонатальный скрининг на данную патологию и в это число не включены пациенты старше 18 лет. Поэтому полученный показатель отражает не истинную распространенность заболевания, а в большей мере ориентировочную численность детей, наблюдающихся с диагнозом «ГБ» в различных федеральных округах и в РФ в целом.

При расчете показателя численности использовали данные Федеральной службы государственной статистики РФ о среднегодовой численности детского населения (в возрасте до 17 лет 11 мес 29 дней) на момент 1 января 2016 г. в каждом федеральном округе РФ [117]. При расчете показателя были исключены дети, которым на момент 1 января 2016 г. уже исполнилось 18 лет. Формула расчета показателя представлена ниже:

$$Y = n * 10^5 / N, \text{ где}$$

Y – показатель численности, рассчитанный на 100 000 детского населения;

n – количество наблюдаемых детей;

N – среднегодовая численность детского населения [117].

При анализе **социального статуса** семей, имеющих детей с ГБ, учитывали полноту семьи, профессиональную принадлежность отцов и матерей.

Тщательно изучен **акушерский анамнез** матерей (число беременностей и родов, наличие медицинских абортов, выкидышей, замерших беременностей), **генеалогический анамнез** (наличие родственников с ГБ, а также страдающих неуточненным заболеванием печени или нарушением углеводного обмена; смертей детей в периоде новорожденности), **анамнез жизни пациентов** (оценка по шкале

APGAR, длина и масса тела при рождении, состояние после рождения), **анамнез болезни** (возраст при дебюте, характер начальных проявлений, жалобы, изменения лабораторно-инструментальных показателей, все виды и сроки проводимого лечения). Проанализированы «ошибочные» диагнозы, которые предполагались до верификации ГБ. Все полученные данные фиксировали в историях болезни, затем дублировали в расчетных таблицах, после чего проводили их анализ. Обследована 71 пара «мать-ребенок».

Для изучения особенностей течения заболевания осуществляли тщательное **физикальное обследование** пациентов при поступлении: оценка состояния кожных покровов и видимых слизистых оболочек, регионарных лимфатических узлов, костно-суставной системы, органов дыхания, кровообращения, желудочно-кишечного тракта и гепато-билиарной системы, нервной и эндокринной системы.

Спектр гематологических исследований с определением стандартных показателей выполняли в централизованной клинико-диагностической лаборатории (заведующая – д.м.н. Е.Л. Семикина) лабораторного отдела (заведующий – д.м.н., проф. Н.А. Маянский) и отделе инструментальной диагностики (заведующая – д.м.н. О.В. Кожевникова) НИИ Педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с помощью аппаратов: Avida 2120 (Siemence, Германия) и Sysmex XS 2000i (Sysmex Corporation, Япония), Cobas C 311 (Roche, Франция) и Unicel DxC 800 (Beckman Coulter, США), Rapid Point 500 (Siemens, США), StaCompact (Stago, Франция).

У пациентов в день поступления в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России натощак проводили взятие венозной крови из локтевой или подкожной вены запястья с помощью системы однократного применения BD Vacutainer Safety-Lok (Becton, Dickinson and Company, США) в количестве 3−5 мл.

Для сбора и хранения образцов с целью проведения **клинического исследования крови** использовали одноразовые стерильные вакуумные пробирки BD Vacutainer, содержащие этилендиаминтетраацетат – К2ЭДТА (Becton, Dickinson and Company, США).

Для сбора и хранения образцов с целью проведения **биохимического и серологического исследования крови, оценки гуморального звена иммунитета** использовали одноразовые стерильные вакуумные пробирки BD Vacutainer SST^{TM} II Advance с активатором свертывания и разделительным гелем для сыворотки (Becton,

Dickinson and Company, США). Собранные образцы центрифугировали в течение 10 мин при скорости вращений 2500 оборотов/мин и температуре 25 °С, после чего выполняли исследование указанных показателей в день взятия крови. Образцы крови для определения содержания **биомаркеров апоптоза, фиброзирования печени, эндотелиальной дисфункции и костного ремоделирования** хранили при температуре от –15 до –20 °С, размораживали 1 раз для проведения исследования.

Для сбора и хранения образцов с целью проведения **исследования коагуляционного гемостаза** использовали одноразовые стерильные вакуумные пробирки BD Vacutainer Univac, содержащие буферный раствор цитрата натрия (Becton, Dickinson and Company, США). Собранные образцы центрифугировали в течение 10 мин при скорости вращения 2500 оборотов/мин и температуре 25 °С, после чего выполняли исследование указанных показателей в день взятия крови.

Для **определения содержания газов крови** использовали специальные капилляры, импрегнированные натриевой солью гепарина (Roche Diagnostics GmbH, Дания), металлические перемешивающие элементы и полимерные колпачки (Radiometer Medical ApS, Дания).

Системой непрерывного мониторирования уровня глюкозы в тканевой жидкости определяли характер колебаний глюкозы в течение 72 часов. Исследование проводили в отделе инструментальной диагностики (заведующая – д.м.н. О.В. Кожевникова) НИИ Педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с помощью прибора Guardian REAL-Time (Medtronic MiniMed, США), принцип работы которого основан на глюкозооксидазном методе. Система включает в себя одноразовый подкожный сенсор глюкозы, имеющий беспроводное подключение к монитору (Рисунок 2 А, Б).

Система непрерывного мониторинга уровня глюкозы производила измерения глюкозы каждые 10 сек в интерстициальной жидкости в диапазоне 40-400 мг/дл (2,2-22,2 ммоль/л), сохраняя средние значения каждые 5 мин, в общей сложности 288 измерений в день. В меню пейджера имеется опция установки сигнала тревоги, воспроизводимого при показаниях сенсора, выходящих за пределы целевых значений. Калибровку системы осуществляли с помощью измерения глюкозы в капиллярной крови.



А

Б

Рисунок 2 А, Б – Система непрерывного мониторинга глюкозы: А – внешний вид системы; Б – установка подкожного сенсора пациенту с ГБ

Глюкозу в капиллярной крови измеряли несколько раз в течение этого периода сами дети или их родители с помощью глюкометра OneTouch Select (LifeScan, США). После проведения исследования полученные данные загружали в персональный компьютер и обрабатывали с помощью специальной программы Medtronic MiniMed V 3.3A CareLink pro (США). Результаты измерений после компьютерной обработки были представлены как в виде цифровых данных, так и в виде графиков, на которых отмечены колебания уровня гликемии за время исследования. Записи профилей были выполнены в течение 72 часов. При проведении исследования пациенты также вели подробный дневник с указанием времени приемов пищи, СКК и/или глюкозы, сна и физической активности. Концентрация глюкозы 3,3 ммоль/л была выбрана в качестве нижнего гликемического порога, а 6,1 ммоль/л – в качестве верхнего. Звуковой сигнал, воспроизводимый при значениях глюкозы ниже допустимого порога, не устанавливали, чтобы пациенты и их родители не были информированы о наличии гипогликемии во избежание искажения достоверности информации о повседневном режиме питания пациента и приверженности лечению.

Диета детей включала частые приемы пищи и перекусы в течение дня, а также приемы СКК и/или глюкозы в дозах, ранее рекомендованных лечащим врачом в зависимости от тяжести состояния и типа ГБ.

Определение активностей внутриклеточных дегидрогеназ лимфоцитов (сукцинатдегидрогеназы, никотинамидаденин-Н-дегидрогеназы, лактатдегидрогеназы) методом количественного цитохимического анализа, включающего световую микроскопию и цитоморфоденситометрию с помощью

аппаратно-программного комплекса визуализации морфологических препаратов, анализа и регистрации оптических и морфологических показателей «ВидеоТест» и программы «Морфология 5.2» (Россия, АПК «ВидеоТест», регистрационное удостоверение № 29/20010702/6102-04 в ГРМИ) выполняли в лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии лабораторного отдела (заведующий – д.м.н., проф. Н.А. Маянский) НИИ Педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Постановку реакции проводили в два этапа: 1 – фиксация мазков, 2 – проведение реакции для выявления активности ферментов. Фиксацию препаратов проводили в 60% растворе ацетона, насыщенном трилоном Б при pH=5,2-5,4 при комнатной температуре в течение 1 мин. Для фиксации ацетон-трилоном использовали надосадочную жидкость. Фиксатор хранили и использовали при комнатной температуре. После фиксации препараты промывали дистиллированной водой и высушивали при комнатной температуре на воздухе.

Инкубационную среду готовили на фосфатном буфере и хранили в холодильнике, в стеклянной посуде не более 2-х недель. Для приготовления 100 мл фосфатного буфера использовали 20 мл KH_2PO_4 (9.1 грамм на 1 литр воды) и 80 мл Na_2HPO_4 (11.9 грамм на 1 литр воды), pH =7.2-7.4. Состав инкубационной среды: на 40 мл фосфатного буфера 13 мг n-нитротетразолия фиолетового, 13 мг трилона Б, + специфический субстрат для определенного фермента (для СДГ субстратом является сукцинат натрия (27 мг на 40 мл среды), для НАДН-Д – НАДН (15мг, субстрат добавляется непосредственно перед реакцией), для ЛДГ – 3 мл 0,2 М раствора лактата натрия). Реакцию проводили при pH=7.3 и температуре 37^{o}C в течение 60 мин в водном термостате. В реакции соль п-нитротетразолия фиолетового выступает в качестве акцептора протонных пар и электронов от окисляемых субстратов, что ведет к образованию нерастворимых в воде гранул диформазана, идентифицируемых, как гранулы фиолетового цвета.

Цитоморфоденситометрическим методом проводили оценку геометрических и оптических характеристик гранул продукта ферментативной реакции – площадь, оптическую плотность и распределение в клетке, используя цифровые методы обработки изображений. Активность фермента определяли как интегральную оптическую плотность всех депозитов цитохимической реакции (гранул) [75, 93].

Иммуноцитохимическое определение активностей сукцинатдегидрогеназы и глицерол-3-фосфатдегидрогеназы в популяциях лимфоцитов периферической крови с

помощью проточной цитофлуориметрии на приборе CYTOMICS FC500 (Beckman Coulter, США). Активность ферментов оценивали в популяциях Т-лф (CD3+CD45+), включая Th17-лф. (CD3+CD4+CD161+CD45+), регуляторные Т-клетки (CD3+CD4+$CD127_{low}$+CD45+), активированные хелперы (CD3+CD4+CD127h+CD45+) и Th2-лф (CD3+CD4+CD294+CD45+), в В-лф (CD3-CD19+CD45+) и в натуральных киллерах – NK-клетках (CD3-CD16+CD56+). Группа сравнения составила 24 условно здоровых ребенка.

Исследование **биомаркеров апоптоза:** растворимого FAS-рецептора (sAPO-1/FAS рецептор) и FAS-лиганда (sFAS-L), цитохрома С, аннексина V, каспазы-8, каспазы-9 и фактора некроза опухолей-α (TNF-α) осуществляли в лаборатории нейробиологии и фундаментальных основ развития мозга (заведующий – д.б.н. А.М. Сурин) НИИ Педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России методом твердофазного энзим-связанного иммуносорбентного анализа (ELISA) с помощью специальных наборов реагентов («Bender Medsystems», Австрия).

Использовали ранее полученные референсные значения для цитохрома С – 0,28±0,03 нг/мл, sFas-R/APO1 – 0,023±0,002 нг/мл, sFAS-L – 0,086±0,02 нг/мл, аннексина V – 0,225±0,01 нг/мл, TNF-α – 3,05±0,36 пг/мл [111]. Интервал нормальных уровней каспазы-8 и каспазы-9 был указан в инструкциях к наборам реагентов: 0-1,2 нг/мл и 0-11,2 нг/мл, соответственно.

Определение **биомаркеров фиброзирования печени** (гиалуроновой кислоты, матриксных металлопротеиназ-2, -3, -8, -9, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1) в сыворотке крови проводили в лаборатории нейробиологии и фундаментальных основ развития мозга (заведующий – д.б.н. А.М. Сурин) НИИ Педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России иммуноферментным методом с помощью наборов Bender MedSystems (Австрия) и HA Test Kit (Corgenix, Inc., США) для твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) на полуавтоматическом ИФА-анализаторе АИФР-01 УНИПЛАН («Пикон», Россия).

В качестве **биомаркера эндотелиальной дисфункции** исследовали сывороточную концентрацию NO спектрофотометрическим методом с использованием тест-системы Total Nitric Oxide Assay R&D Systems (США). Методику проводили в лаборатории нейробиологии и фундаментальных основ развития мозга (заведующий – д.б.н. А.М. Сурин) ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Оценку костного возраста проводили по данным рентгенографии костей кистей с захватом лучезапястных суставов в прямой проекции, выполненной на рентгеновских аппаратах Legacy-Advantx (General Electric, США) и Clinodigit (ItalRay S.r.l., Италия) в рентгеновском отделении с ангиографическим кабинетом (заведующая – д.м.н. Е.Н. Цыгина) отдела лучевой диагностики (заведующий – к.м.н. А.В. Аникин) НИИ Педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Анализ рентгенограмм производили с помощью атласа TWA [498] и специальной электронной программы Auxology ver. 1.0 b17 (Pfizer, США).

Минеральную плотность костной ткани оценивали методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) на рентгеновских остеоденситометрах Lunar-DPX-MD Plus и Lunar iDXA (General Electric, США) в рентгеновском отделении с ангиографическим кабинетом (заведующая – д.м.н. Е.Н. Цыгина) и отделении МРТ и денситометрии (заведующая – к.м.н. М.З. Каркашадзе) отдела лучевой диагностики (заведующий – к.м.н. А.В. Аникин) НИИ Педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Исследовали поясничный отдел позвоночника на уровне LI-LIV. Снижение МПКТ диагностировали при значении Z-score –2 SD и более. Окончательный результат Z-score анализировали при пересчете на костный возраст ребенка.

Определение концентраций биомаркеров костного ремоделирования: остеокальцина, С-терминального телопептида сыворотки (β-CrossLaps) и N-терминального пропептида проколлагена 1 типа (P1NP) в сыворотках пациентов проводили в отделе инструментальной диагностики (заведующая – д.м.н. О.В. Кожевникова) НИИ Педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с использованием электрохемилюминесцентной технологии (тесты ECLIA), реализованной на иммунохимическом анализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics). На первом этапе осуществляли инкубацию образца сыворотки пациента с биотинилированным моноклональным антителом специфичным к определяемому маркеру. Затем добавляли частицы, покрытые стрептавидином, и моноклональные антитела, специфичные к определяемому маркеру, меченные рутениевым комплексом (Трис(2,2'-бипиридил)рутениум(II)-комлекс ($Ru(bpy)_3^{2+}$)). Образовавшийся «сэндвич»-комплекс связывали с твердой фазой (микрочастицами) посредством взаимодействия биотина и стрептавидина. Затем реакционную смесь аспирировали в измерительную ячейку, где микрочастицы оседали на поверхность электрода в результате магнитного

взаимодействия. Затем с помощью отмывочных растворов удаляли не связавшиеся комплексы. После этого приложенное к электроду напряжение вызывало хемилюминесцентную эмиссию, которую измеряли фотоумножителем. Результаты определяли с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного инструмента, и референсной калибровочной кривой. Данная технология электрохемилюминисценции обеспечивает получение результатов анализов с высочайшей точностью, специфичностью и воспроизводимостью.

Использованы указанные в инструкциях к реактивам нормативные показатели. Для остеокальцина: девочки от 6 мес до 7 лет – 44-130, от 7 до 10 лет – 73-206, от 10 до 13 лет – 77-262, от 13 до 16 лет – 33-222, от 16 до 18 лет – 24-99 нг/мл; мальчики от 6 мес до 7 лет – 39-121, от 7 до 10 лет – 66-182, от 10 до 13 лет – 85-232, от 13 до 16 лет – 70-336, от 16 до 18 лет – 43-237 нг/мл. Для β-CrossLaps: девочки <0,573; мальчики <0,584 нг/мл. Для P1NP: девочки – 15,1-58,6 нг/мл; мальчики – 15-115 нг/мл.

Определение концентрации витамина D использовали метод конкуренции. На первом этапе проводили инкубацию сыворотки пациента с реагентами для предварительной обработки, в результате чего связанный витамин D (25-OH) освобождался от витамин D-связывающего белка. Затем происходила инкубация свободного витамина D пациента с меченым рутением витамин D-связывающим белком. Формируется комплекс из витамина D (25-OH) пациента и меченого рутением витамин D-связывающего белка. На третьем этапе осуществляли добавление микрочастиц, покрытых стрептавидином, и также добавляли витамин D (25-OH), меченый биотином (не пациента). Добавленный витамин D, меченный биотином, связывался с оставшимися свободными не связавшимися ранее витамин D-связывающими белками, меченными рутением. Сформировавшийся комплекс, содержащий рутенилированный витамин D-связывающий белок и биотинилированный витамин D (25-OH) (не пациента), связывали с твердой фазой при взаимодействии биотина и стрептавидина. Затем реакционную смесь аспирировали в измерительную ячейку, где микрочастицы оседали на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью отмывочных растворов удаляли несвязавшиеся комплексы. После этого приложенное к электроду напряжение вызывало хемилюминесцентную эмиссию, которую измеряли фотоумножителем. Результаты определяли с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного инструмента, и референсной калибровочной кривой.

Использованы указанные в инструкции к реактивам нормативные показатели для витамина D (25-OH): 30-100 нг/мл.

Массивное параллельное секвенирование проводили в лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии (заведующий – к.б.н. К.В. Савостьянов) НИИ Педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с применением разработанной нами методики (патент на изобретение № 2621161 от 31.05.2017 г.).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек в режиме серой шкалы и допплерографическое исследование кровотока по сосудам портальной системы и сосудам чревного ствола проводили в отделе ультразвуковой диагностики (заведующий – к.м.н. Г.В. Ревуненков) НИИ Педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Исследование выполняли с помощью ультразвукового аппарата «Toshiba Aplio XG V4» (Япония) по общепринятым методикам с использованием конвексного датчика с частотами 6,0-8,0 МГц и линейных датчиков с частотами 10,0-14,0 МГц. Полученные данные о размерах печени, селезенки, почек и допплерографические показатели сравнивали с таковыми у детей данного возраста в норме по Дворяковскому И.В. и соавт. (2009) [137], вычисляя их процентные отличия.

Транзиентную эластографию печени проводили на аппарате FibroScan®502 в гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой (заведующий – к.м.н. А.Н. Сурков) и отделении стационарозамещающих технологий (заведующая – к.м.н. А.А. Алексеева) НИИ Педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. В зависимости от окружности грудной клетки (ОГК) применяли 2 типа датчиков: S+ (с двумя режимами) и M. Режим S1 с частотой 5 МГц использовался у пациентов, имевших ОГК менее 45 см, S2 с частотой 5 МГц – при ОГК от 45 до 75 см, M с частотой 3,5 МГц – при ОГК более 75 см. Глубина измерений при использовании режима S1 составляла 15-40 мм от края кожи, S2 – 20-50 мм, M – 25-65 мм. Исследуемый участок печени в режиме S1 был равен 2 $см^2$, S2 – 2,4 $см^2$, M – 3 $см^2$.

ТЭП выполняли в 7-10 зонах в положении пациента лежа на спине с максимально отведенной за голову правой рукой (Рисунок 3 А, Б), датчик устанавливали в VI межреберье по правой передней подмышечной линии (проекция VII сегмента), в V межреберье по правой среднеключичной линии (проекция VIII сегмента), в IX-X межреберьях по правой среднеключичной линии (проекция VI сегмента), по срединной линии в эпигастральной области (проекция II, III сегментов), в VII и VIII межреберьях

по правой среднеключичной линии (проекция V сегмента), в V межреберье по правой парастернальной линии (проекция IV сегмента). Исследование завершали при получении 10 информативных измерений. Полученное среднее значение – медиана – характеризовало эластический модуль печени. Результат выражали в кПа, допустимый интерквартильный размах (ИКР) – не более 1/4 показателя эластичности. Полученные данные сопоставляли со стадией ФП, рассчитанной по шкале METAVIR [174] (Таблица 2). Результаты значений ТЭП сравнивали с таковыми у детей с МВ и МПС.


А


Б

Рисунок 3 А, Б – Транзиентная эластография печени: А – аппарат для проведения исследования; Б – методика проведения исследования у пациента с ГБ

Таблица 2 – Значения эластичности печени по данным ТЭП при различных стадиях ее фиброза [72]

Стадия фиброза (METAVIR)	Значения эластичности (кПа)
F0	≤ 5,8
F1	5,9-7,2
F2	7,2-9,5
F3	9,5-12,5
F4	>12,5

Количественную ультразвуковую оценку структуры паренхимы печени проводили с использованием функции ASQ в отделе лучевой диагностики (заведующий – к.м.н. Г.В. Ревуненков). Методика включает в себя 3 варианта оценки структуры печени: цветовое кодирование, построение гистограммы и сравнительный анализ с определением индекса плотности. Цветовое кодирование однородности ткани – качественный метод оценки паренхимы; при этом наглядно картируются

соединительнотканные структуры красным цветом на фоне зеленой нормальной паренхимы печени. При наличии ФП преобладает красный цвет. На основании этого метода в последующем проводится количественная оценка, т.е. определение индекса плотности (ИП) непосредственно в каждом интересующем участке паренхимы. Для построения гистограмм выбирали участки зон интереса, ограниченные рамками объема, который соответствовал 300 пробам. Гистограмма графически отражает однородность структуры: чем гомогеннее ткань, тем меньше вариаций на кривой (нормальная ткань печени) и наоборот: чем больше вариаций, тем более выражена неоднородность в результате ФП. Ширина графика гистограммы на оси абсцисс при отсутствии признаков ФП находится в пределах от 90 до 150, тогда как при выраженном фиброзе – в пределах 200-300. Сравнительный анализ включал функцию плотности вероятности и график вероятности с числовым представлением данных. Функция вероятности плотности (Probability Density Function – PDF), представленная кривой распределения Рэлея (желтого цвета), отражает фиксированные параметры нормальной ткани печени. При отсутствии фиброза вариации с исследуемого участка паренхимы совпадают по амплитуде с кривой Рэлея, находясь в пределах 0,9 по оси ординат. При наличии выраженного ФП отмечается двукратное увеличение амплитуды вариаций, что указывает на степень выраженности фиброза и количественно оценивается по показателю по оси абсцисс с последующим уточнением по графику вероятности. График вероятности (Q-Q) является прямой линией, что соответствует фиксированным параметрам нормальной паренхимы печени и определенным значениям ИП в этой области (данные Ratio на эхограмме). График вероятности исследуемой области с однородной тканью совпадает или идет параллельно и не пересекает линию с заданными параметрами нормальной паренхимы печени. При неоднородности паренхимы органа в исследуемой области график вероятности пересекает заданную линию с фиксированными параметрами нормальной ткани печени и ИП увеличивается в зависимости от стадии ФП [29, 31]. Распределение пациентов по стадиям ФП проводили в соответствии со шкалой, разработанной Дворяковской Г.М. и соавт. (2013), представленной в Таблице 3.

Таблица 3 – Сравнительная характеристика морфологических данных и показателей ASQ у детей с хроническими гепатитами [29]

Показатели	Норма (F0)	Стадии фиброза по METAVIR		
		F1-F2	F3	F4
ГИС, баллы	0	1-2	3	4
Индекс плотности	0,98 0,92-1,08 0,70-1,19	1,56 1,42 – 1,70 1,29 – 1,79	2,43 2,33 – 2,65 1,80 – 2,70	3,25 2,87 – 3,60 2,73 – 4,90

Примечание. На первой строке ячейки представлена медиана, на второй – ИКР, на третей – минимальное и максимальное значения

Компьютерную томографию органов брюшной полости и забрюшинного пространства проводили в отделении рентгеновской компьютерной томографии отдела лучевой диагностики (заведующий отделом – к.м.н. А.В. Аникин) на мультиспиральных компьютерных томографах Light Speed 16 и 750 HD фирмы General Electric (США) с использованием следующих физико-технических характеристик: напряжение – 100 kV, экспозиция – 120 mAs, ширина среза 2,5 мм при коллимации 4,0 * 1,25 мм. Обследование детей проводили в положении лежа на спине. В дальнейшем изображения реконструировали при помощи детального алгоритма ретроспективной реконструкции без изменения ее параметров и проводили анализ на основе визуальных и денситометрических данных с учетом формы, характера контуров, плотности паренхимы внутренних органов, наличия дополнительных образований, включений и др. Передне-задние размеры долей печени измеряли на уровне ворот, правой доли – по средне-ключичной линии, левой доли – по срединной линии. Для выявления сегментарной или диффузной атрофии или гипертрофии печени определяли соотношение долей и вычисляли индекс I сегмента (отношение ширины хвостатой доли печени к ширине правой доли печени). Денситометрические показатели выявленных структур определяли по шкале в ед. Х. Измерение рентгеновской плотности паренхимы печени проводили на уровне ворот печени, в I-VII сегментах, с дальнейшим выведением средней величины значений рентгеновской плотности в нативную фазу. Дополнительно рассчитывали печеночно-селезеночный индекс (ПСИ) путем деления средних значений плотности паренхимы печени и селезенки при нативном исследовании. Измерения ширины и толщины почек производили на аксиальных срезах на уровне ворот почек,

длины – на фронтальном срезе. Также проводили измерение денситометрических показателей коркового вещества почек.

Ввиду отсутствия общепринятых нормативов КТ-параметров печени, селезенки и почек у детей разного возраста нами были определены размеры этих органов, а также их плотностные характеристики в контрольной группе – у детей, которым КТ выполняли по поводу травм живота, желчнокаменной болезни, для исключения новообразований забрюшинного пространства и поджелудочной железы, а также для уточнения изменений, выявленных при УЗИ. Полученные данные затем сравнивали с таковыми у пациентов с ГБ и БВ и вычисляли их процентные отличия. Диаметры воротной и селезеночной вен сопоставляли с нормативными ультразвуковыми данными (Таблица 4).

Таблица 4 – Диаметр воротной вены у детей разного возраста в норме по данным ультразвукового исследования [34]

Возраст, годы	1	3	5	7	9	11	13	15
Медиана, мм	3,3	4,5	5,8	7,7	8,0	8,2	8,7	8,9
Пределы колебаний, мм	2,9-5,7	3,5-6,9	4,3-7,6	4,5-8,5	4,9-9,4	5,1-10,0	5,6-10,1	5,7-10,1

По данным Дворяковского И.В. и соавт. (2007), диаметр селезеночной вены у детей в норме составляет от 3,0 до 6,0 мм [32].

Двухфазное внутривенное болюсное усиление выполняли неионными рентгенконтрастными препаратами с концентрацией 300 мг/мл, скорость введения составляла в среднем 3,2 мл/с (2,5-4 мл/с). Объем контрастного средства рассчитывали следующим образом: 1,5-2 мл на 1 кг массы тела. При внутривенном контрастировании оптимальной фазой для оценки структуры печени является паренхиматозная, которая складывается из накопления контрастного вещества, поступающего из печеночной артерии и воротной вены. Начало накопления его отмечается с 65-70 сек введения. Денситометрические показатели паренхимы печени в этой фазе в норме составляют от +95 до +105 ед. Х, градиент от +35 до +45 ед. Х [50, 100].

Пункционные биопсии печени выполняли в хирургическом отделении с неотложной и плановой помощью (заведующий – к.м.н. А.А. Гусев) НИИ Педиатрии

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с применением полуавтоматических игл Quick-Care series (Cook Medical, США).

Морфологическое исследование биоптатов печени методом световой микроскопии проводили в патологоанатомической лаборатории (заведующий – К.А. Куликов) НИИ Педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Для морфологического исследования образец ткани фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина и заливали в парафин по общепринятой методике. Для дифференцировки структур ткани использовали окраску с применением гематоксилина и эозина. Выявление коллагеновых структур производили с использованием окраски пикрофуксином по методу ван Гизона. Идентификацию гликопротеиновых структур осуществляли с помощью ШИК-реакции и последующим контролем амилазой. Для определения степени активности воспалительного процесса в паренхиме печени вычисляли индекс гистологической активности (ИГА) по шкале Knodell, а для уточнения стадии ФП – гистологический индекс склероза (ГИС) по Desmet [239, 338].

Выраженность нарушений функции печени определяли в соответствии с разработанной нами (патент № 2473904 от 27.01.2013 г.) балльной системой оценки степени нарушений функции печени (СНФП), которая представлена в Таблице 5.

Уровень каждого биохимического показателя, соответствовавший «отсутствию нарушений», оценивали в «4» балла, «незначительным нарушениям» – в «3» балла, «умеренно выраженным нарушениям» – в «2» балла, «тяжёлым нарушениям» – в «1» балл, «абсолютным изменениям» – в «0» баллов. Сумма баллов, набранных при оценке биохимических показателей, служила оценкой степени нарушения функции печени. При отсутствии нарушений функции печени (снижение функции на 0,0-4,0%) суммарное количество набранных баллов равно 54-56, при незначительных нарушениях (снижение функции на 5-24%) – 43-53 балла, при умеренных нарушениях (снижение функции на 25-49%) – 29-42 балла, при тяжелых нарушениях (снижение функции на 50-95%) – 3-28 баллов, при абсолютных нарушениях (снижение функции на 96-100%) – 0-2 балла.

Данная балльная система оценки была ранее успешно применена для определения СНФП у детей с различными хроническими формами патологии печени [24], однако апробация ее у пациентов с ГБ не проводилась.

Таблица 5 – Балльная система оценки степени нарушения функции печени у детей [24]

Показатели	Единицы измерения	Отсутствие нарушений (снижение функции на 0-4%)	БАЛЛЫ	Незначительные нарушения (снижение функции на 5-24%)	БАЛЛЫ	Умеренные нарушения (снижение функции на 25-49%)	БАЛЛЫ	Тяжёлые нарушения (снижение функции на 50-95%)	БАЛЛЫ	Абсолютные нарушения (снижение функции на 95-100%)	БАЛЛЫ
Глюкоза натощак	ммоль/л	≥4,48	4	3,58-4,47	3	2,40-3,57	2	1,45-2,39	1	≤1,44	0
Лактат	мЭкв/л	≤1,56	4	1,57-1,86	3	1,87-2,24	2	2,25-2,93	1	≥2,94	0
Альбумин	г/л	≥42,3	4	37,1-42,2	3	31,9-37,0	2	26,7-31,8	1	≤26,6	0
Церулоплазмин	мг/дл	≥20,0	4	16,7-19,9	3	13,3-16,6	2	10,0-13,2	1	≤9,9	0
Фибриноген	г/л	≥3,04	4	2,50-3,03	3	1,98-2,49	2	1,45-1,97	1	≤1,44	0
Протромбин по Квику	%	≥95,7	4	90,7-95,6	3	58,5-90,6	2	26,4-58,4	1	≤26,3	0
Трансферрин	мг/дл	≥244	4	202-243	3	176-201	2	150-175	1	≤149	0
АЛТ	МЕ/л	≤17,2	4	17,3-83,9	3	84,0-150,6	2	150,7-217,3	1	≥217,4	0
АСТ	МЕ/л	≤28,6	4	28,7-112,3	3	112,4-196,0	2	196,1-279,7	1	≥279,8	0
Коэффициент де Ритиса	АСТ/ АЛТ	1,73-1,83	4	1,31-1,72 или 1,84-2,27	3	0,88-1,30 или 2,28-2,73	2	0,09-0,87 или 2,74-3,57	1	≤0,08 или ≥3,58	0
Аммиак (ионы аммония)	мЭкв/л	≤32,0	4	32,1-39,7	3	39,8-47,7	2	47,8-62,4	1	≥62,5	0
Мочевина	ммоль/л	≥3,7	4	3,2-3,6	3	2,7-3,1	2	2,2-2,6	1	≤2,1	0
Билирубин общий	мкмоль/л	≤14,0	4	14,1-76,5	3	76,6-139,9	2	140,0-201,9	1	≥202	0
Холестерин	ммоль/л	≥4,0	4	3,3-3,9	3	2,7-3,2	2	2,0-2,6	1	≤1,9	0
Максимально возможное количество баллов			56								

Оценку качества жизни (КЖ) пациентов проводили в лаборатории социальной педиатрии и качества жизни (заведующая – д.м.н. Н.В. Устинова) отдела организационно-аналитической работы НИИ Педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с помощью общего вопросника Pediatric Quality of Life Inventory – PedsQLтм4.0 [511].

Вопросник разделен на возрастные блоки и включает в себя от 21 до 23 вопросов (в зависимости от возраста):

- блок для детей 2-4 лет (родительская форма) – 21 вопрос,
- блок 5-7 лет (родительская и детская форма) – 23 вопроса,
- блок 8-12 лет (родительская и детская форма) – 23 вопроса,
- блок 13-18 лет (родительская и детская форма) – 23 вопроса.

Родительские и детские формы вопросника несколько отличаются по формулировке вопросов, но смысловое содержание их остается таким же.

Вопросник составляют следующие шкалы:

- физическое функционирование (ФФ) – 8 вопросов,
- эмоциональное функционирование (ЭФ) – 5 вопросов,
- социальное функционирование (СФ) – 5 вопросов,
- функционирование в детском саду (ФДС) – 3 вопроса (модуль 2-4 года) или функционирование в школе (ФШ) – 5 вопросов.

Для оценки ответов использовали шкалу, содержащую варианты ответов «Никогда», «Почти никогда», «Иногда», «Часто», «Почти всегда». В детской форме вопросника для детей в возрасте 5-7 лет применяют 3 варианта ответов: «Никогда», «Иногда», «Всегда». У детей данной возрастной группы оценку качества жизни производят путем интервьюирования ребенка или анкету заполняет лечащий врач. В процессе перекодировки данных высчитываются баллы по каждой шкале вопросника, а также суммарный балл по всем шкалам вопросника. Общее количество баллов для всех модулей рассчитывается по 100-балльной шкале после процедуры шкалирования: чем выше итоговая величина, тем лучше КЖ ребенка. Вопросник позволяет оценить состояние ребенка на протяжении последнего месяца. Суммарный балл по данной шкале не рассчитывается в случае пропуска более 50% вопросов шкалы. Для исключения влияния на ответы друг друга одним из условий является раздельное заполнение вопросников детьми и родителями (в случае детей раннего возраста – родителями).

Показатели КЖ детей с ГБ дополнительно сравнивали с таковыми у здоровых сверстников и у пациентов, страдающих другими формами хронической патологии: МПС и ФКУ.

Психолого-педагогическое обследование пациентов с ГБ в возрасте от 6 лет 6 мес до 17 лет 12 мес[1] осуществляли в отделении специальной психологии и коррекционного обучения (заведующая – д. педагогич. наук С.Б. Лазуренко) путем анализа медицинской и психолого-педагогической документации, наблюдения за ребенком и родителем в процессе обследования, неструктурированной беседы о социальных условиях жизни ребенка, анкетирования, применения методик: «Цветовой тест диагностики нервно-психических состояний и отношений» (адаптация цветового теста М. Люшера, В.И. Тимофеев и Ю.И. Филимоненко), «Рисунок неизвестного животного» (М.З. Дукаревич, адаптация А.Л. Венгера), «Методика исследования самооценки Т.В. Дембо – С.Я. Рубинштейн» (адаптированные варианты шкалы для младших школьников и подростков А.М. Прихожан), анкеты «Изучение социализированности личности учащегося» (варианты для младших школьников и подростков М.И. Рожкова), анкеты «Оценка комплаентности родителей» (адаптация теста 4-item Medication Adherence Report Scale – MARS, Д.Е. Мориски, Л.В. Грин) [22, 98, 407].

Для удобства реализации процедуры сравнительного анализа результаты, полученные по каждой методике, преобразовывали следующим образом: низким значениям присваивали 1 балл, средним – 2 балла, высоким значениям – 3 балла, затем путем суммирования баллов и их деления на число заданий вычисляли средний показатель.

Итоговая оценка психологического состояния ребенка была осуществлена путем обобщения средних результатов по четырем сферам (социальные условия жизни, эмоциональное состояние, самосознание, социальная адаптивность) и экспертной оценки с участием 3-х медицинских детских психологов.

Проводили оценку специфичности социальных условий, обусловленных болезнью, к которым относили: зависимость социальной активности и жизни от режима лечения, в частности, регулярности выполнения физически неприятных лечебных

[1] Нижний возрастной порог (6 лет 6 мес) обусловлен невозможностью дифференциации личностных характеристик детей младшего возраста с помощью стандартных диагностических методик.

процедур; отсутствие стабильности жизни в силу возможного внезапного значительного ухудшения физического состояния; ограничение рациона питания; необходимость частых госпитализаций; контроль уровня глюкозы в крови.

Для определения степени выраженности специфики социальных условий параметрам, перечисленным выше, была присвоена балльная оценка. Так, незначительную специфику параметра оценивали 1 баллом, среднюю – 2 баллами, значительную – 3 баллами. Средний показатель вычисляли путем суммирования баллов и их деления на число параметров. Психолого-педагогическое обследование ребенка и его родителей проводили в индивидуальной форме в кабинете психолога. Длительность одного обследования составляла 1 час. Число встреч и объем психодиагностического инструментария подбирали индивидуально в зависимости от физического и психологического состояния пациентов, а также от формы организации процесса лечения.

Также все пациенты с ГБ были консультированы гастроэнтерологом, диетологом и клиническим генетиком, а в случаях необходимости, – врачами других специальностей (ортопедом, неврологом, офтальмологом, кардиологом, нефрологом, стоматологом).

Всем детям после верификации диагноза назначали специфическую диетотерапию, заключавшуюся в частых дробных (включая ночное) кормлениях, исключении из рациона пищевого сахара, ограничении потребления животных жиров и обязательном назначении СКК в возрастных дозировках: для детей раннего возраста из расчета 1,6 г/кг каждые 3-4 часа, для детей школьного возраста до 1,7-2,5 г/кг каждые 4-6 ч. В качестве медикаментозного лечения применяли гепатопротекторы: эссенциальные фосфолипиды у детей с 12 лет в дозе по 1 капсуле 3 раза в сутки во время еды; препараты урсодезоксихолевой кислоты из расчета 10-15 мг/кг массы тела на ночь: у детей до 3 лет в суспензии, с 3 лет – в капсулах.

По показаниям, при метаболических нарушениях с целью восполнения дефицита глюкозы – 5% раствор декстрозы для детей с массой тела 2-10 кг – 100-165 мл/кг/сут, детям с массой тела 10-40 кг – 45-100 мл/кг/сут; с дезинтоксикационной целью – меглюмина натрия сукцинат из расчета 6-10 мл/кг массы тела ежедневно 1 раз в сутки со скоростью 3-4 мл/мин – № 5-10.

Оценку эффективности терапии проводили на основании изучения динамики следующих показателей: сокращение размеров печени по данным перкуссии, концентраций АЛТ, АСТ, глюкозы (натощак), холестерина, триглицеридов, ЛДГ. При анализе динамики учитывали значения изучаемых параметров при первичном поступлении ребенка в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, а также при каждой последующей госпитализации (через каждые 6 мес) в течение 3 лет.

Подробная характеристика обследованных пациентов представлена в Таблице 6. При необходимости осуществляли деление пациентов с ГБ на подгруппы (в зависимости от типа заболевания) с присвоением им порядковых номеров от I до III внутри каждого соответствующего раздела. На определенных этапах исследования были добавлены группы сравнения и контроля.

Таблица 6 – Характеристика обследованных детей (*n*=600)

Метод	**Характеристика групп обследованных детей**
Сбор эпидемиологических данных	120 детей с ГБ в возрасте от 1 мес до 15 лет 0 мес, медиана возраста – 2 года 0 мес [1 год 1 мес; 3 года 7 мес]
Расчет численности ГБ в РФ	107 детей с ГБ
Изучение социального статуса семей с ГБ	69 семей, 74 ребенка с ГБ, верифицированной с помощью молекулярно-генетического исследования
Изучение анамнеза жизни и заболевания, генеалогического анамнеза	71 ребенок с ГБ, верифицированной с помощью молекулярно-генетического исследования
Изучение акушерского анамнеза матерей	71 пара «мать-ребенок» с ГБ, верифицированной с помощью молекулярно-генетического исследования
Физикальное обследование, клиническое и биохимическое исследование крови, оценка гуморального звена иммунитета, коагуляционного гемостаза, определение содержания газов крови	74 ребенка (47 мальчиков, 27 девочек) с ГБ, верифицированной с помощью молекулярно-генетического исследования, в возрасте от 1 мес до 8 лет 9 мес, медиана возраста – 1 год 9 мес [1 год 5 мес; 3 года 4 мес], из них: с ГБ Ia подтипа – 7, Ib – 15, III – 20, IV – 1, VI – 5, IX типа – 26 детей
Оценка эффективности терапии	70 детей (43 мальчика, 27 девочек) в возрасте от 1 мес до 8 лет 9 мес, медиана возраста – 1 год 9 мес [1 год 5 мес; 3 года 4 мес], из них: с ГБ Ia подтипа – 7, Ib – 15, III – 19, IV – 1, VI – 5, IX типа – 23 ребенка. Срок наблюдения за пациентами составлял 3 года в контрольных точках 0-6-12-18-24-30-36 мес.
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек	70 детей (43 мальчика, 27 девочек) в возрасте от 1 мес до 8 лет 9 мес, медиана возраста – 1 год 9 мес [1 год 5 мес; 3 года 4 мес], из них: с ГБ Ia подтипа – 7, Ib – 15, III – 19, IV – 1, VI – 5, IX типа – 23 ребенка

Продолжение Таблицы 6

Метод	**Характеристика групп обследованных детей**
Пункционная биопсия печени и морфологическое исследование биоптатов печени методом световой микроскопии	51 ребенок (35 мальчиков, 16 девочек) в возрасте от 1 года до 17 лет, медиана возраста 6 лет 2 мес [5 лет 6 мес; 6 лет 9 мес] лет, из них с ГБ Ia/Ib подтипов – 6, III типа – 18, IV типа – 1, VI/IX типа – 26 детей
Оценка выраженности нарушений функции печени	32 (19 мальчиков, 13 девочек) из 51 ребенка с ГБ, которым проводили ПБП, в возрасте от 1 года до 15 лет 4 мес, медиана – 6 лет 3 мес [2 года 4 мес; 13 лет 7 мес]
Определение активностей внутриклеточных дегидрогеназ лимфоцитов	53 ребенка ($n_{\text{исследований}}$ = 107), 33 мальчика, 20 девочек, в возрасте от 1 года 1 мес до 17 лет 8 мес, медиана возраста составила 7 лет 6 мес [4 года 1 мес; 10 лет 8 мес]. Подгруппа I – 19 детей с ГБ Ia/Ib подтипов ($n_{исследований}$ = 44), Подгруппа II – 15 детей с ГБ III типа, ($n_{исследований}$ = 25), Подгруппа III – 19 детей с ГБ VI и IX типов ($n_{исследований}$ = 38). Контрольная группа – 34 практически здоровых ребенка ($n_{исследований}$ = 107), не имевших патологии печени, 23 мальчика, 9 девочек, в возрасте от 2 лет 1 мес до 16 лет 4 мес, медиана возраста составила 8 лет 9 мес [3 года 7 мес; 12 лет 10 мес]
Иммуноцитохимическое определение активностей СДГ и глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (ГФДГ)	22 ребенка (14 мальчиков, 8 девочек), у которых ранее выполнено определение активностей внутриклеточных дегидрогеназ лимфоцитов, в возрасте от 1 года 9 мес до 16 лет 7 мес, медиана возраста составила 6 лет 4 мес [3 года 8 мес; 11 лет 3 мес] лет.
Массивное параллельное секвенирование	74 ребенка (47 мальчиков и 27 девочки) с ГБ в возрасте от 1 года 3 мес до 18 лет 0 мес, медиана возраста – 8 лет 3 мес [4 года 5 мес; 13 лет 4 мес]
Оценка костного возраста с помощью рентгенографии костей кистей	61 ребенок (40 мальчиков, 21 девочка) в возрасте от 9 мес до 17 лет 10 мес, медиана возраста – 5 лет 9 мес [4 года 3 мес; 7 лет 10 мес]. С ГБ Ia подтипа – 6, Ib – 13, III – 15, VI – 5, IX типа – 22 ребенка
Оценка минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночниках методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА)	33 ребенка (23 мальчика, 10 девочек), которым предварительно был рассчитан костный возраст, в возрасте от 5 лет 2 мес до 17 лет 9 мес, медиана возраста – 8 лет 4 мес [6 лет 7 мес; 10 лет 6 мес]. С ГБ Ia подтипа – 4 ребенка, Ib подтипа – 5, III типа – 11, VI – 3, IX типа – 10 детей

Продолжение Таблицы 6

Метод	Характеристика групп обследованных детей
Определение концентраций биомаркеров костного ремоделирования	49 детей (30 мальчиков, 19 девочек) в возрасте от 2 лет до 16 лет 6 мес, медиана возраста 7 лет 7 мес [4 года 1 мес; 13 лет 3 мес], из них с Ia подтипом ГБ – 9, с Ib – 7, с III – 8, с VI – 6, с IX типом – 19 детей. Дополнительно у 39 из них выполнена рентгенография костей кистей, у 27 – ДЭРА
Исследование биомаркеров апоптоза	51 ребенок ($n_{исследований}$ = 78), 34 мальчика, 17 девочек, в возрасте от 7 мес до 17 лет, медиана возраста 6,75 (3,88; 11,3) лет, из них с I типом ГБ было 19 детей ($n_{исследований}$ = 37), с III – 13 детей ($n_{исследований}$ = 19), с VI – 8 детей ($n_{исследований}$ = 10), с IX – 11 детей ($n_{исследований}$ = 12).
Определение биомаркеров фиброзирования и эндотелиальной дисфункции	46 детей ($n_{исследований}$ = 69), 31 мальчик, 15 девочек в возрасте от 9 мес до 16 лет 10 мес, медиана возраста составила 7 лет 8 мес [4 года 10 мес; 11 лет 11 мес], из них с ГБ I типа – 19 детей ($n_{исследований}$ = 32), с III – 13 детей ($n_{исследований}$ = 18), с VI – 6 детей ($n_{исследований}$ = 7), с IX – 10 детей ($n_{исследований}$ = 10). Контрольная группа – 11 практически здоровых детей (8 мальчиков, 3 девочки), не имевших патологии печени, в возрасте 8 лет 6 мес [5 лет 2 мес; 14 лет 8 мес]
Транзиентная эластография печени	54 ребенка (36 мальчиков, 18 девочек) в возрасте от 1 года 7 мес до 16 лет 9 мес, медиана – 8 лет 8 мес [4 лет 6 мес; 12 лет 0 мес] лет, из них: с ГБ Ia/Ib подтипов – 12, с III – 19, с VI/IX – 23 ребенка. Группа сравнения I – 141 ребенок с муковисцидозом в возрасте 7 лет 6 мес [3 лет 4 мес; 13 лет 1 мес]; Группа сравнения II – 25 детей с мукополисахаридозами (МПС): 4 – с I типом, 15 – со II типом, 4 – с III типом, 2 – с VI типом в возрасте 6 лет 1 мес [4 лет 4 мес; 11 лет 10 мес]
Количественная ультразвуковая оценка структуры паренхимы печени с использованием функции Acoustic Structure Quantification	45 детей (29 мальчиков, 16 девочек) в возрасте 7 лет 4 мес [3 года 2 мес; 14 лет 1 мес] лет, из них: с ГБ Ia/Ib подтипов – 11, с III – 13, с VI/IX – 21 ребенка.

Окончание Таблицы 6

Компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства	59 детей с ГБ (36 мальчиков, 23 девочки) в возрасте от 6 мес до 17 лет 11 мес, медиана – 8 лет 4 мес [4 года 5 мес; 10 лет 1 мес]. Подгруппа I – 18 детей с ГБ Ia/Ib подтипов, Подгруппа II – 21 ребенок с ГБ III типа, Подгруппа III – 20 детей с ГБ VI/IX типов, Группа сравнения – 27 детей с болезнью Вильсона в возрате от 4 лет 2 мес до 17 лет 1 мес, медиана – 13 лет 1 мес [6 лет 9 мес; 15 лет 7 мес]. Контрольная группа – 107 детей без патологии печени, в возрасте от 6 мес до 17 лет 3 мес, медиана - 10 лет 2 мес [2 года 2 мес; 14 лет 11 мес], которым КТ выполняли по поводу травм живота, желчнокаменной болезни, для исключения новообразований забрюшинного пространства и поджелудочной железы, а также для уточнения изменений, выявленных при УЗИ.
Двухфазное внутривенное болюсное усиление	32 (25 мальчиков, 7 девочек) из 59 пациентов с ГБ, которым проводили КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, в возрасте от 6 лет 1 мес до 17 лет 5 мес, медиана – 12 лет 5 мес [7 лет 3 мес; 16 лет 3 мес]
72-часовое непрерывное мониторирование уровня глюкозы в тканевой жидкости	23 ребенка (17 мальчиков и 6 девочек) в возрасте от 10 мес до 17 лет 8 мес, медиана возраста – 7 лет 3 мес [2 года 7 мес; 11 лет 9 мес]. Подгруппа I – 11 детей с ГБ Ia/Ib подтипов, Подгруппа II – 6 детей с ГБ III типа, Подгруппа III – 6 детей с ГБ VI/IX типов
Оценка качества жизни	37 детей (23 мальчика, 14 девочек) в возрасте от 2 до 16 лет, медиана возраста 6 лет 3 мес [2 года 1 мес; 4 года 7 мес] лет и 40 родителей детей с ГБ. Подгруппа I – 12 детей с ГБ Ia/Ib подтипов и 15 родителей; Подгруппа II – 12 детей ГБ III типа и 10 родителей; Подгруппа III – 13 детей с ГБ VI/IX типов и 15 родителей; Группа сравнения I – 30 детей с ФКУ в возрасте 7 лет 2 мес [2 года 3 мес; 3 года 4 мес] и 33 родителя; Группа сравнения II – 48 родителей детей (сами дети не могли заполнять анкеты ввиду умственной отсталости) с МПС в возрасте 6 лет 1 мес [4 года 4 мес; 11 лет 10 мес]; Контрольная группа – 43 практически здоровых ребенка без патологии печени и 46 родителей.
Психолого-педагогическое обследование	37 пациентов (19 мальчиков и 18 девочек) в возрасте от 6 лет 6 мес до 17 лет 12 мес, медиана возраста 11 лет 2 мес [7 лет 4 мес; 16 лет 5 мес], из них с ГБ Ia/Ib подтипов – 12, III типа – 12, VI типа – 4, IX типа – 9 детей.

2.3. Статистическая обработка полученных данных

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов прикладных программ «Statistica» (StatSoft Inc. США, версия 6.0) и MedCalc (Бельгия). Для анализа вида распределений применяли критерии Шапиро-Уилка и Лиллиефорса. Дисперсии распределений признаков оценивали с помощью F-критерия в процедуре дисперсионного анализа ANOVA. Поскольку распределение уровня большинства исследованных показателей не было нормальным, а групповые дисперсии не были равны, различия между группами определяли с помощью непараметрического теста Краскела-Уоллиса, а при обнаружении статистически значимых различий проводили парные сравнения с применением непараметрического теста Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$, высокодостоверными при $p<0,01$. Результаты исследований представлены в виде медианы параметра и [интерквартильного размаха]. Анализ связи (корреляции) двух количественных признаков осуществляли непараметрическим методом ранговой корреляции по Спирмену. Функциональная связь при коэффициенте корреляции менее 0,5 расценивалась как слабая, 0,5-0,7 – умеренная, более 0,7 – сильная. Для оценки диагностической точности методик вычисляли операционные характеристики диагностического теста: чувствительность (%) и специфичность (%). При анализе результатов психолого-педагогического обследования (рисунки, анкетные данные) использовали критерий Пирсона (χ^2).

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГЛИКОГЕНОВОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА ПАЦИЕНТОВ: ИЗМЕНЕНИЯ НА СИСТЕМНОМ, ОРГАННОМ И ТКАНЕВОМ УРОВНЯХ

3.1. Создание регистра пациентов детского возраста с гликогеновой болезнью

С целью совершенствования системы учета пациентов с ГБ на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России и повышения качества мониторинга состояния их здоровья на фоне длительной терапии нами была разработана специальная система учета (далее – регистр) – оригинальная Программа для электронно-вычислительных машин (ЭВМ), позволяющая управлять реестром данных учетных лиц (пациентов с ГБ), с возможностью вывода хранимых данных в отчетах (Рисунки 4, 5). Данные в регистр заносили с помощью специально разработанной индивидуальной информационно-регистрационной карты (Приложение А, справочное).

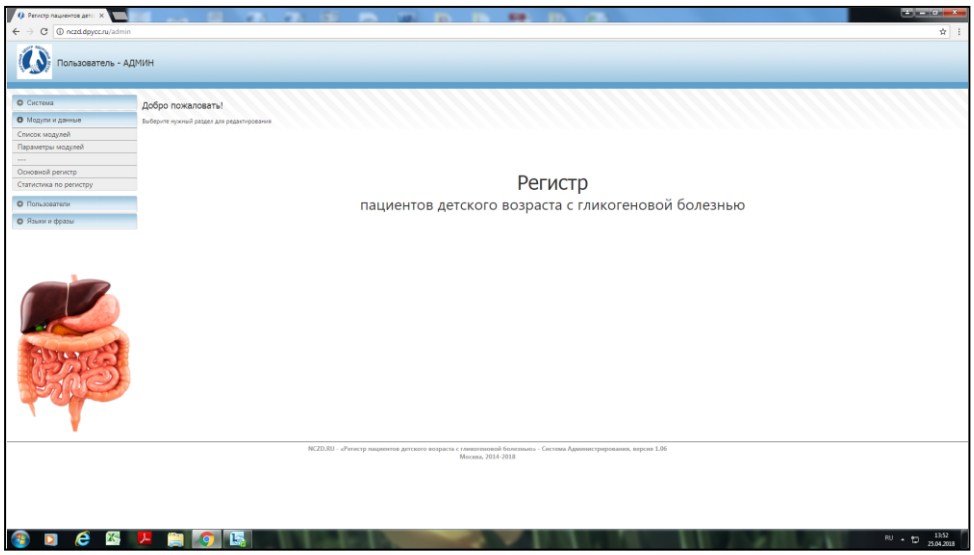


Рисунок 4 – Главная страница регистра

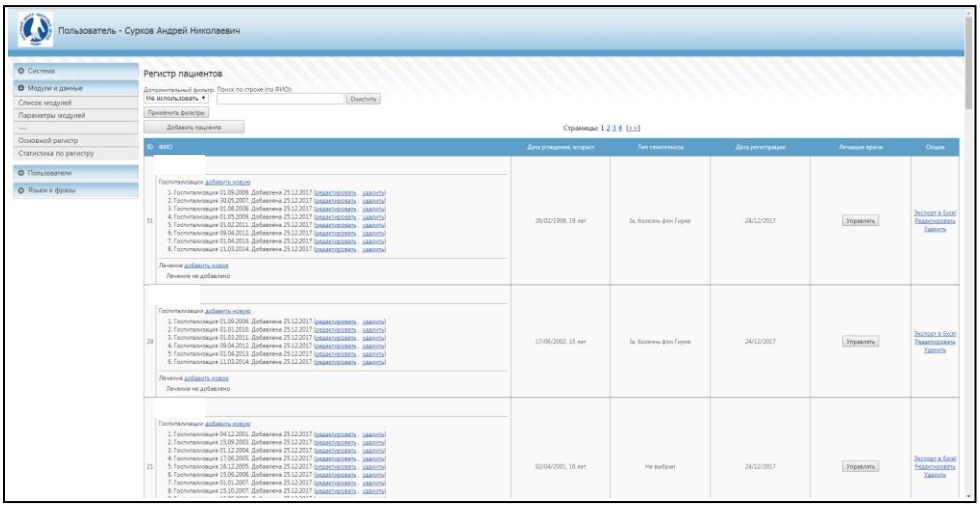


Рисунок 5 – Общий список пациентов, внесенных в регистр

Разработанный нами регистр позволяет:

- Осуществлять распределение зоны ответственности среди активных модераторов (лицо, отвечающее за управление реестром данных учетных лиц (клиентов, пациентов и др.);
- Хранить данные (в т.ч. личные и медицинские) наблюдения учетных лиц в динамике;
- Выводить итоговую статистическую информацию об учетных лицах в настраиваемых вручную разрезах, например: форматированные данные, графики, гистограммы и т.д. (Рисунки 6, 7 А,Б, 8 А,Б).

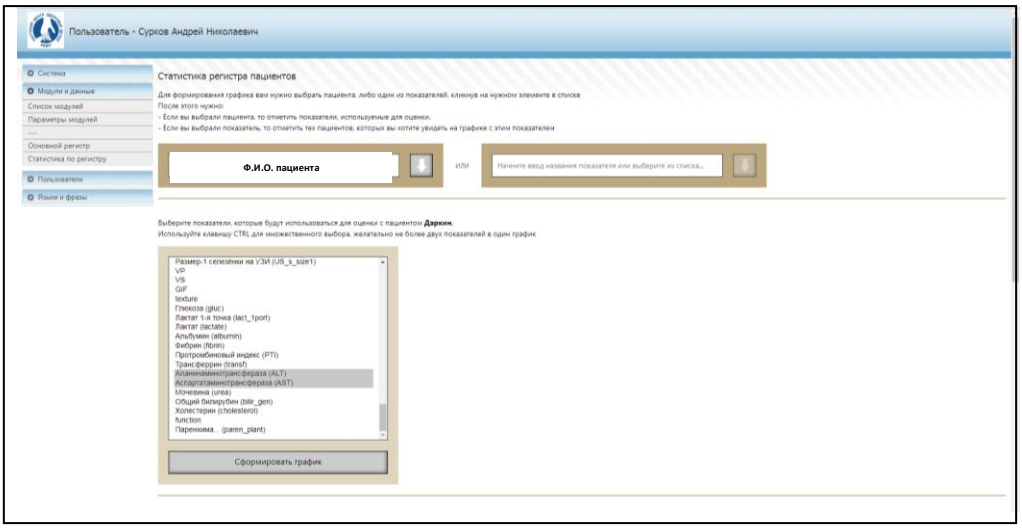


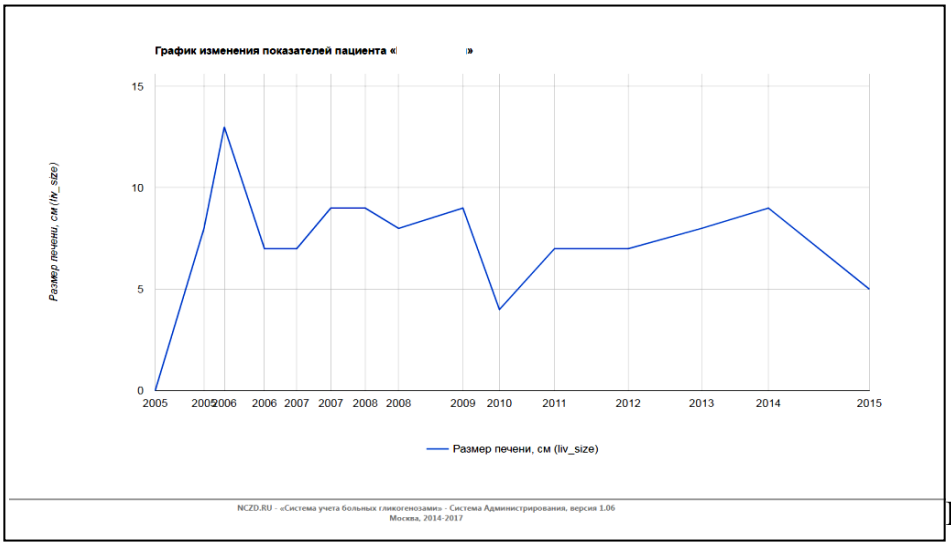
Рисунок 6 – Вывод информации о конкретном пациенте, внесенном в регистр

Ф.И.О. пациента

Показатель	03.03.2005	23.11.2005	13.03.2006	17.10.2006	10.04.2007	12.10.2007	16.04.2008	14.10.2008	28.09.2009	14.04.2010	07.02.2011	13.03.2012	15.04.2013	13.04.2014	13.10.2015
Размер печени, см (liv_size)	-	8.0	13.0	7.0	7.0	9.0	9.0	8.0	9.0	4.0	7.0	7.0	8.0	9.0	5.0

NCZD.RU - «Регистр пациентов детского возраста с гликогеновой болезнью» - Система Администрирования, версия 1.06
Москва, 2014-2018

А



Б

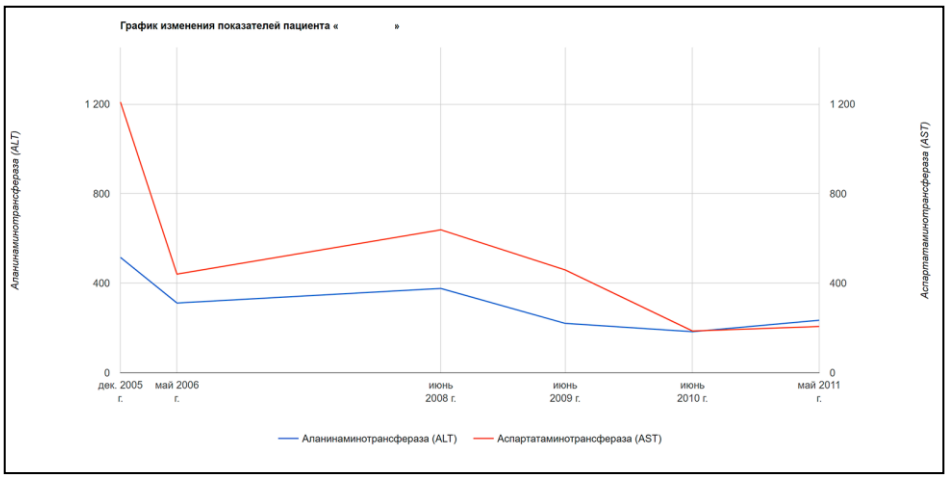
Рисунок 7 – Возможность вывода на экран персонального компьютера данных о динамике гепатомегалии у пациентки 10 лет 2 мес с ГБ III типа на фоне длительной терапии: А – в виде последовательности чисел, Б – в виде диаграммы

Ф.И.О. пациента

Показатель	05.12.2005	16.05.2006	10.06.2008	01.06.2009	01.06.2010	30.05.2011
Аланинаминотрансфераза (ALT)	516	312	377	221	184	235
Аспартатаминотрансфераза (AST)	1210.0	441.0	639.0	460.0	187.0	207.0

NCZD.RU - «Регистр пациентов детского возраста с гликогеновой болезнью» - Система Администрирования, версия 1.06
Москва, 2014-2018

А



Б

Рисунок 8 – Возможность вывода на экран персонального компьютера данных о динамике сывороточных концентраций АЛТ и АСТ у пациента 7 лет 6 мес с ГБ III типа на фоне длительной терапии: А – в виде последовательности чисел, Б – в виде диаграммы

Индивидуальная информационно-регистрационная карта была заполнена для 134 детей с ГБ. Вначале были внесены исходные данные, которые затем обновлялись каждые 6 мес в течение 3 лет. В Федеральной службе по интеллектуальной собственности (Роспатент) Министерства экономического развития РФ получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018615508 от 08.05.2018 г. (авторы: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Сурков А.Н., Бессонов Е.Е., Смирнов В.И.).

Таким образом, на основании данных, внесенных в регистр, были получены, систематизированы и проанализированы сведения об эпидемиологии, численности когорты пациентов с ГБ в РФ, социальном статусе семей, акушерском анамнезе матерей, анамнезе жизни и генеалогическом анамнезе пациентов, физикальном обследовании, характере гематологических, ультразвуковых и компьютерно-томографических, морфологических изменений, структурно-функциональном состоянии печени, об эффективности терапии. Кроме того, изучены некоторые аспекты патогенеза фиброзирования печени, костного ремоделирования, апоптоза, митохондриальной дисфункции при ГБ. В Роспатенте получено свидетельство о государственной регистрации разработанной программы для ЭВМ.

3.2. Эпидемиологические аспекты гликогеновой болезни в Российской Федерации

3.2.1. Эпидемиологические данные о гликогеновой болезни у детей в Российской Федерации

На основании анализа историй болезней 120 пациентов, поступавших в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, на первом этапе было исключено 8 детей из стран СНГ: из Беларуси – 3, из Казахстана – 3, из Азербайджана – 1, из Таджикистана – 1. Таким образом, на основании результатов, полученных из 112 историй болезней (Рисунок 9), установлено, что в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в период с января 2006 г. по январь 2016 г. больше всего детей с ГБ поступало из Центрального и Приволжского федеральных округов – 38,4% и 21,4%, соответственно;

наименьшее из Северо-Западного и Дальневосточного федеральных округов – 4,5% и 3,6%, соответственно (Рисунки 10-17).

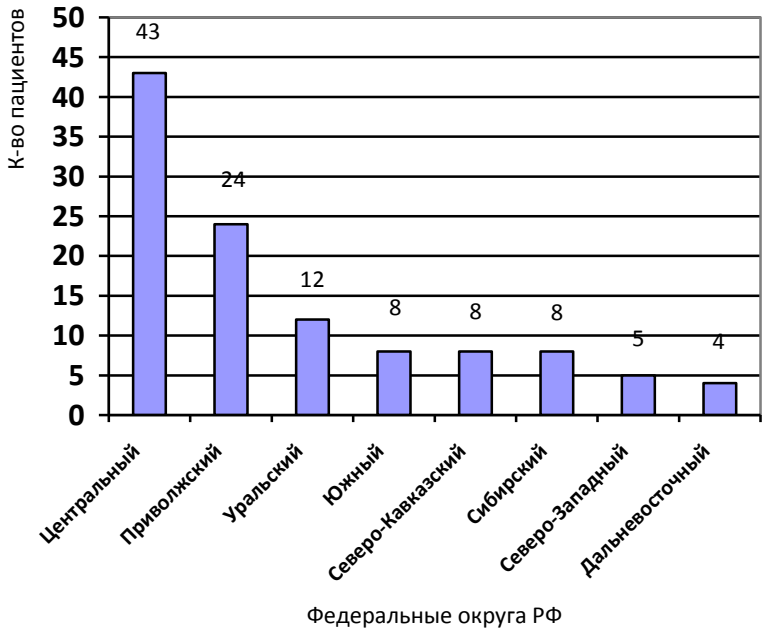


Рисунок 9 – Распределение детей с ГБ, госпитализированных в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в период с января 2006 по январь 2016 гг. по федеральным округам РФ

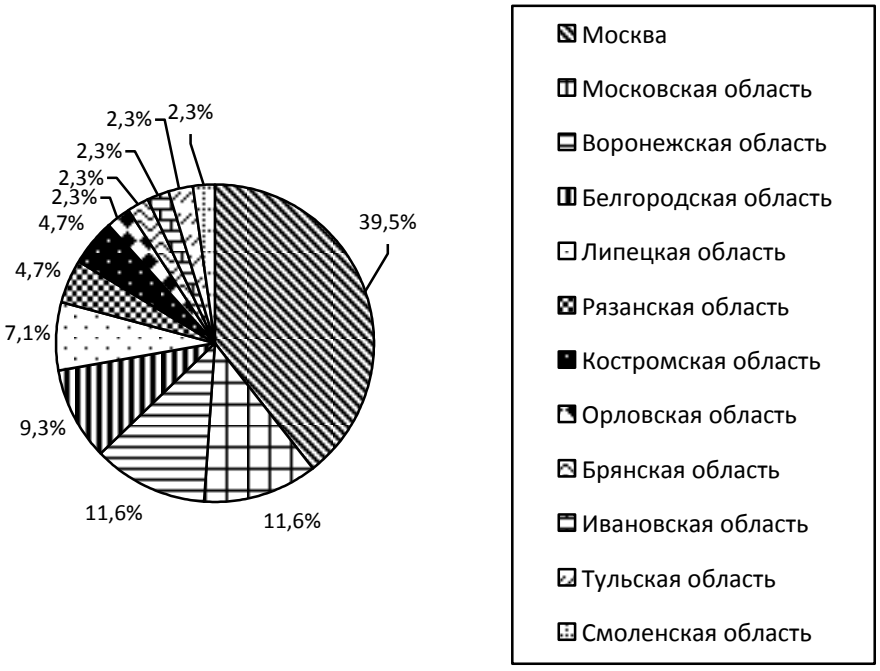


Рисунок 10 – Распределение пациентов с ГБ по регионам Центрального Федерального округа

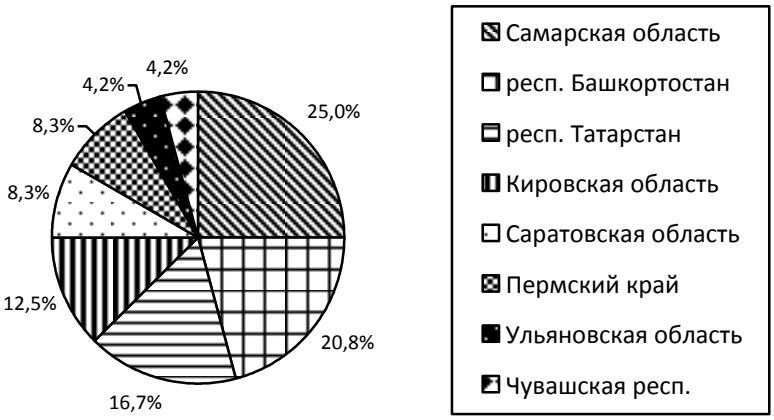


Рисунок 11 – Распределение пациентов с ГБ по регионам Приволжского Федерального округа

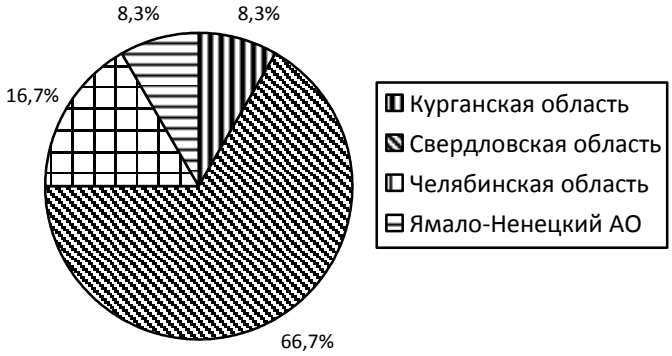


Рисунок 12 – Распределение пациентов с ГБ по регионам Уральского Федерального округа

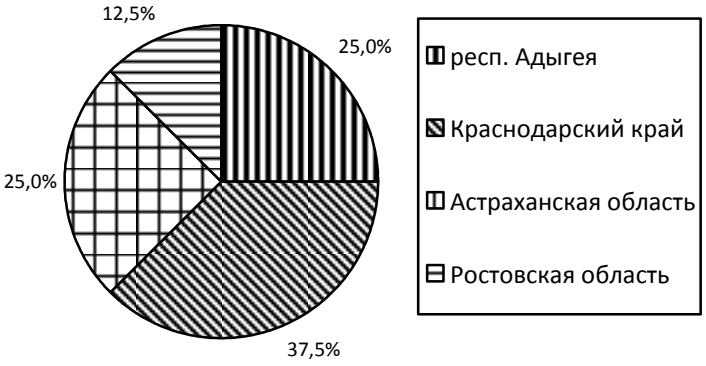


Рисунок 13 – Распределение пациентов с ГБ по регионам Южного Федерального округа

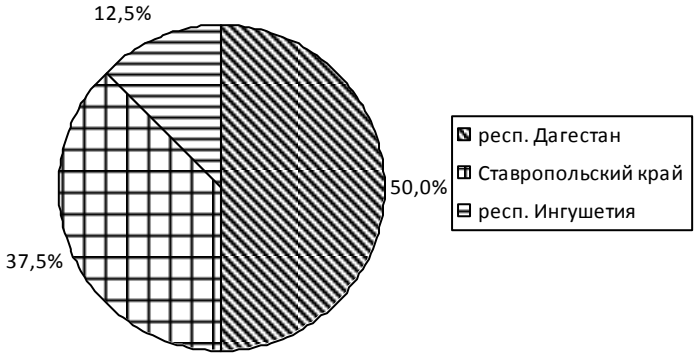


Рисунок 14 – Распределение пациентов с ГБ по регионам Северо-Кавказского Федерального округа

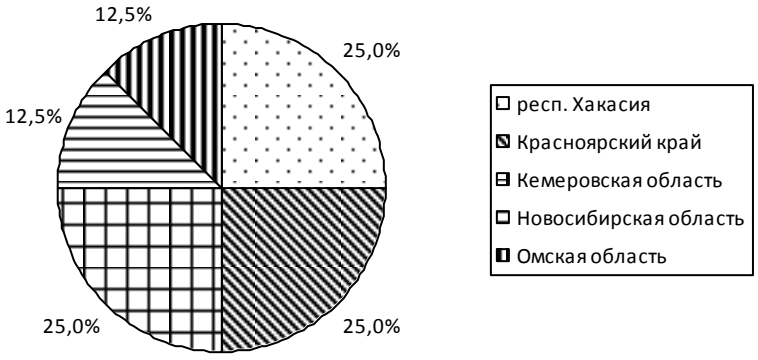


Рисунок 15 – Распределение пациентов с ГБ по регионам Сибирского Федерального округа

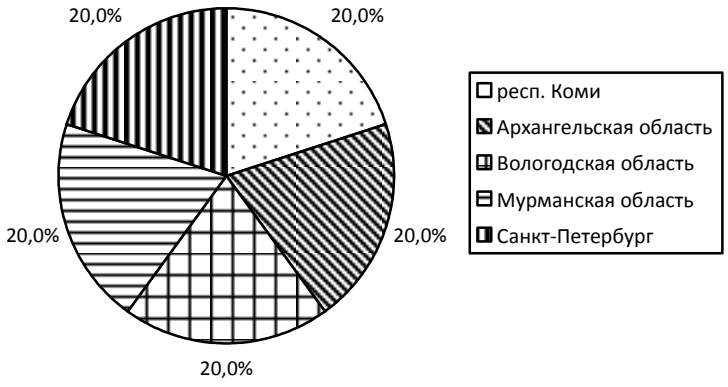


Рисунок 16 – Распределение пациентов с ГБ по регионам Северо-Западного Федерального округа

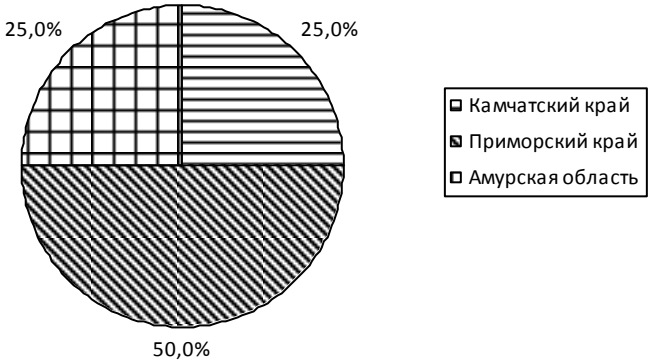


Рисунок 17 – Распределение пациентов по регионам Дальневосточного ФО

3.2.2. Анализ численности детей с гликогеновой болезнью в Российской Федерации

Данные о численности когорты пациентов с ГБ в РФ были получены на основании анализа места проживания 107 детей с ГБ, учтенных как наблюдавшихся в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России на момент 1 января 2016 г. Из этой группы были исключены 7 человек, имевших места жительства в странах СНГ: в Казахстане – 3, в Беларуси – 3, в Таджикистане – 1. Таким образом, оценке подверглись 100 пациентов (Таблица 7). Из 100 детей, проживавших на территории РФ, в городах – областных административных центрах или столицах республик – проживали 48 (48,0%) пациентов, в других городах – 33 (33,0%), в сельской местности – 19 (19,0%) человек.

Таблица 7 – Ориентировочная численность детей с ГБ на территории РФ (по данным на январь 2016 г.)

Федеральный округ	**Численность детского населения**	**Число случаев**	**%**	**Численность, на 100 тыс. детского населения**
Центральный	6 705 371	30	30,00	0,45
Северо-Западный	2 471 176	6	6,00	0,24
Южный	3 161 164	9	9,00	0,28
Северо-Кавказский	2 622 077	8	8,00	0,31
Приволжский	5 878 008	22	22,00	0,37
Уральский	2 655 059	12	12,00	0,45
Сибирский	4 212 779	7	7,00	0,17
Дальневосточный	1 308 834	6	6,00	0,46
Всего	29 014 468	100	100,00	0,34

С учетом численности детского населения (до 17 лет 11 мес 29 дней) в каждом федеральном округе на момент 1 января 2016 г., рассчитанной Федеральной службой государственной статистики РФ, наибольшие показатели выявлены в Дальневосточном федеральном округе – 0,46 : 100 000 детского населения, Центральном и Уральском федеральных округах – по 0,45 : 100 000, средние в Приволжском – 0,37 : 100 000, Северо-Кавказском – 0,31 : 100 000 и Южном федеральных округах – 0,28 : 100 000, а наименьшие в Северо-Западном – 0,24 : 100 000 и Сибирском федеральных округах – 0,17 : 100 000. Общая ориентировочная численность детей с ГБ на территории РФ составила 0,34 : 100 000 или 1 : 294 117.

При этом нельзя не отметить факт гиподиагностики ГБ в РФ. В этом плане чрезвычайно показателен следующий пример (клинический пример № 1). Во время экспедиционной работы по осмотру детского населения отдаленных территорий на Дальнем Востоке, которую проводили специалисты ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в 2016 г., на прием к гастроэнтерологу (автору настоящего исследования) обратилась мать с двумя детьми.

Клинический пример № 1.

Девочка Д., 9 лет 9 мес, проживает в 425 км от столицы Приморского края, в поселке городского типа с населением 14,5 тыс. жителей.

Из анамнеза известно, что в возрасте 1,5 лет по месту жительства в связи с жалобами матери на увеличение размеров живота ребенку был установлен диагноз: хронический гепатит неуточненной этиологии. Получала желчегонную терапию.

В возрасте 2 лет госпитализирована в одну из клинических больниц г. Владивостока. При обследовании в клиническом анализе крови: снижение концентрации гемоглобина до 103 г/л, количества эритроцитов – до $3,45*10^{12}$/л, гематокрита – до 27.

В биохимическом анализе крови: повышение общего билирубина до 40,9 мкмоль/л (норма – до 20,5 мкмоль/л), АЛТ – до 781 МЕ/л (норма – до 40 МЕ/л), АСТ – до 2212 МЕ/л (норма – до 42 МЕ/л), щелочной фосфатазы – до 1047 МЕ/л (норма – до 450 МЕ/л). ИФА крови на маркеры вирусных гепатитов: anti-HAV IgM, IgG – отрицательно, HBsAg – отрицательно, anti-HBs – положительно, HBeAg и anti-HBe – отрицательно, anti-HCV – отрицательно.

Выполнено УЗИ органов брюшной полости: выраженная гепатомегалия, край печени выступает из-под реберной дуги на 80 мм, «единичная» неоднородность эхоструктуры паренхимы печени, визуализируются участки соединительной ткани неправильной формы, незначительное расширение внутрипеченочных желчных протоков; селезенка не увеличена, диаметры стволов воротной и селезеночной вен в норме.

Допплерографическое исследование сосудов системы воротной вены не проводилось (не работал датчик). Для проведения данного исследования в другое лечебное учреждение не направлялась.

Выполнена ПБП, при морфологическом исследовании печени выявлены следующие изменения: в препаратах ткань печени в состоянии септального (неполного) фиброза, формирование цирроза, в остальных зонах в строме трактов лимфоидная инфильтрация (умеренная), очаги геморрагий в синусоидах, гемосидерин; гепатоциты очагово в состоянии гидропической дистрофии, холестазов не обнаружено. Заключение: данные картины могут не противоречить диагнозу «хронический гепатит С» (!!).

Несмотря на отсутствие поверхностного антигена вируса гепатита В и наличие положительных поствакцинальных антител к вирусу гепатита В, ребенку был выставлен диагноз: хронический вирусный гепатит В высокой степени активности (!!). Фиброз печени 3-4 степени. Портальная гипертензия.

Ребенку безосновательно назначена противовирусная терапия препаратом рекомбинантного человеческого интерферона α-2b. С гепатопротективной и желчегонной целью ребенок получал урсодезоксихолевую кислоту, эссенциальные фосфолипиды, ферментные препараты.

В возрасте 3 лет осмотрена гематологом в Детской городской клинической больнице г. Владивостока. При перкуссии нижняя граница печени определялась на уровне пупка, пальпаторно плотная.

Выполнено контрольное УЗИ органов брюшной полости: эхографические признаки гепатоспленомегалии, диффузных изменений печени, признаки хронического гепатита, нельзя исключить формирование цирроза.

Ребенок направлен на повторную биопсию печени, которая не была проведена. В возрасте 5 лет повторно госпитализирована в городскую клиническую больницу № 2 г. Владивостока. В биохимическом анализе крови: общий билирубин – 12,57 мкмоль/л, АЛТ – 238 МЕ/л, АСТ – 360 МЕ/л, щелочная фосфатаза – 1190 МЕ/л, церулоплазмин – 22,9 мг/дл (норма – 15-60), медь – 392,4 мкмоль/л (норма – 80-155).

На основании повышенной концентрации меди в крови без соблюдения стандартов обследования ребенку был снят диагноз хронического гепатита В и установлен диагноз: болезнь Вильсона-Коновалова. Дальнейший диагностический алгоритм для окончательной верификации данного заболевания не выполнен, специфическая терапия препаратом Д-пеницилламина не назначена.

Ребенок не направлен в федеральный специализированный центр для продолжения дообследования. Продолжено курсовое лечение препаратом урсодезоксихолевой кислоты, эссенциальными фосфолипидами, ферментными и пробиотическими препаратами. В течение последующих 5 лет ребенок наблюдался только в детской поликлинике по месту жительства с периодичностью 1 раз в 6-12 мес.

Родной брат девочки – В., 3 года 4 мес, ранее не обследовался.

При осмотре специалистами ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России было выявлено, что пациенты имеют одинаковые фенотипические признаки (Рисунок 18): «кукольное» лицо, выраженное увеличение живота за счет гепатомегалии, пальмарную эритему. При перкуссии нижняя граница печени определялась у девочки на +10 см, у мальчика на +15 см ниже края реберной дуги по правой среднеключичной линии. При пальпации поверхность печени была гладкой, плотно-эластической консистенции, край ее ровный, закругленный. Селезенка не пальпировалась.

При проведении скринингового УЗИ органов брюшной полости, также выполненного специалистом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, выявлена выраженная гепатомегалия с диффузными паренхиматозными изменениями органа по типу мелкоочаговой неоднородности и гиперэхогенности, при этом у девочки отмечались явления перипортального фиброза. У детей был взят биологический материал – кровь для проведения молекулярно-генетического исследования, по результатам которого у обоих пациентов в гене *AGL* были выявлены одинаковые мутации *c.1667C>T, p.L556P* в гомозиготном состоянии, что подтвердило у них наличие ГБ III типа. Детям была назначена специализированная диетотерапия и рекомендовано наблюдение в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в динамике.



Рисунок 19 – Внешний вид сибсов 3 лет 4 мес (слева) и 9 лет 9 мес (справа) с ГБ III типа. «Кукольное лицо», выраженная гепатомегалия при отсутствии спленомегалии (линиями отмечены реберные дуги и нижняя граница печени)

Таким образом, согласно данным регистра, наибольшее число пациентов с ГБ поступало из Центрального и Приволжского федеральных округов, наименьшее из Северо-Западного и Дальневосточного. В основном дети относились к категории городского населения. Общая ориентировочная численность детей с ГБ на территории РФ составила 1 : 294117, однако имеет место факт гиподиагностики заболевания.

3.3. Социальный статус семей пациентов с гликогеновой болезнью

Проанализирован социальный статус 69 семей (74 ребенка с ГБ).

Установлено, что 49 (71,0%) семей были полными, 18 (26,1%) – неполными. Трое детей из 2-х семей (2,9%) были сиротами и воспитывались в детских домах. Социальный статус отцов и матерей представлен на Рисунках 19, 20.



Рисунок 19 – Социальный статус отцов детей с ГБ

Как видно из Рисунка 19, почти все отцы семейств – 41 (83,7%) из 49 – были «трудоустроены». По роду деятельности служащих и рабочих было примерно поровну – 18 (36,7%) и 20 (40,8%), соответственно, 3 (6,1%) занимались частной предпринимательской деятельностью, 8 (16,4%) отцов не работали.

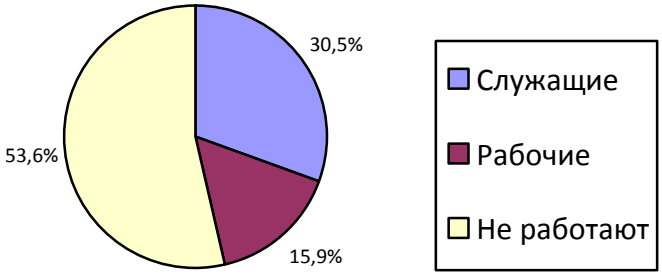


Рисунок 20 – Социальный статус матерей детей с ГБ

Как видно из Рисунка 20, почти половина матерей – 32 (46,4%) из 69 – также были «трудоустроены». По роду профессиональной деятельности служащих было 21 (30,5%), рабочих – 11 (15,9%), 37 (53,6%) матерей не работали.

Таким образом, согласно данным регистра, у подавляющего большинства пациентов с ГБ семьи были полными, отцы в основном (83,7%) были «трудоустроены», в отличие от матерей, среди которых более половины (53,6%) не работали в связи с необходимостью ухода за больным ребенком.

3.4. Характеристика анамнеза жизни и заболевания детей с гликогеновой болезнью

3.4.1. Акушерский анамнез матерей детей с гликогеновой болезнью

Большинство детей – 30 (42,3%) из 71 – были рождены от I беременности. От II беременности родилось 18 (25,4%) детей, от III – 13 (18,3%) детей, от IV – 4 (5,6%) ребенка, от V и VI – по 1 (1,4 и 1,4%, соответственно) ребенку, от VII – 3 (4,2%) детей, от XI – 1 (1,4%) ребенок.

Распределение по кратности родоразрешения представлено в Таблице 8.

Следует отметить, что 3 (4,2%) из 71 ребенка рождены с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (все дети от I беременности, двое – однояйцевые близнецы из одной семьи). С учетом того, что ГБ является тяжелой редкой генетической патологией, целесообразно в дальнейшем провести дополнительный анализ частоты появления детей с ГБ в результате наступления физиологической и индуцированной беременности.

Таблица 8 – Распределение детей с ГБ по кратности и вариантам родоразрешения

Очередность родов	Варианты родоразрешения (абс. / %)		
	Естественные роды	Кесарево сечение	Общее число детей
1-е	33 / 46,5	8 / 11,3	41 / 57,7
2-е	18 / 25,4	2 / 2,8	20 / 28,2
3-и	5 / 7,0	1 / 1,4	6 / 8,5
4-е	2 / 2,8	0	2 / 2,8
5-е	2 / 2,8	0	2 / 2,8
Итого	60 / 84,5	11 / 15,5	71 / 100,00

У 32 (45,1%) из 71 женщин беременность протекала физиологично; у 18 (25,4%) – с токсикозом I половины, у 11 (15,5%) женщин отмечалась угроза прерывания беременности. У 1 (1,4%) женщины беременность протекала на фоне аутоиммунного тиреоидита, у 2 (2,8%) – на фоне пиелонефрита, у 1 (1,4%) – на фоне системной красной волчанки, еще у 2 (2,8%) – на фоне кандидозного кольпита, у 1 (1,4%) – на фоне многоводия, еще у 1 (1,4%) – была выявлена активная цитомегаловирусная инфекция на 24-25-й неделе гестации (лечения не получала), анемия была отмечена в 2 (2,8%) случаях.

Отягощенный акушерский анамнез зафиксирован у 12 (16,9%) матерей из 71. Из них у 7 женщин отмечались замершие беременности (у одной из них дважды), потребовавшие медицинского вмешательства, у пятерых в I триместре, у двух – во II. У 5 (7,0%) женщин имели место медицинские аборты, предшествующие рождению ребенка, страдающего ГБ, в двух случаях многократные: у одной – 5, у другой – 6 абортов. У трех женщин случались самопроизвольные выкидыши (у одной из них трехкратно) в I триместре, а еще у одной имел место сначала выкидыш в I триместре, затем мертворождение в III триместре.

3.4.2. Генеалогический анамнез детей с гликогеновой болезнью

26 детей из 22 семей имели сибсов. Из них у 18 детей – здоровые сибсы, а у 8 детей – сибсы с генетически подтвержденным диагнозом «ГБ». Причем у 5 детей сибсы умирали в раннем возрасте (до 12 мес).

Семья № 1: у мальчика с ГБ Ia подтипа первая сестра умерла в возрасте 5 мес (родители отмечали у нее увеличение живота с рождения), вторая сестра умерла в возрасте 7 мес во сне (у нее также имело место увеличение живота). Можно предположить, что обе девочки страдали ГБ, однако этот диагноз по месту жительства верифицирован не был, что и привело к летальному исходу в отсутствии надлежащей терапии. В этой семье родилось еще 2 здоровых ребенка (Рисунок 21)

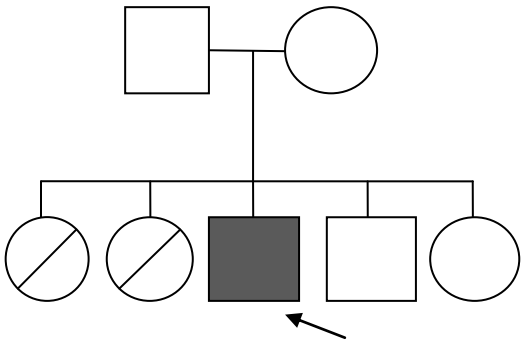


Рисунок 21 – Генеалогическая схема семьи № 1

Семья № 2: у девочки, страдающей ГБ Ia подтипа, трое сибсов умирали в раннем возрасте (Рисунок 22). У старшего брата в настоящее время выявлена гепатомегалия в сочетании со стеатозом (на ГБ не обследован). Рождению больной девочки предшествовали 5 медицинских абортов.

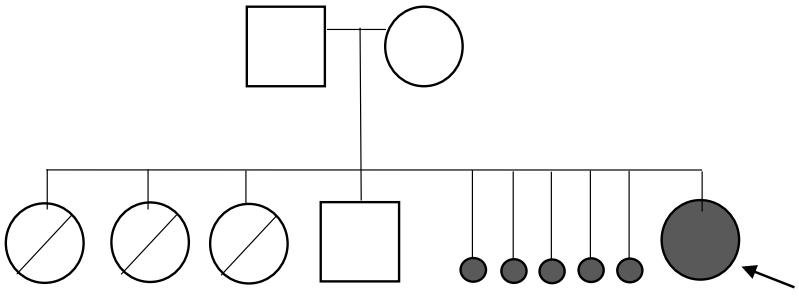


Рисунок 22 – Генеалогическая схема семьи № 2

Семья № 3: мальчик с ГБ Ib подтипа имел брата, умершего в возрасте 5 мес от «гиперлипидемии».

Семья № 4: у девочки, страдающей ГБ Ib подтипа, брат умер в 11 мес от «вирусно-бактериального инфицирования». По результатам секции у него было

выявлено сочетание гепато- и нефромегалии. Скорее всего, ребенок также страдал ГБ Ib подтипа, сопровождавшейся нейтропенией, на фоне чего возник тяжелый инфекционный процесс.

Семья № 5: Девочка с ГБ Ia подтипа (Рисунок 23), рожденная от VII беременности, имела 2 старших сестер, которые умерли в возрасте 2 мес, далее 3 беременности у матери заканчивались выкидышами, девочка от VI беременности умерла в возрасте 11 мес (диагноз ГБ был установлен по месту жительства, однако родители не соблюдали врачебные рекомендации).

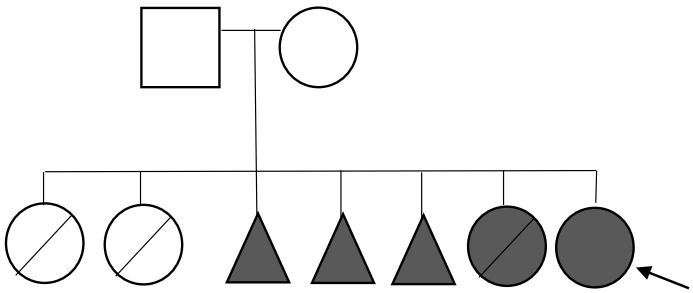


Рисунок 23 – Генеалогическая схема семьи № 5

У 7 пациентов с ГБ (из 6 семей) наследственность отягощена по болезням печени.

Семья № 1: у пациента с ГБ IIIa тип у бабушки по линии матери дети умирали в раннем возрасте.

Семья № 2: у бабушки ребенка с ГБ Ib подтипа по линии матери 5 беременностей заканчивались выкидышами на ранних сроках гестации.

Семья № 3: прабабушка ребенка с ГБ IXa2 подтипа по линии матери страдала раком кожи, получала полихимиотерапию, умерла в возрасте 57 лет от ЦП неясной этиологии; дед по линии матери страдает декомпенсированным ЦП в исходе хронического вирусного гепатита С (в настоящий момент клинически желтуха, асцит); прадед по линии матери страдал болезнью Паркинсона.

Семья № 4: у ребенка с ГБ IXa2 подтипа два двоюродных брата страдают ГБ.

Семья № 5: дед двух родных братьев, страдающих ГБ IXa1 подтипа, имел выраженную гепатомегалию неясной этиологии (вирусные гепатиты В и С – отрицательные, злоупотребление алкоголем отрицает). Рождению больных детей у

матери предшествовала замершая беременность. Во втором браке у деда имеется внук, также страдающий ГБ IXa1 подтипа (Рисунок 24).

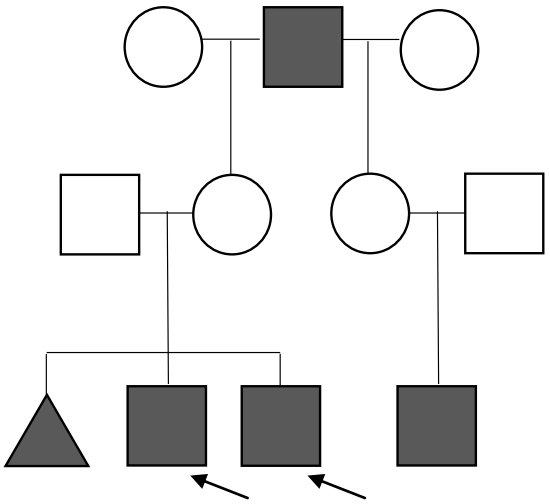


Рисунок 24 – Генеалогическая схема семьи № 5

Семья № 6: у ребенка с ГБ III типа отец и дед по линии матери в детском и юношеском возрасте страдали гепатитом неясной этиологии.

Среди 71 ребенка у 3 детей (2 семьи) родители состоят в близкой степени родства (двоюродные братья и сестры).

У 2 детей наследственность отягощена по аутоиммунным заболеваниям в I степени родства: отец одного ребенка болен СД, мать другого страдает системной красной волчанкой.

3.4.3. Ранний анамнез детей с гликогеновой болезнью

Распределение обследованных детей с ГБ по гестационному сроку представлено на Рисунке 25.

Как видно из представленных данных, большинство детей были доношенными по гестационному сроку: на 38-40-й неделе рождены 54 (76,1%) ребенка. Недоношенных было 13 (18,3%) детей, из них родились на 35-37-й неделе – 10, на 31-й неделе – 3 детей. Позже срока (на 41-42-й неделе) родилось 4 (5,6%) детей.

По шкале APGAR подавляющему числу детей была выставлена оценка в 7/8 и 8/9 баллов (n=64; 90,1%), 1/6, 5/6, 5/7, 7/9 баллов – по 1-му ребенку, 6/7 баллов – 3 детям.

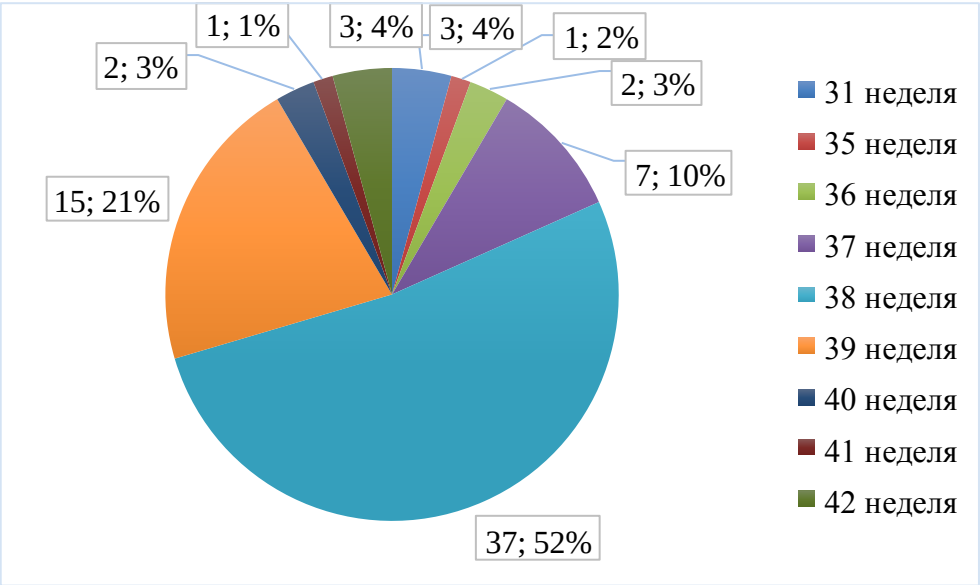


Рисунок 25 – Распределение детей с ГБ по гестационному возрасту

Масса тела детей при рождении колебалась от 1750 до 4660 г, медиана – 3400 [3075; 3840] г. Низкую массу тела имели всего 6 (8,5%) детей, высокую – 9 (12,7%).

Длина тела детей при рождении колебалась от 42 до 57 см, медиана – 52 [50; 54] см. Длину тела ниже нормативных значений имели всего 3 (4,2%) ребенка, выше – 1 (1,4%).

На грудном вскармливании находились 30 (42,3%) детей из 71 ребенка, из них до 6 мес – 12 (40,0%), до 12 мес – 9 (30,0%), до 18 мес – 8 (26,7%) и до 24 мес – 1 (3,3%) человек. Остальные 41 (57,7%) пациент были на смешанном или искусственном вскармливании с рождения.

3.4.4. Дебют заболевания

Начало развития заболевания у 25 (35,2%) детей из 71 родители связывали по времени с увеличением объема живота. При этом данный признак чаще всего проявлялся в возрасте до 2,5 лет – у 24 (96,0%) из 25 пациентов, а именно: у 8 детей с рождения, у 7 – на первом году жизни, у 9 – с 1 года до 2,5 лет и лишь у 1 ребенка – в 5 лет. У двух детей увеличение объема живота ошибочно связывали с рахитом.

У 15 пациентов дебют ГБ был ассоциирован с судорогами, которые в подавляющем большинстве случаев возникали на первом году жизни – у 13 (86,7%)

детей. Только у двух детей судорожный синдром впервые проявился в возрасте 1 года 7 мес и 2 лет 6 мес. Причем наиболее часто судороги возникали после перерыва между кормлениями в течение 3-4 часов (*n*=4, 26,7%) или после ночного сна (*n*=9, 60,0%). У одного ребенка потеря сознания была зафиксирована на фоне сильного крика.

У некоторых пациентов признаки ГБ были впервые выявлены случайно при обследовании в стационаре по поводу другого заболевания. Так, по поводу острой респираторной инфекции (ОРИ) было госпитализировано 9 детей, у 5 из них была зафиксирована гипогликемия от 0,5 до 2,5 ммоль/л, у 4 – синдром цитолиза, у 8 – гепатомегалия. Распределение детей по возрасту было следующим: дети первого года жизни – 4, с 1-2 лет – 2, с 2-2,5 лет – 2 ребенка.

При плановом осмотре педиатром в декретированные сроки у 3 детей перкуторно выявлена гепатомегалия, при профилактическом лабораторном обследовании – синдром цитолиза у 4 детей, при УЗИ органов брюшной полости – гепатомегалия у 8 детей. Возраст детей колебался от 7 дней до 5 лет.

Гипогликемия (от 0,5 до 2,95 ммоль/л) в анамнезе как начальный признак развития ГБ был выявлен у 15 пациентов с рождения до 2 лет 10 мес. Однако наиболее часто снижение уровня глюкозы в крови отмечено в возрасте до 12 мес – у 12 (80,0%) пациентов.

У 20 (28,2%) детей с ГБ из 71 в дебюте заболевания родители отмечали повышенный аппетит, у 6 (8,5%) – пониженный.

3.4.5. Особенности верификации гликогеновой болезни у обследованных детей

До верификации ГБ дети наблюдались по месту жительства с различными диагнозами (некоторые пациенты с 2-мя и более диагнозами). Наиболее часто изменения со стороны печени связывали с наличием вирусных гепатитов А, В и С – в 22 из 71 случая. Диагноз «криптогенный гепатит» имели 16 детей. Герпесвирусный гепатит ошибочно диагностировали в 5-ти, аутоиммунный гепатит – в 4-х случаях. Также предполагались наследственные болезни накопления: альфа-1-антитрипсиновая недостаточность – в 7-ми, болезнь Вильсона – в 5-ти, болезнь Гоше – в 3-х, болезнь Нимана-Пика – также в 3-х случаях, болезнь Вольмана, ганглиозидоз, гемохроматоз – по

1 случаю, соответственно. Аминоацидопатии, органические ацидурии, дефекты митохондриального бета-окисления были исключены в 10-ти случаях.

Ввиду судорожного синдрома дети изначально ошибочно состояли на учете у невролога с диагнозами: «перинатальное поражение ЦНС» в 9-ти случаях, «криптогенная эпилепсия» – в 4-х, по поводу чего получали противосудорожную терапию – без эффекта.

В качестве причины развития заболевания рассматривали паразитарные инвазии в 4-х случаях. Ошибочно диагноз «рахит» был установлен в 4-х случаях (все дети получали терапию препаратами витамина D), «лекарственный гепатит» – в 1-м случае.

До поступления в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России диагноз ГБ был заподозрен у 40 (56,3%) пациентов в возрасте от 1 мес до 10 лет, медиана возраста составляла 20,04 [6,96; 35,28] мес. При этом в подавляющем большинстве случаев диагноз был выставлен детям до 3-х лет (Рисунок 26).

Срок от формулирования предположительного диагноза по месту жительства до его окончательной верификации в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (первичная госпитализация) колебался от 1 мес до 5 лет и в среднем составил 6,48 [2,28; 10,80] мес.

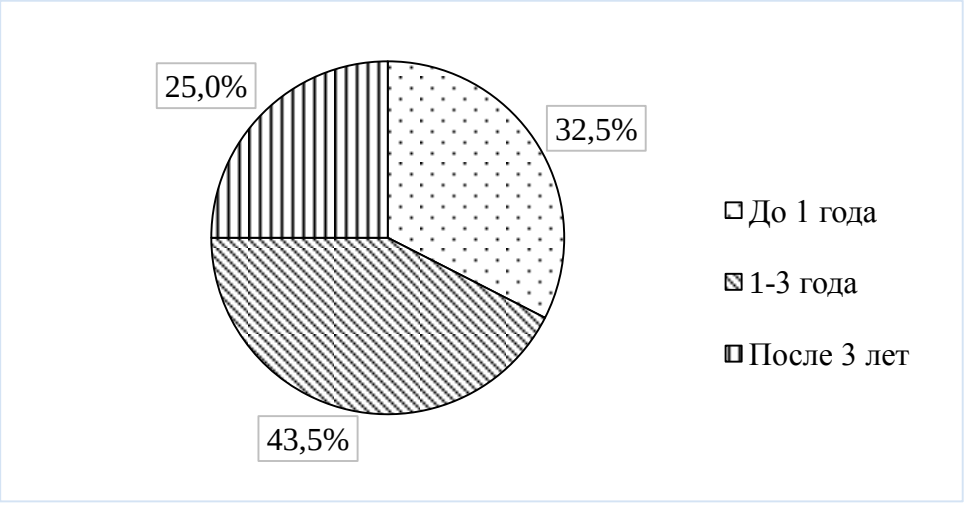


Рисунок 26 – Распределение пациентов (*n*=40) по сроку установления предположительного диагноза ГБ

У 31 (43,7%) ребенка диагноз ГБ был установлен непосредственно в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Возраст пациентов колебался от 2 мес до 12 лет 3 мес, медиана возраста составляла 2,00 [1,00; 3,08] года. Достоверной разницы

между возрастом детей, у которых диагноз ГБ заподозрен по месту жительства, и пациентов, у которых диагноз впервые верифицирован в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, выявлено не было (p=0,394).

Таким образом, в среднем у 71 ребенка диагноз ГБ был заподозрен/установлен в возрасте 21,0 [11,04; 36,96] мес. Возрастная характеристика детей по сроку установления диагноза «ГБ» следующая: от рождения до 1 года включительно – 16 (22,5%) детей, от 1 года до 3 лет включительно – 29 (40,9%) детей, от 3 лет до 10 лет включительно – 24 (33,8%) ребенка, старше 10 лет – 2 (2,8%) детей.

Анализ совпадений типов ГБ, установленных на основании клинико-лабораторных данных и на основании молекулярно-генетического анализа показал следующее: у 43 (60,6%) детей отмечалось совпадение, а у 28 (39,4%) – несоответствие типов заболевания. У 18 пациентов не был изначально установлен диагноз ГБ IX типа, у 5 – III типа, у 4 – VI типа и лишь у 1 – I типа.

Таким образом, согласно данным регистра, большинство детей с ГБ были рождены от I беременности, доношенными, с нормальными массо-ростовыми параметрами, а также показателями шкалы APGAR. Чуть меньше чем в половине случаев (45,1%) беременность протекала физиологически, однако у 16,9% женщин имел место неблагоприятный акушерский анамнез, а у 11,3% детей отмечалась отягощенная наследственность. Дебют заболевания в основном происходил на 1-м году жизни, что в большинстве случаев клинически проявлялось увеличением в размерах живота, судорогами, а лабораторно – гипогликемией. У 43,7% пациентов ГБ была выявлена непосредственно в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, в 39,4% отмечалось несоответствие предполагаемого и верифицированного молекулярно-генетическим методом типа ГБ.

3.5. Клиническая характеристика пациентов с гликогеновой болезнью

Все 74 (100,0%) ребенка имели характерный внешний вид: «кукольное» лицо, увеличенный живот. Желтушность кожных покровов и склер отмечена у 3 (4,1%) детей. У 8 (10,8%) пациентов отмечались телеангиоэктазии на щеках. Усиление венозного рисунка на передней грудной и брюшной стенке зафиксировано у 14 (18,9%) больных.

Периорбитальный цианоз и цианоз носогубного треугольника выявлены у 5 (6,7%) детей, пальмарная эритема – у 10 (13,5%). Диффузная мышечная гипотония отмечена у 25 (33,8%) детей. Обложенность языка выявлена у 10 (13,5%) пациентов. Повышенный аппетит имели 17 (23,0%) детей. Кариес отмечался у 21 (28,4%) ребенка. Гепатомегалия выявлена у всех 74 (100,0%) детей: нижняя граница печени выступала из-под края реберной дуги от 1,0 до 19,0 см, медиана 8,75 [6,36; 10,00] см. В 70 (94,6%) случаях край печени был ровным и закругленным, заостренным и неровным – в 4 (5,4%). При пальпации печень имела эластичную консистенцию у 8 (10,8%), умеренно уплотненную – у 54 (73,0%), плотную – у 12 детей (16,2%). Поверхность печени была гладкой у 70 (94,6%) детей, мелкобугристой – у 4 (5,4%). Спленомегалия зафиксирована у 13 (17,6%) пациентов.

Таким образом, согласно данным регистра, дети с ГБ имели характерный внешний вид: «кукольное» лицо, увеличенный в размерах живот и выраженную гепатомегалию.

3.6. Лабораторная характеристика пациентов с гликогеновой болезнью

Результаты лабораторного обследования детей с ГБ представлены в Таблицах 9-13.

Таблица 9 – Показатели клинического анализа крови у пациентов с ГБ (*n*=74)

Показатель	Медиана	ИКР	Min-max
Гемоглобин, г/л	115,00	108,00; 123,25	89,00 – 145,00
Эритроциты	4,20	3,80; 4,46	3,28 – 5,18
MCV	82,10	78,60; 86,60	69,50 – 93,50
MCH	27,60	26,70; 28,70	21,90 – 33,70
MCHC	331,00	323,00; 339,00	302,00 – 428,00
Тромбоциты	395,00	325,00; 481,00	230,00 – 811,00
Лейкоциты	9,39	7,92; 11,40	4,30 – 24,17
Нейтрофилы	2,05	1,38; 4,15	0,15 – 12,38
Лимфоциты	5,61	4,03; 7,29	1,34; 14,24
Моноциты	0,59	0,45; 0,88	0,19 – 2,59
СОЭ	14,5	5,00; 25,50	2,00 – 65,00

Как видно из представленных данных, медианы показателей гемограммы не выходили за рамки нормальных значений.

Таблица 10 – Показатели биохимического анализа крови у пациентов с ГБ (*n*=74)

Показатель	**Медиана**	**ИКР**	**Min-max**
Общий белок, г/л	71,00	67,00; 75,00	38,00 – 86,00
Альбумин, г/л	39,50	32,33; 42,50	24,70 – 50,00
Глюкоза, ммоль/л	**2,90**	**2,00; 3,30**	**0,00 – 6,30**
Лактат, ммоль/л	**3,00**	**2,10; 6,25**	**1,00 – 12,00**
Общий билирубин, мкмоль/л	10,45	7,65; 15,78	1,90 – 41,60
Непрямой билирубин, мкмоль/л	9,90	6,90; 14,20	1,10 – 36,00
Прямой билирубин, мкмоль/л	1,70	0,70; 2,45	0,00 – 7,30
АЛТ, МЕ/л	**229,00**	**107,00; 437,25**	**10,00 – 1615,00**
АСТ, МЕ/л	**272,50**	**119,75; 552,50**	**41,00 – 1458,00**
ГГТ, МЕ/л	**61,00**	**40,00; 102,00**	**14,00 – 881,00**
ЩФ, МЕ/л	267,00	198,50; 335,50	103,00 – 324,00
Показатель	**Медиана**	**ИКР**	**Min-max**
ЛДГ, Ед/л	293,00	232,00; 507,00	141,00 – 1745,00
КФК, Ед/л	66,00	44,00; 136,00	12,00 – 1676,00
Мочевая кислота, мкмоль/л	275,50	211,00; 383,00	76,00 – 499,00
Холестерин, ммоль/л	**5,69**	**4,26; 7,70**	**3,10 – 19,90**
ЛПВП, ммоль/л	0,62	0,45; 0,78	0,20 – 8,04
ЛПНП, ммоль/л	3,45	2,19; 4,54	0,38 – 14,60
ЛПОНП, ммоль/л	1,52	0,88; 2,88	0,38 – 3,95
Триглицериды, ммоль/л	**4,59**	**2,46; 7,27**	**0,84 – 28,40**
Железо, мкмоль/л	10,80	8,70; 18,55	4,10 – 43,80

Примечание. Жирным шрифтом выделены показатели, медианы которых выходят за пределы границ нормы

Среди представленных данных обращает на себя внимание снижение медианы сывороточной концентрации глюкозы, повышение – лактата, АЛТ, АСТ, ГГТ, холестерина и триглицеридов относительно нормы.

Таблица 11 – Показатели иммунограммы у пациентов с ГБ (*n*=74)

Показатель	Медиана	ИКР	Min-max
IgG, мг%	8,13	6,25; 9,94	3,95 – 19,40
IgM, мг%	1,07	0,79; 1,46	0,20 – 2,96
IgA, мг%	0,79	0,49; 1,25	0,06 – 3,24

При оценке гуморального звена иммунитета по медианам концентраций отклонений выявлено не было.

Таблица 12 – Показатели коагулограммы у пациентов с ГБ (*n*=74)

Показатель	Медиана	ИКР	Min-max
Фибриноген	3,40	2,93; 3,72	1,50 – 5,14
АЧТВ	28,10	25,65; 31,00	19,50 – 41,20
Тромбиновое время	17,75	15,60; 19,23	11,00 – 23,30
Протромбин по Квику	100,00	92,00; 113,00	62,00 – 150,00

Явлений коагулопатии по медианам концентраций соответствующих показателей не отмечено.

Таблица 13 – Показатели кислотно-основного состояния крови у пациентов с ГБ (*n*=74)

Показатель	Медиана	ИКР	Min-max
pH	**7,33**	**7,31; 7,40**	**7,27 – 7,45**
BE, ммоль/л	**-6,7**	**-11,00; -4,20**	**-16,10 – +1,90**
HCO3	**19,20**	**15,68; 21,30**	**12,20 – 22,70**

Примечание. Жирным шрифтом выделены показатели, медианы которых выходят за пределы границ нормы

Среди показателей кислотно-основного состояния выявлена ацидемия, дефицит буферных оснований и бикарбоната.

Таким образом, согласно данным регистра, к основным лабораторным проявлениям ГБ относятся: гипогликемия, метаболический лактат-ацидоз, синдром цитолиза, холестаза и гиперлипидемия.

3.7. Особенности лабораторных изменений у детей в зависимости от типа гликогеновой болезни

Несмотря на общность патогенеза всех форм ГБ, тем не менее, при каждом типе отмечается дефект различных ферментов, что может отражаться на характере течения заболевания. В связи с этим мы исследовали особенности лабораторных изменений отдельно при каждом типе ГБ.

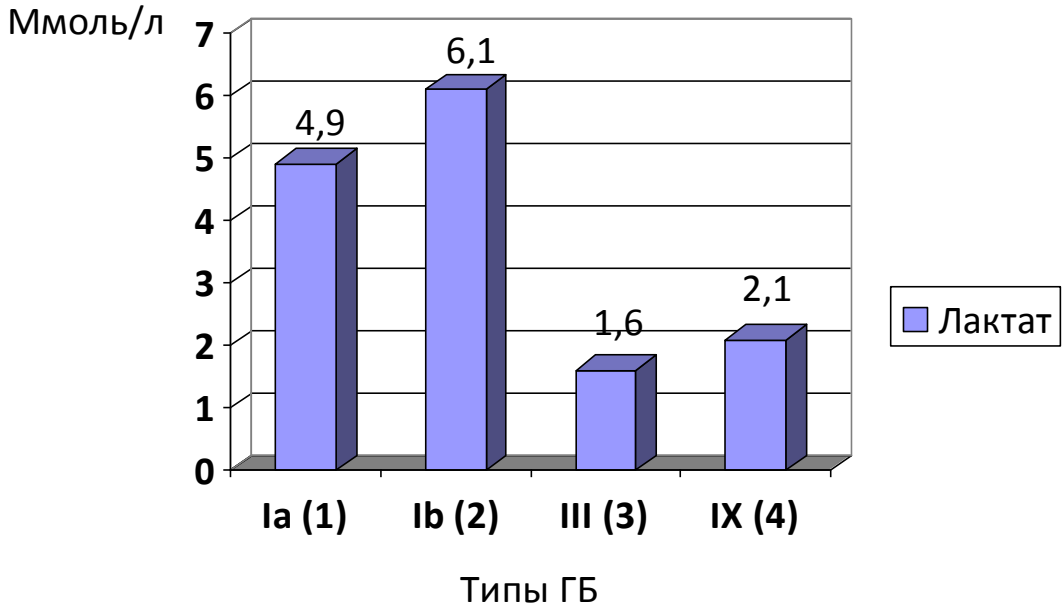


Рисунок 27 – Концентрация лактата в сыворотке крови у детей с разными типами ГБ

Как видно из представленных на Рисунке 27 данных, показатели биохимического анализа имели определенные различия у детей с разными типами ГБ. Так, у детей с ГБ Ia и Ib подтипов концентрация лактата в сыворотке была значимо выше, чем при III и IX типах (p1-3=0,009, p1-4=0,007, p2-3=0,002, p2-4=0,001, соответственно), что отражало степень метаболической декомпенсации пациентов.

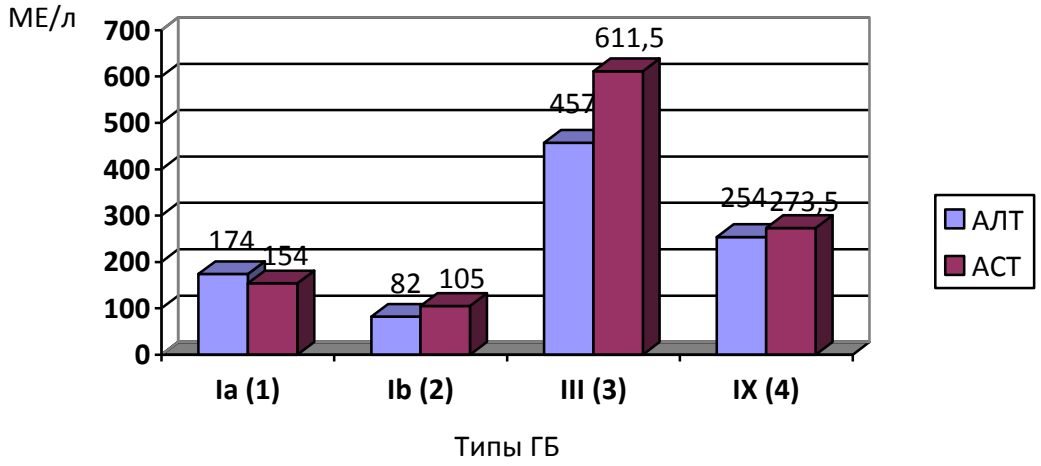


Рисунок 28 – Концентрации АЛТ и АСТ в сыворотке крови у детей с разными типами ГБ

Наиболее выраженное повышение сывороточной концентрации АЛТ (Рисунок 28) отмечено при ГБ III типа по сравнению с Ia, Ib и IX типами (p1-3=0,002, p2-3=0,000, p3-4=0,043, соответственно). Кроме того, содержание АЛТ было наименьшим при Ib подтипе и достоверно отличалось от такового при Ia и IX типах (p1-2=0,011, p2-4=0,000, соответственно). То же касалось и содержания АСТ (p1-3=0,002, p2-3=0,000, p2-4=0,005, p3-4=0,030, соответственно) за исключением отсутствия различий между подтипами Ia и Ib (p1-2=0,084).

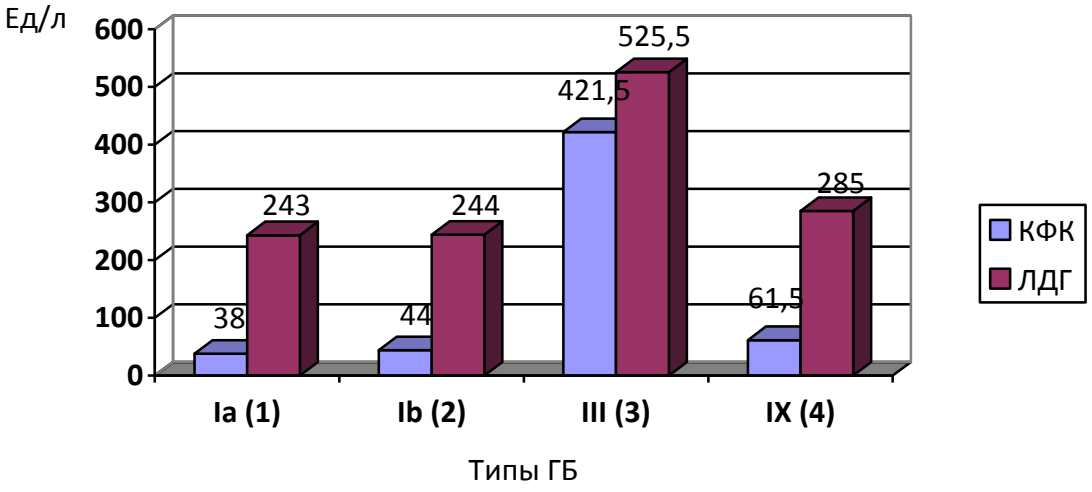


Рисунок 29 – Концентрации КФК и ЛДГ в сыворотке крови у детей с разными типами ГБ

Наибольшие концентрации АЛТ и АСТ в сыворотке крови при III типе ГБ могут быть объяснены наличием у этих пациентов мышечной дистрофии (в структуре основного заболевания), что подтверждается наивысшей сывороточной концентрацией ЛДГ у детей именно с III типом болезни (Рисунок 29), которая достоверно отличалась от таковой при Ia, Ib и IX типах (p1-3=0,001, p2-3=0,001, p3-4=0,009, соответственно). Аналогичные изменения были выявлены и для содержания КФК (p1-2-3-4=0,000).

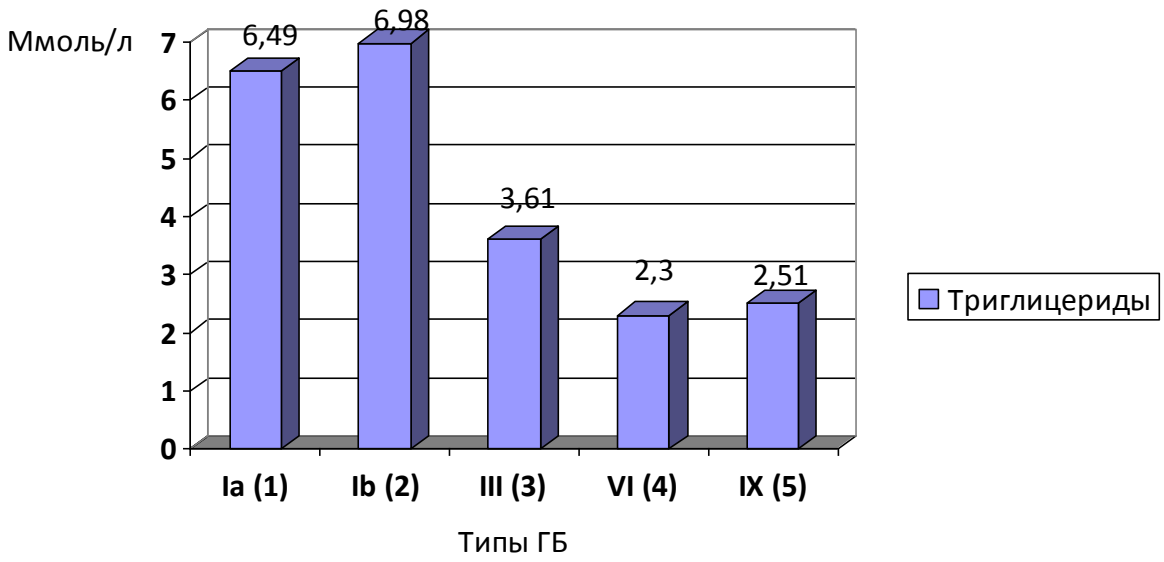


Рисунок 30 – Концентрация триглицеридов в сыворотке крови у детей с разными типами ГБ

Степень нарушений липидного обмена четко прослеживалась по сывороточной концентрации триглицеридов (Рисунок 30), которая была наивысшей при ГБ Ia и Ib подтипов по сравнению с III, VI, IX типами заболевания (p1-3=0,017, p1-4=0,008, p1-5=0,012, p2-3=0,001, p2-4=0,004, p2-5=0,001, соответственно).

Таким образом, согласно данным регистра, были выявлены различия по некоторым лабораторным показателям у детей с зависимости от типа ГБ, а именно: выраженности повышений сывороточных концентраций лактата, АЛТ, АСТ, КФК, ЛДГ и триглицеридов, отражающих разную степень метаболической декомпенсации пациентов, дистрофии мышц, нарушений липидного обмена.

3.8. Оценка эффективности длительной комбинированной терапии гликогеновой болезни

Комбинированная терапия пациентов с ГБ имела выраженный клинический и биохимический эффект. Динамика некоторых клинико-гематологических показателей у детей с ГБ через 3 года от начала терапии приведена в Таблице 14.

Таблица 14 – Динамика гепатомегалии и некоторых гематологических показателей у детей с ГБ через 3 года от начала терапии (*n*=70)

Показатель	Медиана	ИКР	Min-max
Нижняя граница печени при перкуссии, см	**7,00**	**4,20; 10,00**	**1,00 – 14,00**
Глюкоза	4,03	3,54; 4,78	0,10 – 6,00
АЛТ	**70,40**	**33,00; 153,50**	**13,00 – 365,00**
АСТ	**73,00**	**40,00; 167,00**	**19,00 – 383,00**
ГГТ	32,00	15,00; 53,00	9,00 – 431,00
ЛДГ	187,00	142,50; 284,50	108,00 – 487,00
Триглицериды	**1,81**	**1,63; 3,74**	**0,53 – 18,8**
Холестерин	4,77	3,56; 5,37	1,80 – 20,63

Примечание. Жирным шрифтом выделены показатели, выходящие за границы нормы

Согласно критерию Фридмана, в среднем у детей с ГБ на протяжении 7 госпитализаций (0-6-12-18-24-30-36 мес) на фоне терапии отмечалась положительная динамика по следующим показателям (Рисунки 31-33): нижняя граница печени по данным перкуссии (p=0,000), гликемия натощак (p=0,000), сывороточные концентрации АЛТ (p=0,000), АСТ (p=0,000), ГГТ (p=0,000), ЛДГ (p=0,002), триглицеридов (p=0,012) и холестерина (p=0,020).

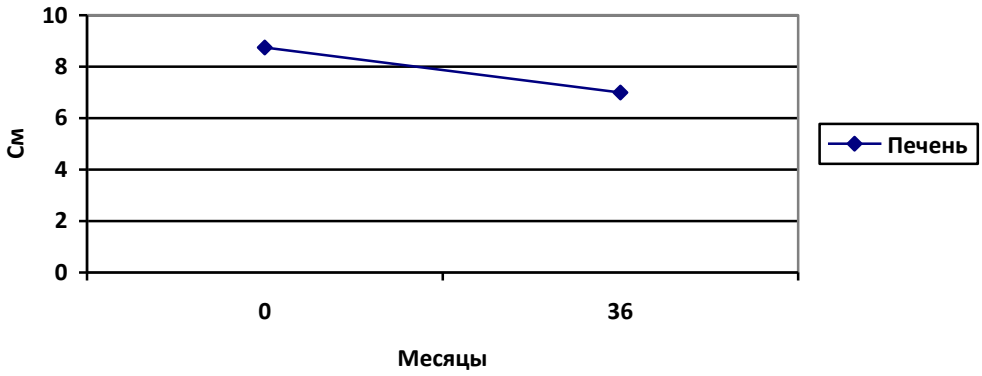


Рисунок 31 – Динамика выраженности гепатомегалии у детей с ГБ на фоне длительной терапии

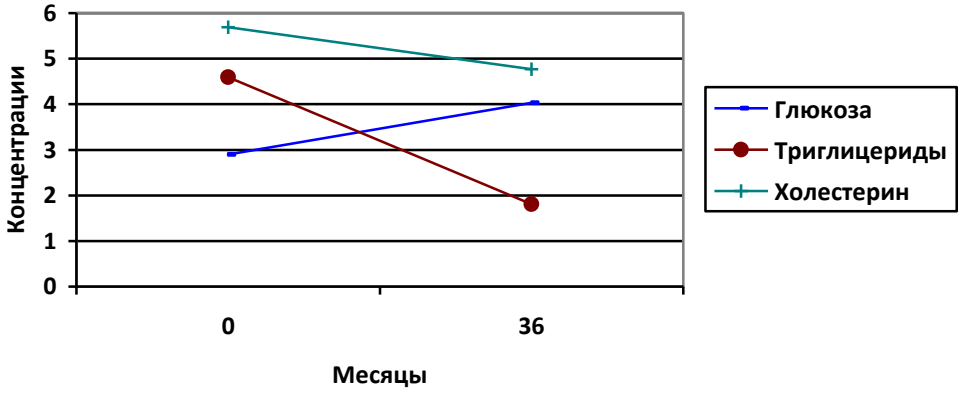


Рисунок 32 – Динамика сывороточных концентраций глюкозы, триглицеридов и холестерина у детей с ГБ на фоне длительной терапии

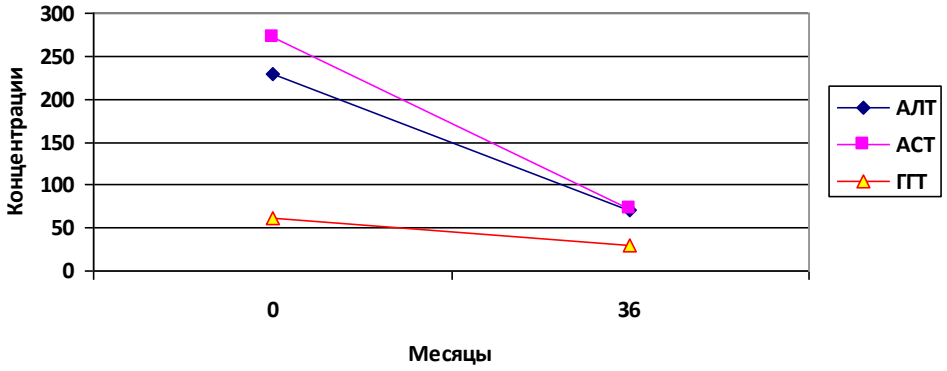
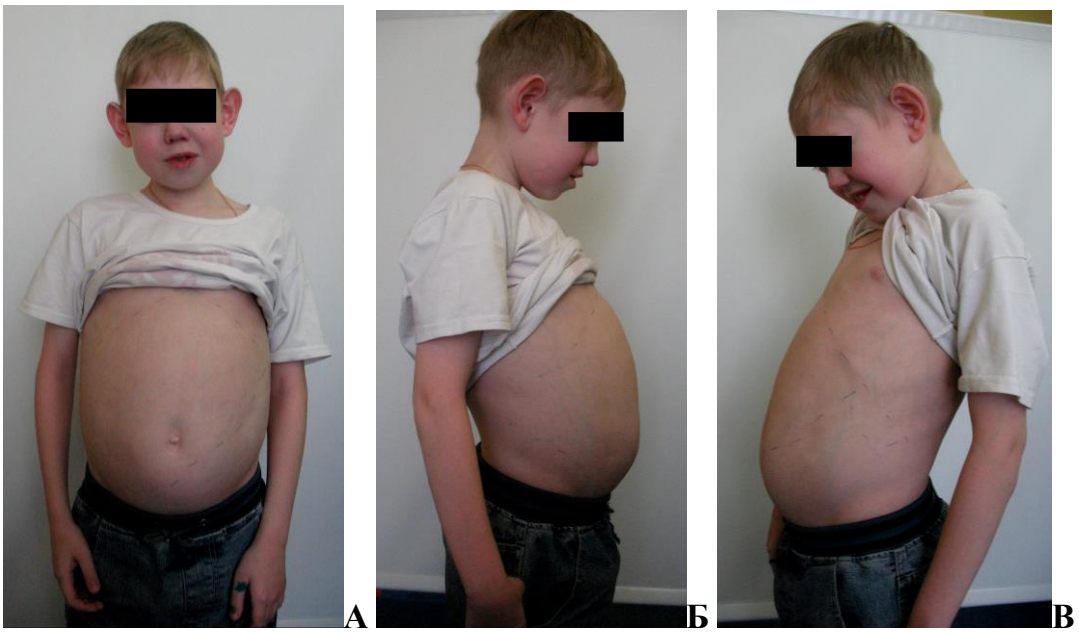


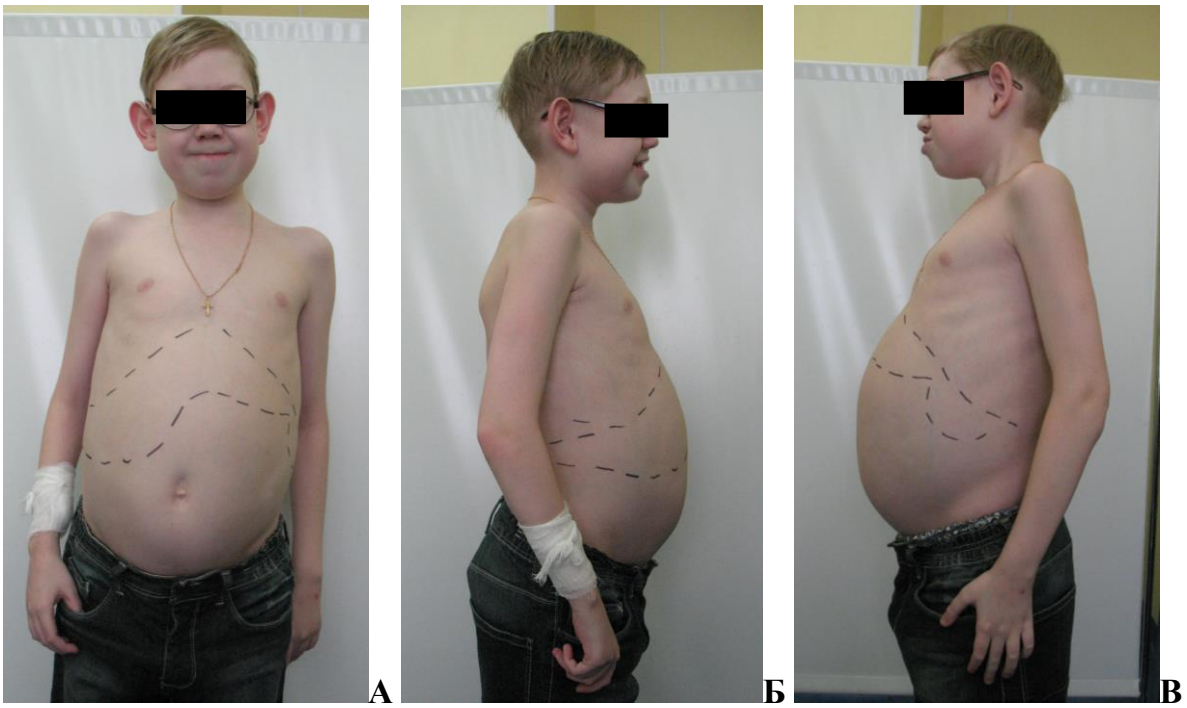
Рисунок 33 – Динамика сывороточных концентраций АЛТ, АСТ и ГГТ у детей с ГБ на фоне длительной терапии

Ниже показан внешний вид пациентов до назначения и на фоне получения терапии (Рисунки 34 А-В, 35 А-В, 36 А-В, 37 А-В, 38 А-В, 39, 40 А-Б).



А Б В

Рисунок 34 А-В – Подросток с ГБ Ib подтипа в возрасте 15 лет 4 мес до начала регулярной терапии. Выраженная гепатомегалия, спленомегалия. Пунктирными линиями обозначены края реберных дуг и нижние границы печени и селезенки



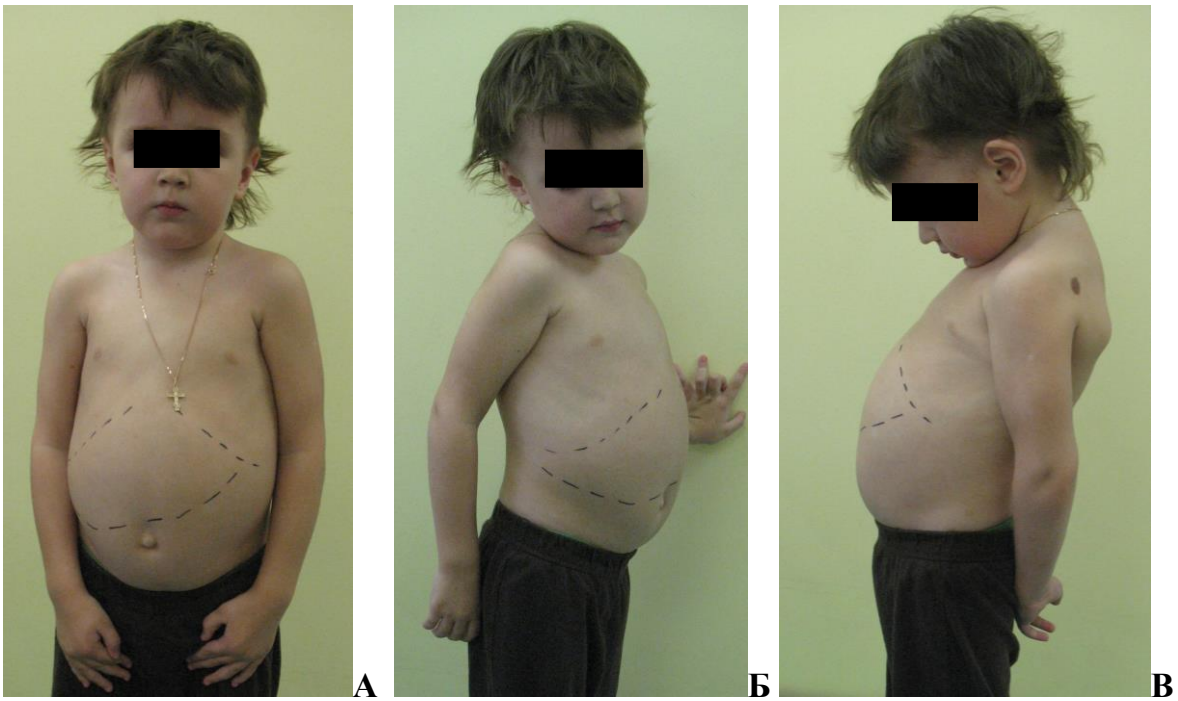
А Б В

Рис 35 А-В – Тот же подросток в возрасте 17 лет 8 мес на фоне регулярной терапии в течение 2 лет. Сокращение размеров печени. Пунктирными линиями обозначены края реберных дуг и нижние границы печени и селезенки



А Б В

Рисунок 36 А-В – Ребенок с ГБ IXa2 подтипа в возрасте 2 лет 4 мес до начала терапии. Выраженная гепатомегалия. Пунктирными линиями обозначены края реберных дуг и нижняя граница печени



А Б В

Рисунок 37 А-В – Тот же ребенок в возрасте 4 лет 6 мес на фоне терапии в течение 2 лет. Сокращение размеров печени. Пунктирными линиями обозначены края реберных дуг и нижняя граница печени



А Б В

Рисунок 38 А-В – Тот же ребенок в возрасте 6 лет 9 мес на фоне терапии в течение 4 лет. Значительное сокращение размеров печени. Пунктирными линиями обозначены края реберных дуг и нижняя граница печени



Рисунок 39 – Ребенок с ГБ IXa2 подтипа в возрасте 1 года 2 мес до начала терапии. Выраженная гепатомегалия. Пунктирными линиями обозначены края реберных дуг и нижняя граница печени



А **Б**

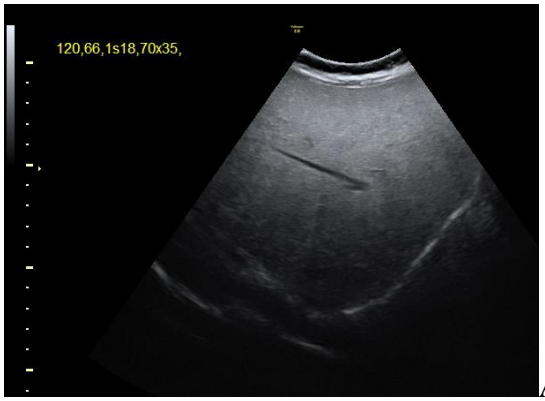
Рисунок 40 А-Б – Тот же ребенок в возрасте 2 лет 3 мес на фоне терапии в течение 1 года. Значительное сокращение размеров печени. Пунктирными линиями обозначены края реберных дуг и нижняя граница печени

Таким образом, согласно данным регистра, длительная комплексная терапия оказывает положительный эффект на состояние пациентов с ГБ, что проявляется сокращением гепатомегалии, улучшением лабораторных показателей: нормализацией концентраций глюкозы, холестерина, триглицеридов, ГГТ, ЛДГ и значительным снижением содержания АЛТ, АСТ в сыворотке крови.

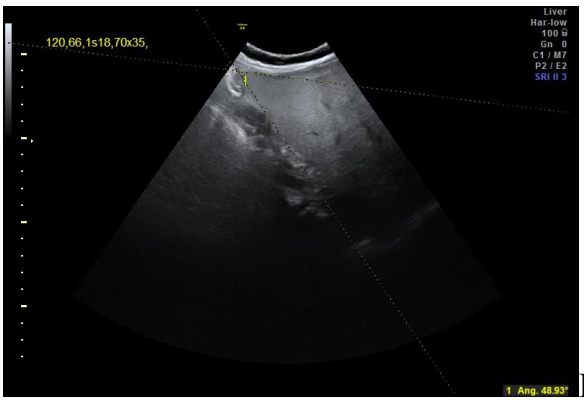
3.9. Ультразвуковые изменения внутренних органов при гликогеновой болезни

У всех 74 (100,0%) детей отмечались эхографические признаки выраженной гепатомегалии (Рисунок 41 А, 42 А), увеличение размеров печени до плюс 25,0-30,0% от средневозрастных параметров, с преимущественным увеличением правой доли печени, и изменения соотношения первого сегмента (хвостатой доли) к левой доле печени более 30,0%. Диффузные изменения паренхимы печени были выявлены также у всех 74 (100,0%) пациентов и представляли собой повышенную эхогенность – у 74 (100,0%), мелкоочаговую диффузную неоднородность – у 69 (93,2%) детей, среднеочаговую диффузную неоднородность – у 5 (6,8%) пациентов.

Ослабление УЗ-луча в дистальных отделах паренхимы печени отмечено у 18 (24,3%) больных. Множественные узлы различной эхогенности и диаметра визуализировали у 6 (8,1%) детей, имевших ЦП в исходе ГБ. Край печени был закруглен у 67 (90,5%) пациентов, неровность его контура (Рисунок 41 Б, 42 Б) была зафиксирована у 7 (9,5%) пациентов. У троих (4,1%) детей, страдающих ГБ Ib подтипа, выявлены аденомы печени: у двоих – единичные, у одного – множественные. Усиление сосудистого рисунка за счет появления тяжей повышенной эхогенности по ходу воротной вены вплоть до мелких ветвей (до капсулы печени) с деформацией висцерального контура визуализировали у 21 (28,4%) пациента.

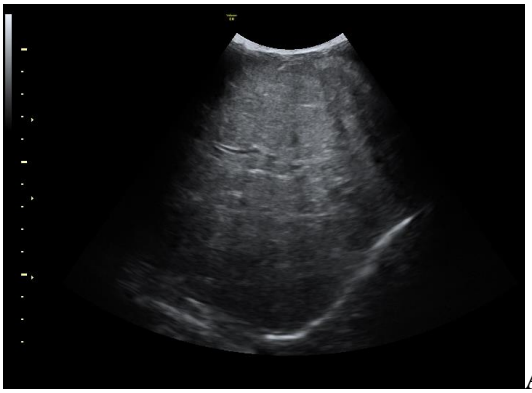


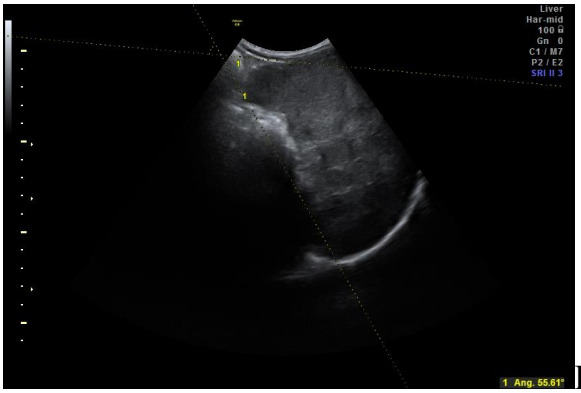
А



Б

Рисунок 41 А, Б – Эхограмма печени у ребенка 2 лет 7 мес с ГБ Ia типа. Выраженная гепатомегалия (ЛД – 66 мм, ПД – 120 мм, 1-й сегмент – 18), контур ровный, угол до 48 град., паренхима диффузно мелкоочагово неоднородна, резко повышенной эхогенности, сосудистый рисунок значительно обеднен, ослабление УЗ-луча в дистальных отделах


А



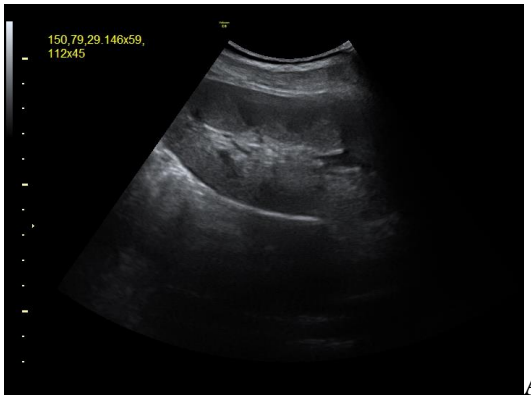
Б

Рисунок 42 А, Б – Эхограмма печени у ребенка 5 лет 9 мес с ЦП в исходе ГБ III типа. Умеренная гепатомегалия (ЛД – 63 мм, ПД – 123 мм, 1-й сегмент – 16), контур резко неровный, крупнобугристый, угол до 53 град., паренхима резко неоднородная за счет множества участков (узлов) повышенной и пониженной эхогенности, с расширенными внутриорганными ветвями сосудов, ход сосудов извитой, стромальный компонет умеренно усилен, уплотнен

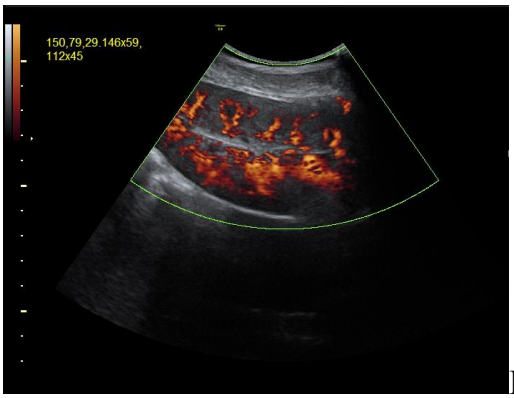
Расширение диаметров стволов воротной вены зафиксировано у 11 (14,7%) пациентов, селезеночной вены – у 8 (10,8%) из них. Увеличение длинника селезенки до +15,0-20,0% от средневозрастных параметров отмечено у 13 (17,6%) пациентов, изменения эхографической структуры ее паренхимы и появление множественных внутриорганных ветвей селезеночной вены были выявлены у 6 (8,1%) больных.

Гемодинамические характеристики кровотока по воротной вене у 12 (16,2%) пациентов были представлены повышением линейной скорости кровотока от 20-25 см/сек при умеренной степени выраженности диффузного паренхиматозного процесса, у 4 (5,4%) – до 35-40 см/сек при ярко выраженных паренхиматозных изменениях с волнообразным характером допплеровской кривой, по сосудам чревного ствола – повышение линейной скорости кровотока по всем ветвям. При импульсной допплерометрии в печеночных венах регистрировалось: трехфазная допплеровская кривая кровотока по средней печеночной вене у 58 (78,4%) детей, двухфазная – у 12 (16,2%), линейный кровоток был выявлен у 4 (5,4%) пациентов.

Аномалии формы желчного пузыря в виде его перегибов выявлены у 41 (55,4%) пациента, эхографические признаки билиарного сладжа – у 3 (4,1%), диффузные изменения поджелудочной железы в виде увеличения ее размеров, повышения эхогенности и мелкоочаговой диффузной неоднородности ее паренхимы – у 47 (63,5%) детей. Увеличение размеров почек (Рисунок 43 А, Б) выявлено у 21 (28,4%) пациента (все дети имели Ia или Ib подтипы ГБ), диффузные изменения паренхимы почек в виде повышения эхогенности преимущественно коркового слоя, умеренного повышения эхогенности пирамидок, подчеркнутого контура пирамидок, выраженного обеднения интрапаренхиматозного кровотока в подкапсульной зоне – у 12 (16,2%).



А



Б

Рисунок 43 А, Б – Эхограмма почек у ребенка 14 лет 9 мес с ГБ Ib подтипа. Нефромегалия, паренхима повышенной эхогенности, при ЦДК кровоток умеренно обеднен в подкапсульной зоне

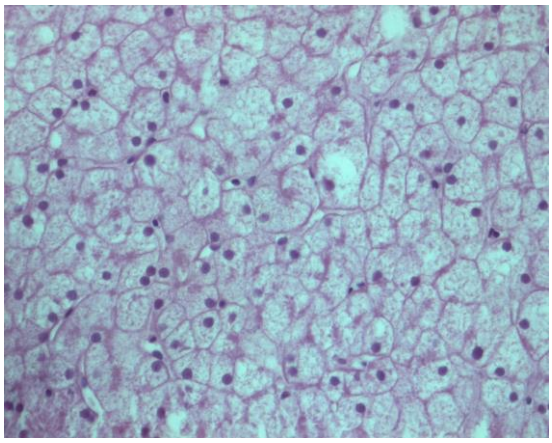
Таким образом, согласно данным регистра, основными эхографическими изменениями у детей с ГБ являются: значительная гепатомегалия с признаками диффузного паренхиматозного процесса в печени (гиперэхогенность и диффузная эхонеоднородность). При наличии ЦП визуализировали неровный контур печени, множественные узлы различной эхогенности в паренхиме органа, расширение диаметров стволов воротной и селезеночной вен, фиксировали гемодинамические изменения, характерные для портальной гипертензии. Только при ГБ Ia и Ib подтипов отмечалась нефромегалия с признаками паренхиматозных изменений. Также имели место аномалии формы желчного пузыря, диффузные изменения поджелудочной железы.

3.10. Морфологические изменения печени у детей с гликогеновой болезнью[2]

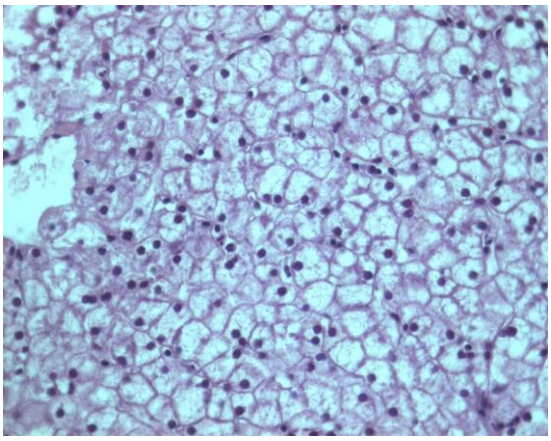
При микроскопическом исследовании биоптатов всей выборки детей (*n*=51, 100%), у которых была проведена ПБП, обнаружены выраженные дегенеративные изменения печени. Паренхима органа напоминала «растительную» ткань, определялись поля увеличенных в размерах гепатоцитов, имевших «штампованный» вид, очень светлую или «оптически пустую» цитоплазму, четко контурированную мембрану и смещенное на периферию клетки ядро (Рисунок 44 А, Б). У 20 (39,2%) детей в гепатоцитах, располагавшихся в перипортальных зонах, а также вблизи фиброзных септ, выявлялись увеличенные в размерах за счет гликогеновой вакуолизации ядра.

Наряду с этим, у 37 (72,6%) детей в цитоплазме гепатоцитов с различной степенью выраженности присутствовали мелко- или крупнокапельная жировая, белковая и гидропическая дистрофия вплоть до «баллонной», с некробиозом и некрозом групп клеток. Указанные изменения приводили к дискомплектации балочного строения долек (Рисунок 45).

[2] При написании настоящего раздела использованы фрагменты собственного текста, впервые опубликованные ранее в работах: Сурков А.Н., Потапов А.С., Лозоватор А.Л., Туманова Е.Л. Особенности морфологических изменений печени у детей с гликогеновой болезнью. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (6): 24-28; Сурков А.Н., Лозоватор А.Л., Потапов А.С. Морфологические изменения печени у детей с гликогеновой болезнью. Актуальные вопросы морфологической диагностики заболеваний: материалы Республиканской научно-практической конференции (30 сентября – 1 октября 2010 г., Витебск, Белоруссия). Витебск: РИПЦ ВГМУ, 2010: 287-289.



А



Б

Рисунок 44 А, Б – Морфологические изменения печени при ГБ I типа (А) и IX типа (Б). Гидропическая вакуольная дистрофия гепатоцитов. Гепатоциты имеют вид «растительных» клеток с четкими границами, оптически пустой цитоплазмой и смещенными к периферии клеток ядрами. Окраска гематоксилином и эозином, ув.400

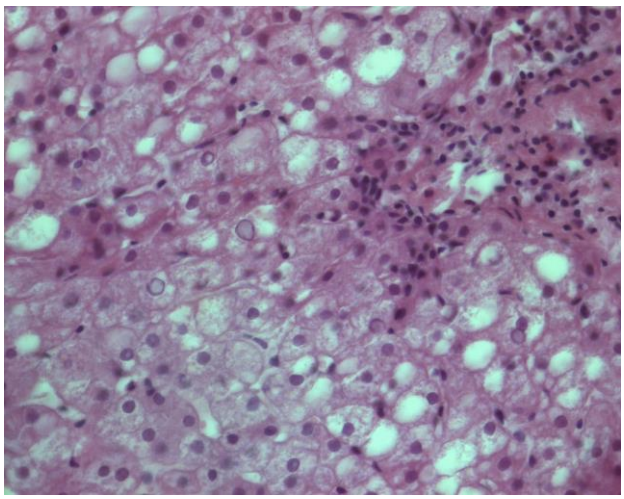
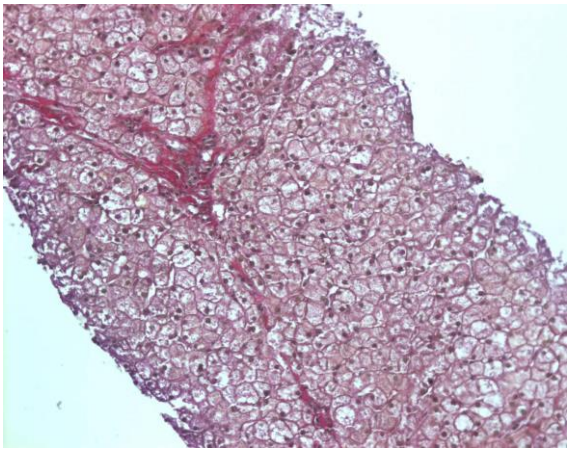


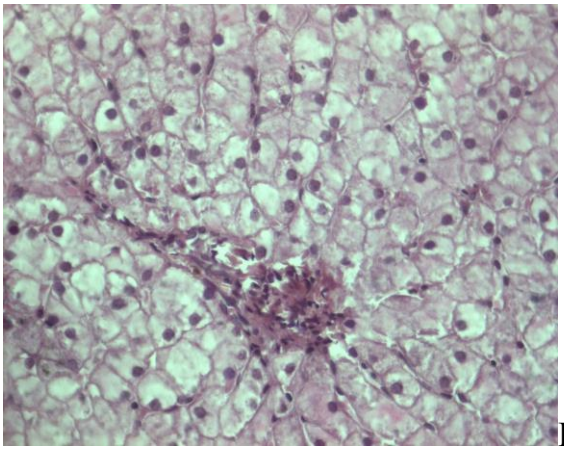
Рисунок 45 – Морфологические изменения печени при ГБ I типа. Гепатоциты имеют вид «растительных» клеток с четкими границами и оптически пустой цитоплазмой. Часть ядер вакуолизирована. В большинстве гепатоцитов наблюдается мелко-, средне- или крупнокапельная жировая дистрофия, в некоторых – баллонная дистрофия. Портальный тракт фиброзирован, расширен, от него отходят короткие соединительнотканные септы, проникающие в печеночную дольку. Отмечается слабо выраженная лимфоидная инфильтрация портального тракта. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400

Признаки воспаления в печени при ГБ отсутствовали у 33 (64,7%) и были выражены минимально у 9 (17,7%) детей. Они представляли собой скудные лимфогистиоцитарные инфильтраты, обычно не выходящие за пределы портальных трактов. У 7 (13,7%) больных обнаружены явления перигепатита, т.е. внедрение воспалительных инфильтратов в периферические отделы долек с разрушением гепатоцитов пограничной пластинки. Высокая степень гистологической активности зафиксирована только у 1 (2,0%) ребенка с ГБ.

У 13 (25,5%) человек определялось неравномерное очаговое расширение и полнокровие синусоидов с явлениями перигепатоцеллюлярного фиброза и облитерацией их просвета (феномен «капилляризации»). Также отмечалось разрастание ретикулиновых и коллагеновых волокон на месте распада гепатоцитов с образованием ограниченных фиброзных участков в дольках. Портальный и перипортальный фиброз имел место у всех 51 (100,0%) больного, порто-портальные соединительнотканные септы – у 28 (54,9%), порто-центральные септы – у 3 (5,9%) пациентов (Рисунок 46 А, Б). Фиброз стенок центральных вен зафиксирован у 12 (23,5%) детей. На фоне указанных изменений происходило нарушение архитектоники органа. Цирроз, микроскопически выражавшийся формированием т.н. «ложных долек», обнаружен у 10 (19,6%) пациентов (Рисунок 47 А, Б).

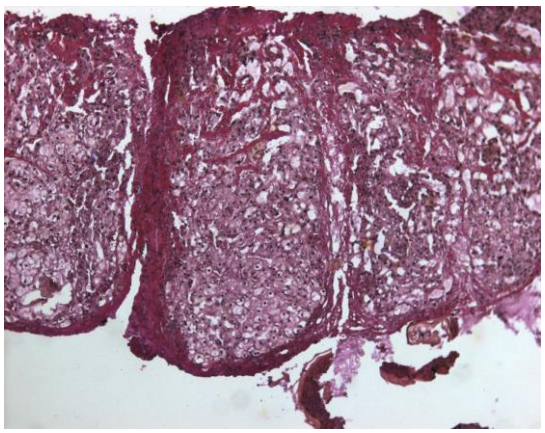


А

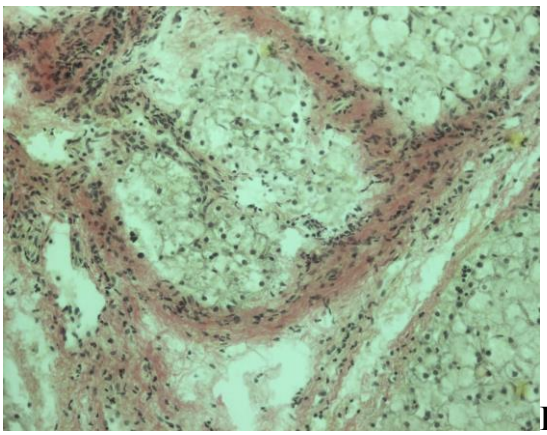


Б

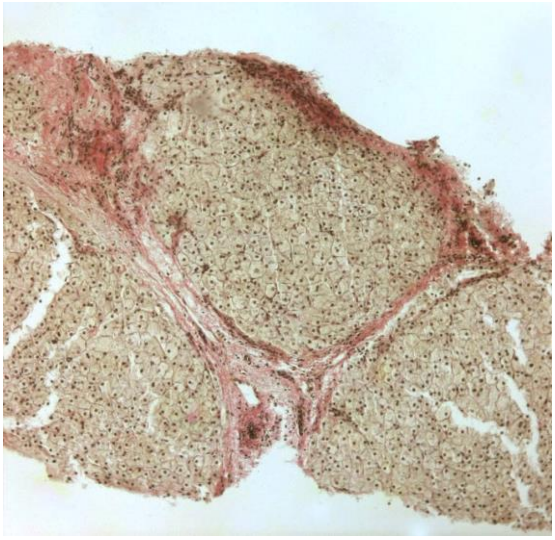
Рисунок 46 А, Б – Морфологические изменения печени при ГБ VI типа. А – Фиброз портального тракта с проникновением соединительнотканных септ в близлежащие печеночные дольки. Окраска пикрофуксином по методу Ван-Гизона, ув.200. Б – Слабо выраженный фиброз и лимфоидная инфильтрация портального тракта. Часть гепатоцитов имеют вид «растительных» клеток с четкими границами и оптически пустой цитоплазмой. Окраска гематоксилином и эозином, ув.400



А



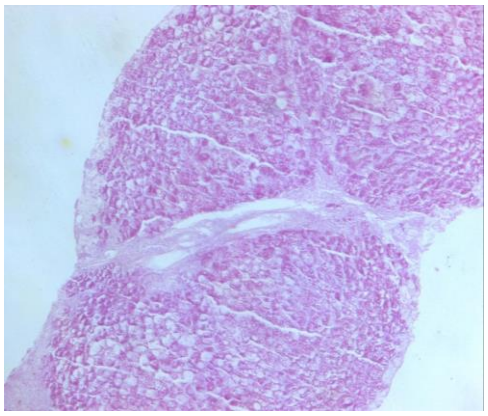
Б



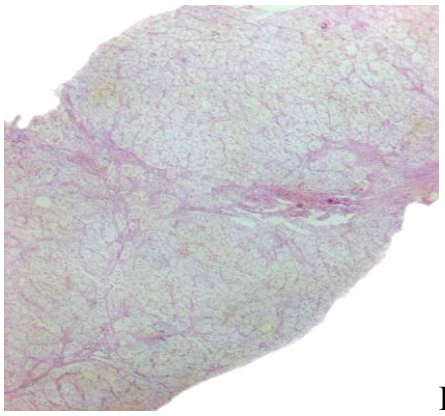
В

Рисунок 47 А-В – Морфологические изменения печени при ГБ III типа. А – Ложные печеночные дольки окружены массивными тяжами из грубо-волокнистой соединительной ткани. Окраска пикрофуксином по методу Ван-Гизона, ув.100. Б – Ложные печеночные дольки окружены широкими прослойками грубо-волокнистой соединительной ткани со слабо и умеренно выраженной лимфо-макрофагальной инфильтрацией. Гепатоциты имеют вид «растительных» клеток с четкими границами и оптически пустой цитоплазмой. Окраска пикрофуксином по методу Ван-Гизона, ув.200. В – Ложные печеночные дольки разделены широкими соединительнотканными прослойками со слабой лимфоидной инфильтрацией. Окраска пикрофуксином по методу Ван-Гизона, ув.100

У всей выборки детей (*n*=51, 100%) при проведении ШИК-реакции в цитоплазме гепатоцитов установлено неравномерное глыбчатое распределение гликогена, часто скапливавшегося в больших количествах, который вымывался в контроле амилазой у 50 (98,0%) детей (Рисунок 48 А, Б) и был резистентен к амилазе только у 1 (2,0%) ребенка с ГБ IV типа (Рисунок 49 А, Б).

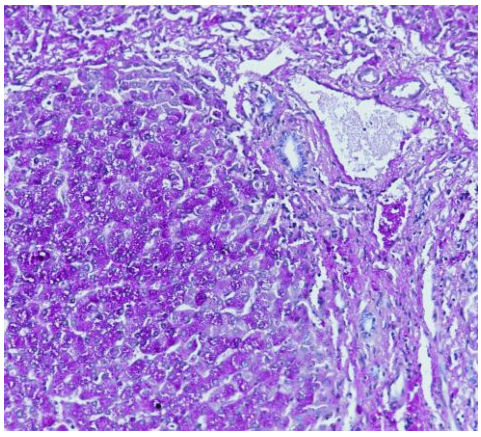


А

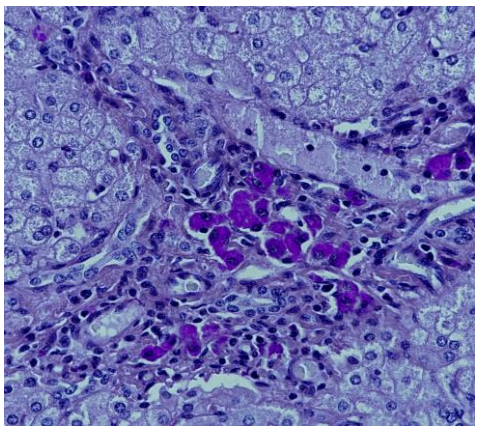


Б

Рисунок 48 А, Б – Морфологические изменения печени при ГБ I типа. А – Выраженный септальный фиброз. В большинстве гепатоцитов в цитоплазме определяется ШИК-позитивное вещество. ШИК-реакция, ув.100. Б – Вымывание ШИК-позитивного вещества в контроле с амилазой. Выраженный фиброз портальных трактов с проникновением соединительнотканных септ в близлежащие дольки и формированием, местами, порто-портальных септ. ШИК-реакция, контроль с амилазой, ув.100



А



Б

Рисунок 49 А, Б – Гистопатологические изменения печени при ГБ IV типа. А – При проведении ШИК-реакции неравномерное накопление ШИК-позитивного вещества в гепатоцитах долек и замурованных в портальных трактах, ШИК-реакция, ув. 200. Б – В контроле с амилазой ШИК-позитивное вещество вымывается из гепатоцитов долек, но остается в виде ярко-розовых масс в гепатоцитах портальных трактов. ШИК-реакция, контроль с амилазой, ув. 400

При сравнительном анализе полученных данных выявлены определенные морфологические различия между I, III и VI/IX типом ГБ по степени выраженности фиброза и воспалительной активности (Таблицы 15, 16), а также наличию дегенеративных изменений в гепатоцитах. Ребенок с ГБ IV типа не учитывался, в связи с тем, что был единственным в своей группе.

Таблица 15 - Индекс гистологической активности по R.G. Knodell у детей с разными типами ГБ (*n* =51)

Тип гликогеновой болезни	Значение индекса гистологической активности, баллы				
	0 **Абс. / %**	**1–3** **Абс. / %**	**4–8** **Абс. / %**	**9–12** **Абс. / %**	**13–18** **Абс. / %**
I (*n*=6)	2 / 33,3	1 / 16,7	3 / 50,0	–	–
III (*n*=18)	13 / 72,2	3 / 16,7	1 / 5,6	–	1 / 5,6
IV (*n*=1)	–	1 / 100,0	–	–	–
VI/IX (*n*=26)	18 / 69,2	5 / 19,2	3 / 11,5	–	–

Таблица 16 – Гистологический индекс склероза по V.J. Desmet у детей с разными типами ГБ (*n*=51)

Тип гликогеновой болезни	Значение гистологического индекса склероза, баллы			
	1 **Абс. / %**	**2** **Абс. / %**	**3** **Абс. / %**	**4** **Абс. / %**
I (*n*=6)	–	5 / 83,3	–	1 / 16,7
III (*n*=18)	3 / 16,7	6 / 33,3	2 / 11,1	7 / 38,9
IV (*n*=1)	–	–	1 / 100,0	–
VI/IX (*n*=26)	7 / 26,9	16 / 61,5	1 / 3,9	2 / 7,7

При I типе ГБ выраженная белковая, а также мелко- и крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов с их некробиозом и некрозом определялась у 4 (66,7%) детей. Гликогеновая вакуолизация ядер зарегистрирована у 5 (83,3%) пациентов. Воспалительная инфильтрация выявлена у 4 (66,7%) больных. Цирроз зафиксирован в 1 (16,7%) случае.

При III типе ГБ выраженной дистрофии гепатоцитов не отмечалось. Гликогеновая вакуолизация ядер имела место у 7 (38,9%) детей. Признаки воспаления выявлены у 5 (27,8%), цирротическая трансформация печени – у 7 (38,9%) человек.

При VI/IX типе ГБ дегенеративные изменения печеночных клеток обнаружены у 8 (30,8%), гликогеновая вакуолизация ядер – у 6 (23,1%) детей. Гистологическая активность зафиксирована у 8 (30,8%) больных. Цирроз отмечен в 2 (7,7%) случаях.

С целью оценки динамики фиброзирования на фоне проводимой специфической терапии, трем детям с IX типом и одному с IV типом ГБ, период наблюдения за

которыми составил от 3 до 8 лет, была проведена контрольная пункционная биопсия печени (Таблица 17).

Таблица 17 – Динамика фибротических изменений печени у детей с ГБ на фоне терапии (*n*=4)

№ пациента	Интервал между ПБП, годы	Значение гистологического индекса склероза по V.J. Desmet, баллы	
		1-я ПБП	2-я ПБП
1	5	2	2
2	6	2	3
3	8	2	2
4	3	3	4

Как видно из представленных данных, имели место различные варианты течения заболевания. В двух случаях (пациенты № 1 и 3) изменения в печени не прогрессировали, а в двух (пациенты № 2 и 4) гистологическая картина ухудшилась (выраженность фиброза возросла на одну стадию).

Таким образом, согласно данным регистра, общими особенностями гистопатологической картины печени при ГБ является «растительный» вид печеночной ткани, частое отсутствие признаков воспаления или минимальные ее проявления, наличие дегенеративных изменений в гепатоцитах, а также умеренные признаки фиброза. Цирроз чаще встречается при I и III типе ГБ. Дегенеративные изменения гепатоцитов, а также воспалительная активность более выражены при I и VI типе. В динамике возможно как усугубление фибротических изменений, так и отсутствие их прогрессирования.

3.11. Оценка нарушений функции печени у детей с гликогеновой болезнью

По результатам оценки СНФП по балльной системе было выявлено, что 25 (78,1%) из 32 детей, которым была проведена ПБП, имели тяжелые нарушения функции

печени и только 7 (21,9%) – умеренные. Количество баллов по шкале оценки СНФП колебалось от 4 до 35, медиана составила 21,0 [17,0; 27,0] балл.

Таким образом, согласно данным регистра, у детей с ГБ имеют место умеренные и тяжелые нарушения функции печени.

3.12. Митохондриальная дисфункция у детей с гликогеновой болезнью[3]

3.12.1. Определение активностей внутриклеточных дегидрогеназ лимфоцитов периферической крови у детей с гликогеновой болезнью

В результате проведенных исследований, по данным критерия Краскела-Уоллиса, выявлены достоверные (p=0,001) отличия активности СДГ при ГБ по сравнению с со здоровыми детьми (Таблица 18, Рисунок 50). При попарных сравнениях с помощью критерия Манна-Уитни оказалось, что активность СДГ значимо снижена при всех типах заболевания относительно группы сравнения по общему продукту реакции (p_{1-2}=0,000, p_{1-3}=0,001, p_{1-4}=0,007, соответственно), как за счет снижения количества активного фермента (снижение площади очагов ферментной реакции), так и за счет уменьшения интенсивности его работы (снижение оптических плотностей). Кроме того, было выявлено, что наиболее выраженное снижение активности СДГ (по общему продукту реакции) отмечалось у пациентов с ГБ I типа (p_{2-3}=0,000, p_{2-4}=0,000, соответственно), по сравнению с детьми, страдающими III и VI/IX типами, что соотносится с более тяжелым клиническим течением типа I у детей. Различий по активности СДГ в подгруппах пациентов с III и VI/IX не отмечено (p_{3-4}=0,995).

---

[3] При написании настоящего раздела использованы фрагменты собственного текста, впервые опубликованные ранее в работах: Курбатова О.В., Измайлова Т.Д., Сурков А.Н., Намазова-Баранова Л.С., Полякова С.И., Мирошкина Л.В., Семенова Г.Ф., Самохина И.В., Капустина Е.Ю., Духова З.Н., Потапов А.С., Петричук С.В. Митохондриальная дисфункция у детей с печеночными формами гликогеновой болезни. Вестник Российской академии медицинских наук. 2014; 7-8: 78-84; Курбатова О.В., Мирошкина Л.В., Сурков А.Н., Полякова С.И., Измайлова Т.Д., Семенова Г.Ф., Самохина И.В., Капустина Е.Ю., Духова З.Н., Потапов А.С., Петричук С.В. Особенности Т-клеточного звена иммунитета у детей с гликогеновой болезнью. Российский иммунологический журнал. 2014; Т. 8 (17), № 3:. 331-334; Курбатова О.В. Сурков А.Н., Закиров Р.Ш., Полякова С.И., Мирошкина Л.В., Самохина И.В., Измайлова Т.Д., Семенова Г.Ф., Никитин А.В., Фрейдлин Е.В., Мельничук О.С., Семикина Е.Л., Петричук С.В. Гуморальный иммунитет у детей с печеночными формами гликогеновой болезни. Российский иммунологический журнал. 2015; Т. 9 (18), № 2 (1): 273-275.

Напротив, по данным критерия Краскела-Уоллиса активность НАДН-Д по общему продукту реакции у детей с ГБ не отличалась от таковой в группе сравнения и между разными типами заболевания (Таблица 18, Рисунок 51).

Таблица 18 – Показатели активности внутриклеточных ферментов лимфоцитов периферической крови СДГ и НАДН-Н у пациентов с разными типами ГБ и в группе сравнения

Фермент	Цитохимические параметры	Группа сравнения $n_{детей}$=34 $n_{иссл.}$=107	ГБ I тип $n_{детей}$=19 $n_{иссл.}$=44	ГБ III тип $n_{детей}$=15 $n_{иссл.}$=25	ГБ VI/IX тип $n_{детей}$=19 $n_{иссл.}$=38	Достоверность различий (p)
		Me [ИКР]				
СДГ	**Количество очагов ферментной реакции, гранул/лф**	19,200 [18,267; 20,100]	16,950 [15,900; 18,100]	17,200 [16,800; 19,100]	17,300 [16,000; 19,700]	**p_{1-2}=0,000** **p_{1-3}=0,000** **p_{1-4}=0,000** p_{2-3}=0,179 p_{2-4}=0,215 p_{3-4}=0,944
	Оптическая плотность общая, усл.ед.	0,566 [0,560; 0,571]	0,526 [0,460; 0,555]	0,552 [0,544; 0,567]	0,552 [0,485; 0,565]	**p_{1-2}=0,000** **p_{1-3}=0,001** **p_{1-4}=0,000** **p_{2-3}=0,015** p_{2-4}=0,080 p_{3-4}=0,521
	Оптическая плотность гранул, усл.ед.	0,518 [0,514; 0,522]	0,499 [0,499; 0,519]	0,510 [0,505; 0,520]	0,512 [0,471; 0,520]	**p_{1-2}=0,000** **p_{1-3}=0,003** **p_{1-4}=0,005** **p_{2-3}=0,039** p_{2-4}=0,119 p_{3-4}=0,902
	Оптическая плотность кластеров, усл.ед.	0,586 [0,579; 0,593]	0,618 [0,559; 0,682]	0,585 [0,569; 0,667]	0,587 [0,571; 0,661]	p_{1-2}=0,288 p_{1-3}=0,910 p_{1-4}=0,662 p_{2-3}=0,856 p_{2-4}=0,859 p_{3-4}=0,819
	Площадь очагов ферментной реакции, усл.ед.	9,052 [8,729; 9,569]	7,530 [6,370; 8,318]	9,023 [8,040; 9,944]	8,734 [7,826; 10,668]	**p_{1-2}=0,000** p_{1-3}=0,662 p_{1-4}=0,309 **p_{2-3}=0,000** **p_{2-4}=0,000** p_{3-4}=0,592
	Общий продукт ферментной реакции, усл.ед.	987,068 [931,715; 1043,334]	676,053 [539,300; 816,800]	831,048 [776,867; 1000,616]	888,546 [720,056; 1024,683]	**p_{1-2}=0,000** **p_{1-3}=0,001** **p_{1-4}=0,007** **p_{2-3}=0,000** **p_{2-4}=0,000** p_{3-4}=0,995

Окончание Таблицы 18

Фермент	Цитохимические параметры	Группа сравнения $n_{детей}$=34 $n_{иссл.}$=107	ГБ I тип $n_{детей}$=19 $n_{иссл.}$=44	ГБ III тип $n_{детей}$=15 $n_{иссл.}$=25	ГБ VI/IX тип $n_{детей}$=19 $n_{иссл.}$=38	Достоверность различий (p)
		Me [ИКР]				
НАДН-Д	**Оптическая плотность общая, усл.ед.**	0,552 [0,550; 0,564]	0,540 [0,442; 0,558]	0,550 [0,488; 0,554]	0,547 [0,464; 0,553]	**p_{1-2}=0,000** **p_{1-3}=0,011** **p_{1-4}=0,002** p_{2-3}=0,374 p_{2-4}=0,480 p_{3-4}=0,752
	Оптическая плотность гранул, усл.ед.	0,508 [0,506; 0,516]	0,501 [0,435; 0,515]	0,507 [0,486; 0,509]	0,507 [0,451; 0,515]	**p_{1-2}=0,009** **p_{1-3}=0,020** **p_{1-4}=0,039** p_{2-3}=0,579 p_{2-4}=0,531 p_{3-4}=0,896
	Оптическая плотность кластеров, усл.ед.	0,573 [0,569; 0,589]	0,580 [0,546; 0,674]	0,573 [0,569; 0,628]	0,572 [0,560; 0,655]	p_{1-2}=0,262 p_{1-3}=0,677 p_{1-4}=0,926 p_{2-3}=0,665 p_{2-4}=0,621 p_{3-4}=0,780
	Площадь очагов ферментной реакции, усл.ед.	8,307 [7,918; 8,552]	8,324 [7,031; 10,519]	8,675 [7,713; 9,507]	8,586 [7,135; 9,584]	p_{1-2}=0,874 p_{1-3}=0,164 p_{1-4}=0,423 p_{2-3}=0,545 p_{2-4}=0,920 p_{3-4}=0,687
	Общий продукт ферментной реакции, усл.ед.	762,230 [716,643; 803,434]	689,909 [503,700; 968,890]	801,572 [699,400; 911,586]	697,748 [580,900; 983,255]	p_{1-2}=0,410 p_{1-3}=0,395 p_{1-4}=0,412 p_{2-3}=0,223 p_{2-4}=0,366 p_{3-4}=0,368
СДГ/НАД-Н	–	1,303 [1,197; 1,407]	0,938 [0,730; 1,257]	1,031 [0,973; 1,316]	1,094 [0,974; 1,409]	**p_{1-2}=0,000** **p_{1-3}=0,000** **p_{1-4}=0,009** p_{2-3}=0,072 **p_{2-4}=0,012** p_{3-4}=0,556

Примечание. p_{1-2} – уровень достоверности между группой сравнения и ГБ I типа; p_{1-3} – уровень достоверности между группой сравнения и ГБ III типа; p_{1-4} – уровень достоверности между группой сравнения и ГБ VI/IX типа; p_{2-3} – уровень достоверности между ГБ I и III типов; p_{2-4} – уровень достоверности между ГБ I и VI/IX типов; p_{3-4} – уровень достоверности между ГБ III и VI/IX типов

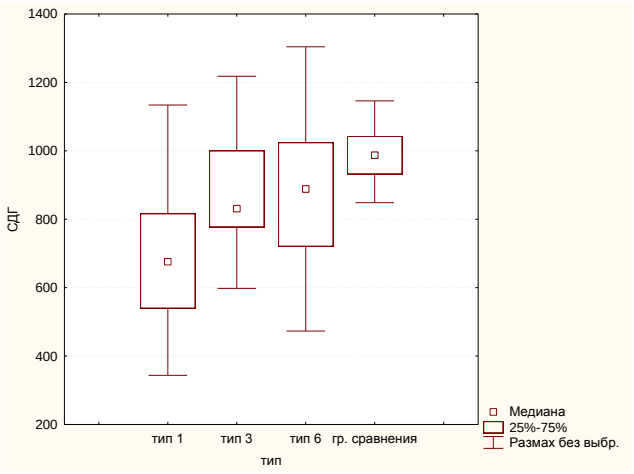


Рисунок 50 – Активность СДГ лимфоцитов у пациентов с ГБ I, III и VI/IX типов и в группе сравнения

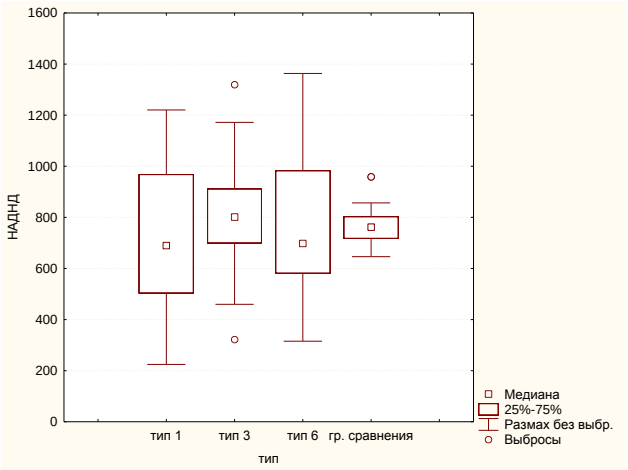


Рисунок 51 – Активность НАДН-Д лимфоцитов у пациентов с ГБ I, III и VI/IX типов и в группе сравнения

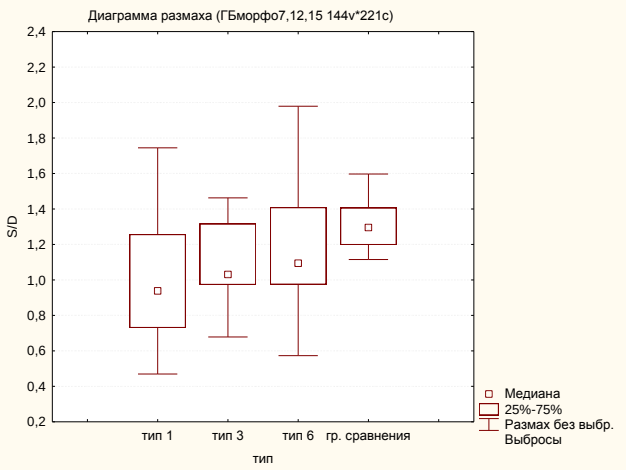


Рисунок 52 – Соотношение СДГ/НАД-Н у пациентов с ГБ I, III и VI/IX типов и в группе сравнения

Также у пациентов с ГБ имело место нарушение соотношения между СДГ и НАДН-Д (Таблица 18, Рисунок 52). Так, если в группе сравнения активность СДГ существенно превышала НАДН-Д, и медиана индекса их соотношения составляла 1,303 [1,197-1,407], то во всей выборке детей с разными типами ГБ наблюдалось достоверное снижение этого индекса (p_{1-2}=0,000, p_{1-3}=0,000, p_{1-4}=0,009, соответственно). Кроме того, выявлено достоверное его снижение при I типе по сравнению с VI/IX типами (p_{2-4}=0,012).

В то же время активность ЛДГ по общему продукту реакции у детей с ГБ не отличалась от таковой в группе сравнения (Таблица 19, Рисунок 53), что, очевидно, связано с большим разбросом данных на фоне различного метаболического состояния пациентов.

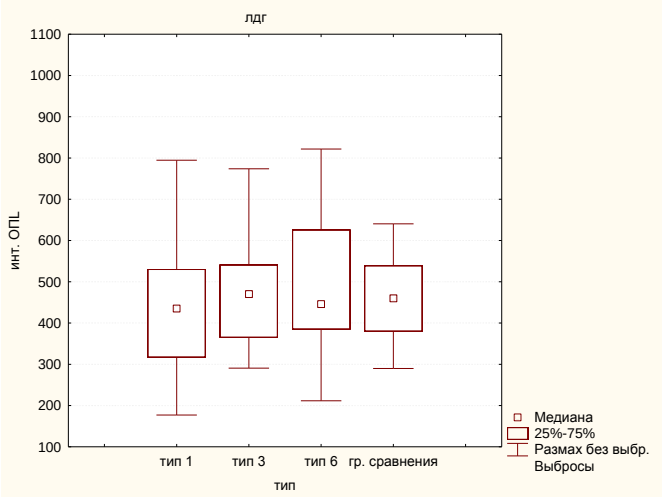


Рисунок 53 – Активность ЛДГ у пациентов с ГБ I, III и VI/IX типов и в группе сравнения

Таблица 19 – Показатели активности ЛДГ у пациентов с разными типами ГБ и в группе сравнения

Фермент	**Цитохимические параметры**	**Группа сравнения $n_{детей}$=34 $n_{иссл.}$=107**	**ГБ I тип $n_{детей}$=19 $n_{иссл.}$=44**	**ГБ III тип $n_{детей}$=15 $n_{иссл.}$=25**	**ГБ VI/IX тип $n_{детей}$=19 $n_{иссл.}$=38**	**Достоверность различий (p)**
		***Me* [ИКР]**				
ЛДГ	**Оптическая плотность общая**	0,547 [0,545; 0,550]	0,415 [0,333; 0,538]	0,543 [0,473; 0,548]	0,534 [0,397; 0,546]	**p_{1-2}=0,000** **p_{1-3}=0,003** **p_{1-4}=0,000** **p_{2-3}=0,002** **p_{2-4}=0,008** p_{3-4}=0,484

Окончание Таблицы 19

Фермент	Цитохимические параметры	Группа сравнения $n_{детей}$=34 $n_{иссл.}$=107	ГБ I тип $n_{детей}$=19 $n_{иссл.}$=44	ГБ III тип $n_{детей}$=15 $n_{иссл.}$=25	ГБ VI/IX тип $n_{детей}$=19 $n_{иссл.}$=38	Достоверность различий (p)
		Me [ИКР]				
ЛДГ	Оптическая плотность гранул	0,504 [0,503; 0,507]	0,399 [0,322; 0,492]	0,501 [0,441; 0,505]	0,495 [0,381; 0,503]	**p_{1-2}=0,000** **p_{1-3}=0,002** **p_{1-4}=0,000** **p_{2-3}=0,000** **p_{2-4}=0,005** p_{3-4}=0,518
	Оптическая плотность кластеров	0,562 [0,558; 0,567]	0,527 [0,441; 0,557]	0,556 [0,523; 0,563]	0,552 [0,531; 0,573]	**p_{1-2}=0,000** **p_{1-3}=0,025** **p_{1-4}=0,042** **p_{2-3}=0,027** **p_{2-4}=0,016** p_{3-4}=0,874
	Площадь очагов ферментной реакции	6,572 [6,215; 6,916]	6,403 [5,330; 7,458]	6,614 [5,799; 7,769]	6,983 [5,407; 8,270]	p_{1-2}=0,496 p_{1-3}=0,838 p_{1-4}=0,261 p_{2-3}=0,583 p_{2-4}=0,231 p_{3-4}=0,430
	Общий продукт ферментной реакции	459,870 [379,945; 539,166]	435,307 [317,000; 530,900]	470,362 [364,773; 540,862]	445,858 [384,892; 625,600]	p_{1-2}=0,126 p_{1-3}=0,912 p_{1-4}=0,559 p_{2-3}=0,244 p_{2-4}=0,070 p_{3-4}=0,777

Примечание. p_{1-2} – уровень достоверности между группой сравнения и ГБ I типа; p_{1-3} – уровень достоверности между группой сравнения и ГБ III типа; p_{1-4} – уровень достоверности между группой сравнения и ГБ VI/IX типа; p_{2-3} – уровень достоверности между ГБ I и III типов; p_{2-4} – уровень достоверности между ГБ I и VI/IX типов; p_{3-4} – уровень достоверности между ГБ III и VI/IX типов

При проведении корреляционного анализа были выявлены взаимосвязи между «традиционными» клинико-лабораторными параметрами, позволяющими оценить тяжесть состояния пациентов с ГБ, и активностью исследованных внутриклеточных ферментов лимфоцитов (Рисунки 54-57).

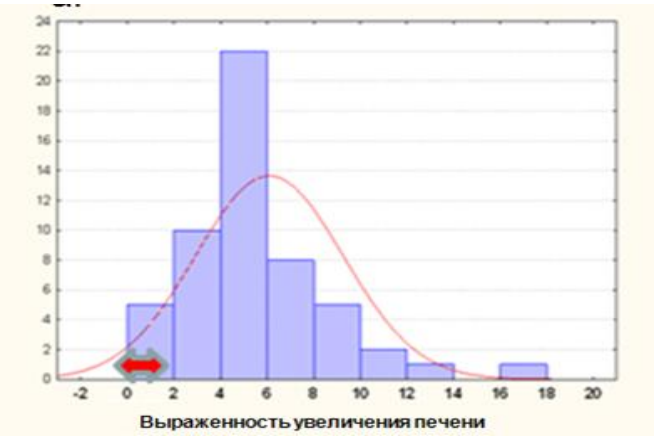


Рисунок 54 – Распределение пациентов с ГБ в зависимости от выраженности гепатомегалии (см). Двухконечной стрелкой показаны референсные значения: от 0 до 2 см

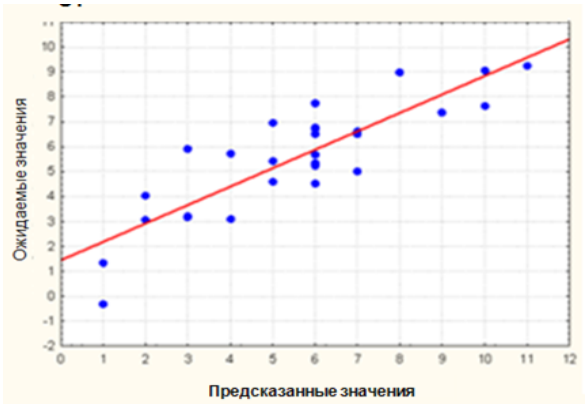


Рисунок 55 – Корреляции между выраженностью гепатомегалии и активностью СДГ, НАДН-Д, ЛДГ лимфоцитов (коэффициент множественной корреляции R=0,861)

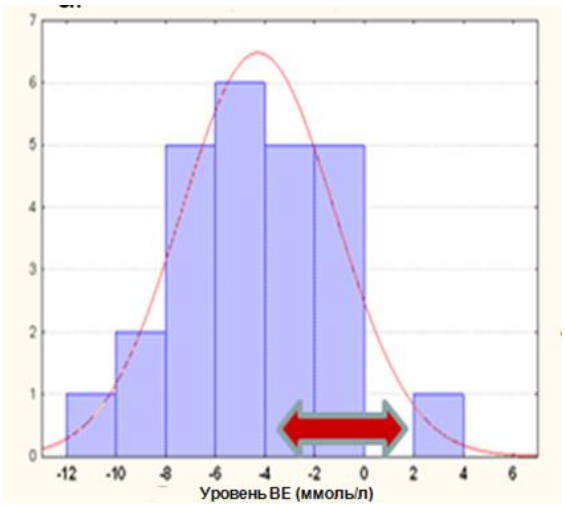


Рисунок 56 – Распределение больных в зависимости от уровня дефицита оснований (BE) в сыворотки крови (ммоль/л). Двухконечной стрелкой показаны референсные значения: от -2 до +2 ммоль/л

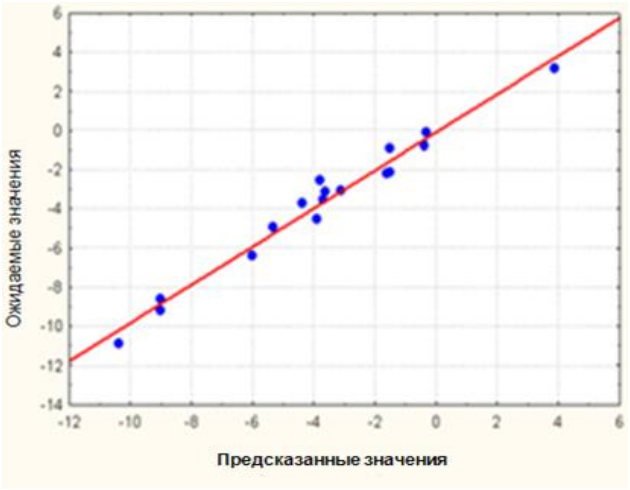


Рисунок 57 – Корреляции между значением BE и активностью СДГ, НАДН-Д, ЛДГ лимфоцитов (коэффициент множественной корреляции R=0,987)

Как видно из представленных данных, были выявлены взаимосвязи между активностью исследованных нами дегидрогеназ лимфоцитов (СДГ, НАДН-Д, ЛДГ) и важнейшими клинико-лабораторными характеристиками течения заболевания, а именно: выраженностью гепатомегалии (коэффициент множественной корреляции R=0,861) и дефицитом буферных оснований в сыворотке крови (коэффициент множественной корреляции R=0,987), что свидетельствует об информативности и объективности цитохимических показателей в оценке тяжести состояния детей с ГБ.

3.12.2. Особенности метаболизма популяций лимфоцитов у детей с гликогеновой болезнью

У 22 детей с ГБ, которым было дополнительно проведено иммуноцитохимическое определение активностей СГД и ГФДГ в популяциях лимфоцитов, выявлено, что популяции Т-лф и NK-клеток характеризуются более высоким уровнем активности СДГ и ГФДГ, чем популяция В-лф (Таблица 20). Активность СДГ в субпопуляциях лимфоцитов у пациентов с ГБ была достоверно ниже таковой в группе сравнения. Активность ГФДГ была достоверно выше во всех исследованных популяциях, чем в группе сравнения, что может свидетельствовать об активации иммунокомпетентных клеток и переключении энергообмена на аэробный гликолиз (эффект Варбурга). В популяциях Th17-лф и активированных хелперах (основных эффекторных клетках) активность СДГ была выше, чем активность ГФДГ, тогда как в популяциях

регуляторных Т-клеток и Th2-лф активности ферментов были приблизительно одинаковыми.

Таблица 20 – Показатели активности ферментов в популяциях лимфоцитов периферической крови

Фермент/ популяция	**ГБ** $n_{детей}$**=22**	**Группа сравнения** $n_{детей}$**=24**	***p***
	***Me* [ИКР]**		
СДГ в Т-лф, dss	137,5 [113,6;163,7]	161,2 [155,4;172,1]	**0,000**
СДГ в В-лф, dss	66,9 [48,1;89,2]	87,2 [75,6;97,7]	**0,000**
СДГ в NK-клетках, dss	152,5 [131,4;175,3]	168,1 [152,7;192,6]	**0,002**
ГФДГ в Т-лф, dss	106,1 [96;129]	63,3 [49,3;79]	**0,000**
ГФДГ в В-лф, dss	83,3 [77;97,5]	46,3 [31,7;52,2]	**0,000**
ГФДГ в NK-клетках, dss	131,7 [98,5;167,3]	70,7 [57,8;89,3]	**0,000**

Примечание. dss – прирост коэффициента бокового светорассеяния

Как видно из приведенных выше данных регистра, у детей с ГБ обнаружены признаки митохондриальной дисфункции, степень выраженности которых зависит от типа заболевания. Митохондриальная дисфункция наиболее выражена у пациентов с ГБ I типа, что соотносится с тяжестью состояния пациентов ввиду особенностей патогенеза болезни. Активность ферментов лимфоцитов у детей с ГБ коррелирует с основными параметрами оценки тяжести состояния, что позволяет использовать данные показатели в качестве дополнительных диагностических критериев.

Таким образом, по данным регистра пациентов с ГБ, нами было выявлено, что наибольшее число детей с ГБ поступало в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России из Центрального и Приволжского федеральных округов, наименьшее из Северо-Западного и Дальневосточного. В основном дети относились к категории городского населения. Общая ориентировочная численность детей с ГБ

на территории РФ составила 1 : 294117, однако имеет место очевидный факт гиподиагностики заболевания.

У подавляющего большинства пациентов с ГБ (71,0%) семьи были полными, отцы в основном (83,7%) были «трудоустроены», в отличие от матерей, среди которых более половины (53,6%) не работали в связи с необходимостью ухода за больным ребенком. Большинство детей (42,3%) с ГБ были рождены от I беременности, доношенными (76,1%), с нормальными массо-ростовыми параметрами, а также показателями шкалы APGAR (90,1%). Чуть меньше чем в половине случаев (45,1%) беременность протекала физиологически, однако у 16,9% женщин имел место неблагоприятный акушерский анамнез, а у 11,3% детей отмечалась отягощенная наследственность. Дебют заболевания в основном происходил на 1-м году жизни, что в большинстве случаев клинически проявлялось увеличением в размерах живота, судорогами, а лабораторно – гипогликемией. У 43,7% пациентов ГБ была выявлена непосредственно в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, в 39,4% отмечалось несоответствие предполагаемого и верифицированно молекулярно-генетическим методом типа ГБ.

По данным физикального осмотра, дети с ГБ имели характерный внешний вид: «кукольное» лицо, увеличенный в размерах живот и выраженную гепатомегалию, а основными лабораторными проявлениям ГБ были: гипогликемия, метаболический лактат-ацидоз, синдром цитолиза, холестаза и гиперлипидемия. При этом были выявлены различия по некоторым лабораторным показателям у детей в зависимости от типа ГБ, а именно: разной степенью выраженности повышений сывороточных концентраций лактата, АЛТ, АСТ, КФК, ЛДГ и триглицеридов.

Установлено, что длительная комплексная терапия оказывает положительный эффект на состояние пациентов с ГБ, что проявляется сокращением гепатомегалии, улучшением лабораторных показателей: нормализацией концентраций глюкозы, холестерина, триглицеридов, ГГТ, ЛДГ и значительным снижением содержания АЛТ, АСТ в сыворотке крови.

Эхографическими изменениями у детей с ГБ являются: значительная гепатомегалия (100,0%) с признаками диффузного паренхиматозного процесса в печени (гиперэхогенность и диффузная эхонеоднородность). При наличии ЦП (8,1%)

визуализировали неровный контур печени, множественные узлы различной эхогенности в паренхиме органа, расширение диаметров стволов воротной и селезеночной вен, фиксировали гемодинамические изменения, характерные для портальной гипертензии. Только при ГБ Ia и Ib подтипов отмечалась нефромегалия (28,4%) с признаками паренхиматозных изменений. Также имели место аномалии формы желчного пузыря, диффузные изменения поджелудочной железы.

Общими особенностями гистопатологической картины печени при ГБ является «растительный» вид печеночной ткани, частое отсутствие признаков воспаления или минимальные ее проявления, наличие дегенеративных изменений в гепатоцитах, а также умеренные признаки фиброза. Цирроз чаще встречается при I (16,7%) и III типе ГБ (38,9%). Дегенеративные изменения гепатоцитов, а также воспалительная активность более выражены при I (66,7%) и VI/IX (30,8%) типе. В динамике возможно как усугубление фибротических изменений, так и отсутствие их прогрессирования. При этом, у детей с ГБ имели место умеренные (21,87%) и тяжелые (78,1%) нарушения функции печени.

У детей с ГБ обнаружены признаки митохондриальной дисфункции, степень выраженности которых зависит от типа заболевания. Митохондриальная дисфункция наиболее выражена у пациентов с ГБ I типа, что соотносится с тяжестью состояния пациентов ввиду особенностей патогенеза болезни. Активность ферментов лимфоцитов у детей с ГБ коррелирует с основными параметрами оценки тяжести состояния, что позволяет использовать данные показатели в качестве дополнительных диагностических критериев.

Таким образом, созданный нами регистр пациентов с ГБ позволил систематизировать, обобщить и проанализировать социальные, эпидемиологические, анамнестические, генеалогические, клинико-лабораторные, инструментальные и морфологические данные детей с этой патологией и осуществить мониторинг их состояния на фоне длительной терапии.

ГЛАВА 4. НОВЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ У ДЕТЕЙ С ГЛИКОГЕНОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ

4.1. Молекулярно-генетическая характеристика обследованных детей с гликогеновой болезнью[4]

Для улучшения качества диагностики ГБ нами была разработана следующая методика. Пациентам осуществляли выделение геномной ДНК с помощью набора реактивов DNeasy Blood & Tissue Kit (Германия) на автоматической станции QIAcube (Германия). Качество и количество выделенной геномной ДНК исследовали при помощи прибора NanoView (Швеция). Геномная ДНК, соответствующая всем необходимым требованиям, была отправлена на молекулярно-генетическую диагностику методом массового параллельного секвенирования, подразумевающим мультиплексную диагностику таргетных областей 20 генов: *GYS1, GYS2, G6PC, SLC37A4, GAA, AGL, GBE1, PYGM, PYGL, PFKM, PHKA2, PHKB, PHKG2, PHKA1, PGAM2, PGM1, LDHA, ALDOA, ENO3* и *GYG1*, мутации в которых приводят к развитию известных форм ГБ. Под таргетными областями подразумевали все промоторные, кодирующие и прилегающие интронные области этих 20 генов. Таргетные области, включающие 54605 п.н., были обогащены со средним покрытием 100X. Длина среднего прочтения одного фрагмента составила 200 п.н. Пробоподготовка и массовое параллельное секвенирование осуществляли на оборудовании Ion S5 (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с протоколами и рекомендациями производителя. Все найденные варианты исследованных генов с частотой встречаемости менее 1,0% по базам Exac и 1000 Genomes, в том числе новые нуклеотидные замены, неописанные в мире ранее, были подвергнуты биоинформационному анализу с использованием программ Alamut Focus и Alamut Visual (Interactive Biosoftware, Франция) на предмет возможной патогенности и валидированы при помощи метода секвенирования по Сэнгеру. Неописанные ранее мутации, патогенность которых была подтверждена

[4] При написании настоящего раздела использованы фрагменты собственного текста, впервые опубликованные ранее в работе: Савостьянов К.В., Сурков А.Н., Намазова-Баранова Л.С., Жанин И.С., Пушков А.А., Басаргина Е.Н., Никитин А.Г., Потапов А.С., Пахомов А.В., Баранов А.А. Клиническое применение массивного параллельного секвенирования в молекулярной диагностике наследственных болезней накопления гликогена среди детского населения России. Российский педиатрический журнал. 2017; 20 (3): 132-139.

биоинформационным путем, подвергали семейному анализу. Для валидации разработанной технологии олигонуклеотиды были подобраны на все кодирующие последовательности генов, входящих в исследуемую панель, заблаговременно.

Поиск нуклеотидных последовательностей генов проводили в биоинформационной базе данных NCBI (National Center for Biotechnological Information, США). Для поиска консервативных участков использовали программу BLAST [417]. Последовательности олигонуклеотидов подбирали с помощью программы Beacon Designer 8.10. Проверку специфичности пар праймеров проводили с помощью программы Primer-BLAST [418]. Для проведения секвенирования по Сэнгеру всю исходную геномную ДНК подвергали амплификации на оборудовании ProFlex™ PCR System, (Thermo Fisher Scientific, США). Продукты амплификации секвенировали при помощи набора реактивов BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с протоколами и рекомендациями производителя на оборудовании ABI 3500X (Thermo Fisher Scientific, США). Получен патент на изобретение № 2621161 от 31.05.2017 г.

Разработанный нами метод массового параллельного секвенирования позволил верифицировать диагноз «ГБ» у 74 пациентов (Таблица 21). Как видно из представленных данных, мальчики преобладали над девочками – 47 (63,5%) против 27 (36,5%). Среди выявленных мутаций чаще всего встречались **патогенные варианты гена *PHKA2***, ответственные за развитие ГБ IXa подтипа. Так, мутации в этом гене обнаружены у 21 пациента (28,4%), из 12 различных вариантов гена *PHKA2* **не описанные ранее в мире** мутациями оказались 6 (50,0%), а именно:

- 3 миссенс мутации: *c.133C>T (p.Arg45Trp),* встретившаяся дважды у неродственных пациентов, *c.755C>T (p.S252F)* и *c.772G>A (p.G258R)*;
- 2 нонсенс мутации: *c.903T>G (p.W301X)* и *c.3277C>T (p.Q1093X)*;
- 1 мутация *c.919-2A>G*, приводящая к нарушению сайта сплайсинга.

В гене *AGL* мутации, ответственные за развитие ГБ III типа, были обнаружены у 20 (27,0%) детей. Среди 15 различных мутаций 8 (53,3%) оказались **не описанными ранее:**

- 4 миссенс мутации: *c.643G>C (p.Asp215His), c.1289T>C (p.Phe430Ser),* выявленная дважды у неродственных пациентов, *c.1667T>C (p.Leu556Pro),* выявленная дважды у неродственных пациентов, и *c.2390A>G (p.Asn797Ser)*;

- 1 нонсенс мутация *c.1218T>A (p.Tyr406X),*
- 2 мутации *c.1900-13T>A* и *c.1735+5G>A*, оказывающие влияние на сплайсинг;
- 1 дупликация, приводящая к сдвигу рамки считывания *c.4089dup, p.Asp1364Argfs*2*.

Мутации гена *SLC37A4*, приводящие к развитию ГБ Ib подтипа, встретились у 15 (20,3%) человек. Среди 15 различных выявленных мутаций 8 (53,3%) **не были описаны** в мире ранее:

- 6 миссенс мутаций: *c.2T>C (p.M1?), c.85A>G (p.K29E), c.148G>A (p.G50R), c.209T>C (p.Leu70Pro), c.898C>A (p.Arg370Ser)* и *c.1016G>T (p.Gly339Val),* встретившаяся у трех больных детей из неродственных семей;
- 1 нонсенс мутация *c.413G>A (p.Trp138X)*;
- 1 инсерция *c.1077_1078insG (p.Asn360Glufs*42).*

У 7 (9,5%) человек были обнаружены 3 различные **мутации гена *G6PC***, ответственные за развитие ГБ Ia подтипа, все они были описаны ранее.

У 5 (6,8%) человек были выявлены 6 разных **вариантов гена *PYGL***, приводящих к ГБ VI типа, среди которых 4 (66,67%) оказались **новыми**:

- 4 миссенс мутации: *c.176C>G (p.Thr59Arg), c.475C>T (p.G159C), c.697G>A (p.G233S)* и *c.841T>A (p.Tyr281Asn).*

У 4 (5,4%) детей удалось обнаружить 5 различных **мутаций гена *PHKG2***, ответственных за развитие ГБ IXc подтипа, 2 (40,0%) из которых оказались **не описанными ранее**:

- 2 миссенс мутации: *c.584C>T (p.A195V)* и *c.658G>A (p.G220R).*

У одного (1,4%) ребенка были выявлены 2 **не описанные ранее мутации гена *GBE1***, ответственные за развитие ГБ IV типа:

- 2 миссенс мутации: *c.427A>G (p.Lys143Glu)* и *c.1583A>G (p.His528Arg).*

Еще у одного ребенка (1,4%) была обнаружена **новая мутация в гене *PHKA1***, приводящая к ГБ IXd подтипа:

- *c.776T>C (p.Leu259Pro).*

Таблица 21 – Мутации, характерные для российской популяции детей с ГБ

№	Пол	Возраст	Ген	Нуклеотидная, аминокислотная замена 1	Нуклеотидная, аминокислотная замена 2
1	ж	14 лет 11 мес	*G6PC*	*c.247C>T, p.Arg83Cys*	*c.883C>T, p.R295C*
2	ж	5 лет 2 мес	*G6PC*	*c.247C>T, p.Arg83Cys*	*c.247C>T, p.Arg83Cys*
3	ж	7 лет 6 мес	*G6PC*	*c.247C>T, p.Arg83Cys*	*c.247C>T, p.Arg83Cys*
4	м	15 лет 11 мес	*G6PC*	*c.247C>T, p.Arg83Cys*	*c.247C>T, p.Arg83Cys*
5	ж	9 лет 9мес	*G6PC*	*c.247C>T, p.Arg83Cys*	*c.247C>T, p.Arg83Cys*
6	ж	4 года	*G6PC*	*c.247C>T, p.Arg83Cys*	*c.247C>T, p.Arg83Cys*
7	м	1 год 3 мес	*G6PC*	*c.229T>C, p.W77R*	*c.229T>C, p.W77R*
8	м	16 лет 10 мес	*SLC37A4*	*c.345dup, p.Leu116Alafs*15*	*c.1042_1043del, p.Leu348Valfs*53*
9	м	6 лет 7 мес	*SLC37A4*	*c.411G>A, p.Trp137X*	***c.413G>A p.Trp138X***
10	м	14 лет	*SLC37A4*	***c.1016G>T, p.Gly339Val***	***c.1016G>T, p.Gly339Val***
11	м	14 лет	*SLC37A4*	***c.1016G>T, p.Gly339Val***	*c.1042_1043del, p.Leu348Valfs*53*
12	м	16 лет 6 мес	*SLC37A4*	*c.817G>A, p.Gly273Ser*	*c.1042_1043del, p.Leu348Valfs*53*
13	ж	14 лет 8 мес	*SLC37A4*	***c.1016G>T, p.Gly339Val***	*c.1042_1043del, p.Leu348Valfs*53*
14	м	9 лет	*SLC37A4*	*c.1042_1043del, p.Leu348Valfs*53*	*c.1099G>A p.Ala367Thr*
15	ж	14 лет 8 мес	*SLC37A4*	*c.1042_1043del, p.Leu348Valfs*53*	*c.1099G>A p.Ala367Thr*
16	м	8 лет 8 мес	*SLC37A4*	*c.345dup, p.Leu116Alafs*15*	***c.1077_1078insG, p.Asn360Glufs*42***
17	м	4 года 3 мес	*SLC37A4*	*c.1042_1043del, p.Leu348Valfs*53*	*c.1015G>T, p.Gly339Cys*
18	ж	5 лет 2 мес	*SLC37A4*	***c.209T>C, p.Leu70Pro***	***c.898C>A, p.Arg370Ser***
19	ж	8 лет 3 мес	*SLC37A4*	*c.1042_1043del, p.Leu348Valfs*53*	*c.1042_1043del, p.Leu348Valfs*53*

Продолжение Таблицы 21

№	Пол	Возраст	Ген	Нуклеотидная, аминокислотная замена 1	Нуклеотидная, аминокислотная замена 2
20	ж	2 года 3 мес	*SLC37A4*	*c.1042_1043del, p.Leu348Valfs*53*	*c.1042_1043del, p.Leu348Valfs*53*
21	м	2 года 1 мес	*SLC37A4*	***c.85A>G, p.K29E***	*c.1042_1043del, p.Leu348Valfs*53*
22	ж	4 года 4 мес	*SLC37A4*	***c.2T>C, p.M1?***	***c.148G>A, p.G50R***
23	м	8 лет 9 мес	*AGL*	*c.3980G>A, p.W1327X*	*c.3980G>A, p.W1327X*
24	м	11 лет 11 мес	*AGL*	***c.643G>C, p.D215H***	*c.1423+1G>A*
25	ж	13 лет	*AGL*	*c.408_411del, p.Cys136Trpfs*21*	*c.4193G>A, p.Trp1398X*
26	ж	4 года	*AGL*	*c.3980G>A, p. W1327X*	***c.1900-13T>A***
27	м	9 лет 7 мес	*AGL*	*c.1423+1G>A*	*c.1423+1G>A*
28	м	7 лет 2 мес	*AGL*	*c.1423+1G>A*	*c.1423+1G>A*
29	м	16 лет 5 мес	*AGL*	***c.1735+5G>A***	*c.4221del, p.Lys1407Asnfs*8*
30	м	9 лет 2 мес	*AGL*	***c.2390A>G, p.Asn797Ser***	***c.2390A>G, p.Asn797Ser***
31	м	5 лет 7 мес	*AGL*	*c.1177C>T, p.Q393X*	*c.3980G>A, p.W1327X*
32	ж	3 года 11 мес	*AGL*	*c.3980G>A, p.W1327X*	*c.1423+1G>A*
33	ж	2 года 5 мес	*AGL*	***c.1218T>A, p.Tyr406X***	*c.3980G>A, p.W1327X*
34	м	15 лет	*AGL*	***c.1289T>C, p.Phe430Ser***	*c.3980G>A, p.W1327X*
35	м	6 лет 1 мес	*AGL*	***c.1667T>C, p.L556P***	***c.4089dup, p.Asp1364Argfs*2***
36	ж	3 года 4 мес	*AGL*	*c.3980G>A, p.W1327X*	*c.3980G>A, p.W1327X*
37	м	3 года 11 мес	*AGL*	*c.3980G>A, p.W1327X*	*c.3216_3217del, p.E1072Dfs*36*
38	м	12 лет 8 мес	*AGL*	***c.1289T>C, p.F430S***	***c.1289T>C, p.F430S***

Продолжение Таблицы 21

№	Пол	Возраст	Ген	Нуклеотидная, аминокислотная замена 1	Нуклеотидная, аминокислотная замена 2
39	ж	2 года 11 мес	*AGL*	***c.1667C>T, p.L556P***	***c.1667C>T, p.L556P***
40	ж	2 года 11 мес	*AGL*	***c.1667C>T, p.L556P***	***c.1667C>T, p.L556P***
41	ж	17 лет	*AGL*	*c.1423+1G>A*	*c.1423+1G>A*
42	ж	8 лет 2 мес	*AGL*	*c.3613C>T, p.Q1205X*	*c.3613C>T, p.Q1205X*
43	ж	5 лет 6 мес	*GBE1*	***c.427A>G, p.K143E***	***c.1583A>G, p.His528Arg***
44	ж	14 лет 6 мес	*PYGL*	***c.841T>A, p.Y281N***	***c.841T>A, p.Y281N***
45	ж	7 лет 3 мес	*PYGL*	*c.1195C>T, p.R399X*	***c.176C>G, p.T59R***
46	ж	17 лет 4 мес	*PYGL*	*c.38A>C, p.Q13P*	*c.38A>C, p.Q13P*
47	ж	10 лет 1 мес	*PYGL*	***c.697G>A, p.G233S***	***c.475C>T, p.G159C***
48	ж	17 лет 11 мес	*PYGL*	*c.38A>C, p.Q13P*	***c.697G>A, p.G233S***
49	м	5 лет 4 мес	*PHKA1*	***c.776T>C, p.L259P***	-
50	м	10 лет 1 мес	*PHKA2*	*c.394C>T, p.H132Y*	-
51	м	7 лет 6 мес	*PHKA2*	*c.884G>A, p.R295H*	-
52	м	12 лет 7 мес	*PHKA2*	*c.884G>A, p.R295H*	-
53	м	16 лет	*PHKA2*	***c.133C>T, p.Arg45Trp***	-
54	м	15 лет 6 мес	*PHKA2*	***c.919-2A>G***	-
55	м	11 лет 7 мес	*PHKA2*	*c.557G>A, p.R186H*	-
56	м	18 лет	*PHKA2*	*c.557G>A, p.R186H*	-
57	м	4 года 7 мес	*PHKA2*	*c.883C>T, p.R295C*	-

Окончание Таблицы 21

№	Пол	Возраст	Ген	Нуклеотидная, аминокислотная замена 1	Нуклеотидная, аминокислотная замена 2
58	м	6 лет 9 мес	*PHKA2*	*c.3614C>T, p.P1205L*	-
59	м	3 года 7 мес	*PHKA2*	*c.557G>A, p.R186H*	-
60	м	3 года 11 мес	*PHKA2*	*c.3614C>T, p.P1205L*	-
61	м	15 лет	*PHKA2*	*c.884G>A, p.R295H*	-
62	м	11 лет	*PHKA2*	***c.133C>T, p.R45W***	-
63	м	7 лет 5 мес	*PHKA2*	***c.772G>A, p.G258R***	-
64	м	2 года 5 мес	*PHKA2*	***c.755C>T, p.S252F***	-
65	м	7 лет	*PHKA2*	*c.883C>T, p.R295C*	-
66	м	2 года 10 мес	*PHKA2*	*c.884G>A, p.R295H*	-
67	м	7 лет 8 мес	*PHKA2*	***c.3277C>T, p.Q1093X***	-
68	м	4 года 8 мес	*PHKA2*	***c.903T>G, p.W301X***	-
69	м	17 лет 5 мес	*PHKA2*	*c.3614C>T, p.P1205L*	-
70	м	5 лет 1 мес	*PHKA2*	*c.3025C>T, p.Q1009X*	-
71	м	4 года 7 мес	*PHKG2*	*c.130C>T, p.R44X*	*c.899G>A, p.W300X*
72	м	3 года 3 мес	*PHKG2*	*c.469G>A, p.E157K*	*c.469G>A, p.E157K*
73	м	17 лет 12 мес	*PHKG2*	***c.584C>T, p.A195V***	***c.584C>T, p.A195V***
74	ж	16 лет 5 мес	*PHKG2*	***c.658G>A, p.G220R***	***c.658G>A, p.G220R***

Примечание. Возраст пациентов указан на момент проведения молекулярно-генетического исследования. Жирным шрифтом выделены неописанные в базе HGMD Professional мутации [522]. Отсутствие второй мутации в генах *PHKA1* и *PHKA2* у мальчиков связано с локализацией этих генов на Х-хромосоме

Как видно из представленных данных, у 33 (44,6%) из 74 детей выявлены **не описанные ранее** мутации. Среди частых мутаций, характерных для российской популяции детей с ГБ, обнаруженных в ходе исследования, можно выделить миссенс мутацию *c.247C>T,* приводящую к замене аминокислотных остатков *p.Arg83Cys* гена *G6PC*, встретившаяся в 11 (78,6%) аллельных вариантах из 14 возможных. В гене *SLC37A4* частая мутация – это делеция двух нуклеотидов *c.1042_1043del*, приводящая к сдвигу рамки считывания *p.Leu348Valfs*53*, обнаруженная в 11 (39,3%) аллельных вариантах из 28 возможных (из двух родных братьев учтен один). В гене *AGL* удалось выявить 2 мутации, характерные для российских детей с ГБ III типа: нонсенс мутация *c.3980G>A,* приводящая к преждевременной терминации трансляции *p.Trp1327X*, найденная в 10 (25,0%) аллельных вариантах из 40 возможных, и мутация *c.1423+1G>A*, оказывающая влияние на сайт сплайсинга, найденная в 6 (15,8%) аллельных вариантах из 38 возможных (из двух родных братьев учтен один). В гене *PHKA2* чаще всех прочих была обнаружена мутация *c.884G>A, p.R295H*, выявленная у 3 (15,0%) неродственных пациентов из 20 неродственных детей с диагнозом ГБ IX типа, установленным в ходе исследования (из двух родных братьев учтен один). Остальные мутации встречались с частотой, не превышающей 10,0%.

Таблица 22 – Чувствительность и специфичность массивного параллельного секвенирования при ГБ, вычисленные при помощи сравнительного анализа выявленных вариантов генома

№	Массивное параллельное секвенирование						Секвенирование по Сэнгеру
	Истинно положительный	*Ложно-отрицательный*	*Истинно отрицательный*	*Ложно-положительный*	*Чувствительность, %*	*Специфичность, %*	*Положительный*
1	38	0	54567	0	100,0	100,0	38
2	39	0	54566	0	100,0	100,0	39

Примечание. 54605 п.н. – суммарное количество нуклеотидов, включенное в анализ данных. Истинно отрицательные варианты – варианты генома, совпадающие с эталонной последовательностью нуклеотидов. Истинно положительные варианты – варианты генома, отличающиеся от референсной последовательности нуклеотидов

Секвенирование по Сэнгеру подтвердило чувствительность 100,0% и специфичность 100,0% технологии массивного параллельного секвенирования для поиска однонуклеотидных замен в кодирующих и прилегающих интронных областях, а также для поиска небольших делеций и дупликаций генов, мутации в которых приводят к развитию ГБ (Таблица 22).

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует успешное применение технологии массивного параллельного секвенирования в диагностическом тестировании группы клинически и генетически разнородных заболеваний, объединенных дефектами в механизмах образования и распада гликогена в печени, мышцах и других тканях. Разработанная методика позволяет осуществлять раннее выявление ГБ у детей, что имеет решающее значение для быстрого установления корректного диагноза, своевременного назначения адекватного лечения, профилактики осложнений, а также увеличения продолжительности и КЖ пациентов. Высокий процент не описанных ранее мутаций может свидетельствовать о высокой гетерогенности и слабой изученности генетических причин развития ГБ у жителей, населяющих территорию современной России. Получен патент № 2621161 от 31.05.2017 г.

4.2. Оценка состояния костной ткани у детей с гликогеновой болезнью

4.2.1. Оценка костного возраста у детей с гликогеновой болезнью

Ниже представлены данные о костном возрасте пациентов с ГБ, рассчитанного по данным рентгенографии костей кистей (Таблица 23).

Таблица 23 – Характеристика костного возраста у детей с ГБ (*n*=61)

Костный возраст	Количество детей	%
Норма	9	14,8
Отставание	46	75,4
Опережение	6	9,8

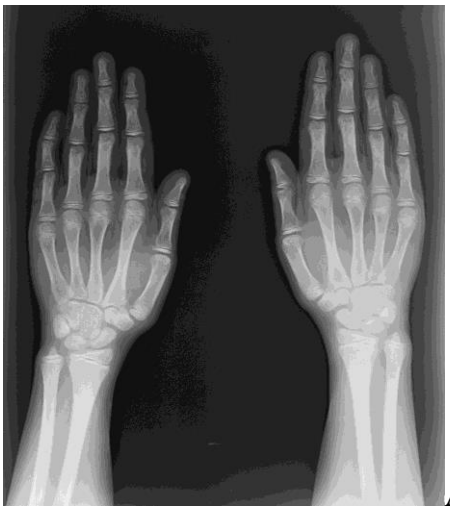
Как видно из представленных данных, у подавляющего числа детей с ГБ (*n*=46; 75,4%) отмечалось отставание костного возраста от паспортного от 3 мес до 5 лет 4 мес, медиана составила –1 год 5 мес [–2 года 3 мес; –1 год 0 мес].

Данные о распределении детей с отставанием костного возраста в зависимости от типа ГБ представлены ниже в Таблице 24.

Таблица 24 – Распределение детей с отставанием костного возраста в зависимости от типа ГБ (*n*=61)

Тип	Общее количество детей	Количество детей с отставанием костного возраста	%
Ia	9	4	66,7
Ib	13	10	76,9
III	15	14	93,3
VI	5	5	100,0
IX	22	13	59,7

Таким образом, отставание костного возраста наиболее часто встречалось у детей с ГБ VI, III и Ib типов (Рисунки 58 А, Б; 59 А, Б), реже всего – при ГБ Ia и IX типов.



А



Б

Рисунок 58 А, Б – Рентгенограммы костей кистей в прямой проекции (оценка костного возраста): А – у пациентки с ГБ Ib подтипа 14 лет 7 мес определяются

гороховидные кости, что по костному возрасту соответствует примерно 10 годам 6 мес, костные структуры не деформированы, прозрачность костных структур не изменена; Б – у здоровой девочки 14 лет 7 мес визуализируются сесамовидные кости в I пястно-фаланговом суставе, определяется синостозирование эпифизов в I пястной кости, в концевых, средних и частично в основных фалангах и пястных костях, прозрачность костных структур не изменена, костные структуры не деформированы



А



Б

Рисунок 59 А, Б. Рентгенограммы костей кистей в прямой проекции (оценка костного возраста): А – у пациента с ГБ Ib подтипа 16 лет 8 мес: определяются гороховидные кости, что по костному возрасту соответствует примерно 13 годам, костные структуры не деформированы, прозрачность костных структур несколько повышена; Б – у здорового мальчика 16 лет 8 мес: определяются сесамовидные кости в I пястно-фаланговом суставе, визуализируется полное синостозирование эпифизов фаланг пальцев, пястных костей, но нет синостозирования дистальных эпифизов локтевой и лучевой кости, что по костному возрасту соответствует 16 годам 6 мес – 17 годам, костные структуры не деформированы, прозрачность костных структур не изменена

4.2.2. Минеральная плотность костной ткани у детей с гликогеновой болезнью

Показатели МПКТ поясничного отдела позвоночника с учетом костного возраста представлены в Таблице 25.

Таблица 25 – Показатели МПКТ поясничного отдела позвоночника у детей с ГБ (*n*=33)

Показатели МПКТ	Z-score	Количество детей	%
Z-score > –1 (норма)	–0,40 –0,56; +0,30 –0,90 - +1,30	13	39,4
Z-score –2,5 < –1 (остеопения)	–1,30 –1,60; –1,10 –2,00 - –1,00	15	45,5
Z-score < –2,5 (остеопороз)	–2,70 –3,15; –2,50 –3,60 - –2,50	5	15,1

Примечание. На первой строке ячейки представлена медиана, на второй ИКР, на третьей – минимальное–максимальное значения

Таблица 26 – Распределение детей с разными типами ГБ в зависимости от выраженности изменений МПКТ

МПКТ	Тип ГБ				
	Ia	Ib	III	VI	IX
Норма	2	3	5	0	3
Остеопения	1	2	4	3	5
Остеопороз	1	0	2	0	2

Таким образом, у 13 (39,4%) детей МПКТ была нормальной, 15 (45,5%) пациентов находились в группе риска по развитию остеопороза и только 5 (15,1%) имели остеопороз. Наиболее часто снижение МПКТ отмечалось при III и IX типах ГБ (Таблица 26).

4.2.3. Биомаркеры костного ремоделирования у детей с гликогеновой болезнью

Результаты исследования концентраций биомаркеров костного ремоделирования у детей с ГБ с указанием медианы, ИКР, минимальных и максимальных значений представлены в Таблице 27.

Таблица 27 – Сывороточные концентрации биомаркеров костного ремоделирования у детей с ГБ (*n*=49)

Показатель	**Значение**
Остеокальцин, нг/мл	53,94 40,53; 82,58 19,13-150,70
Витамин D 25-OH, нг/мл	18,10 10,60; 24,50 3,00-52,68
β-CrossLaps, нг/мл	0,98 0,66; 1,42 0,26-3,39
P1NP, нг/мл	376,20 275,20; 451,00 89,40-1154,00

Примечание. В 1-й строке указана медиана, во 2-й – ИКР, в 3-й – минимальное и максимальное значения

Концентрация остеокальцина в сыворотке крови была снижена у 21 (42,9%) ребенка в среднем в 1,3 раза, максимально – в 3 раза. У остальных 28 (57,1%) его содержание находилось в пределах нормальных значений (Рисунок 60).

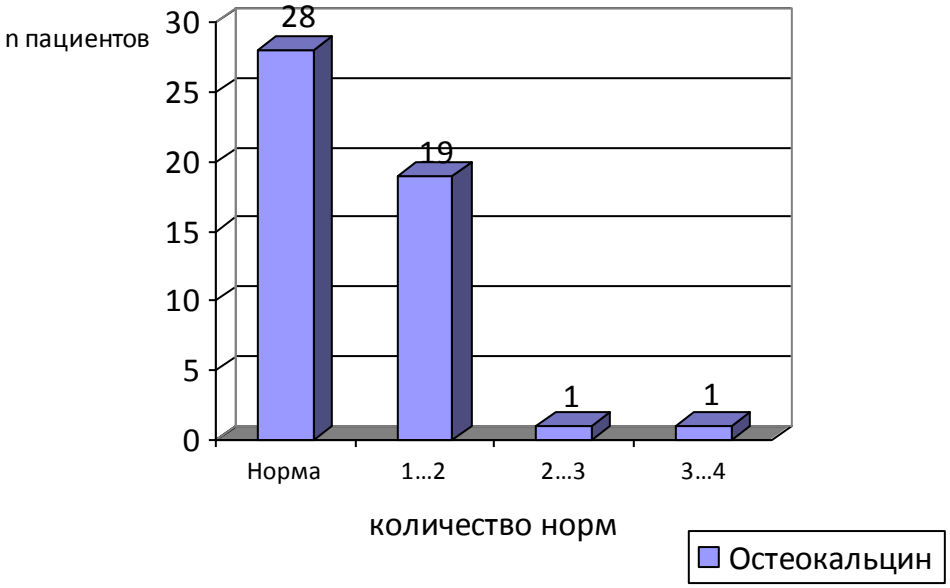


Рисунок 60 – Выраженность снижения концентрации остеокальцина в сыворотке крови у детей с ГБ

Содержание витамина D 25-OH было снижено у 40 (81,6%) пациентов, в среднем в 1,8 раз, максимально – в 10 раз. Только у 9 (18,4%) детей этот показатель был нормальным (Рисунок 61).



Рисунок 61 – Выраженность снижения концентрации витамина D 25-OH в сыворотке крови у детей с ГБ

Концентрация β-CrossLaps была повышена у 39 (79,6%) детей и достигала в среднем 1,6 норм, максимально – 5,8 норм (Рисунок 62). Содержание этого маркера было нормальным лишь у 10 (20,4%) больных.



Рисунок 62 – Выраженность повышения концентрации β-CrossLaps в сыворотке крови у детей с ГБ

Концентрация P1NP была повышенной у всех 49 (100,0%) пациентов и в среднем достигала 3,6 норм, максимально – 12 норм (Рисунок 63).

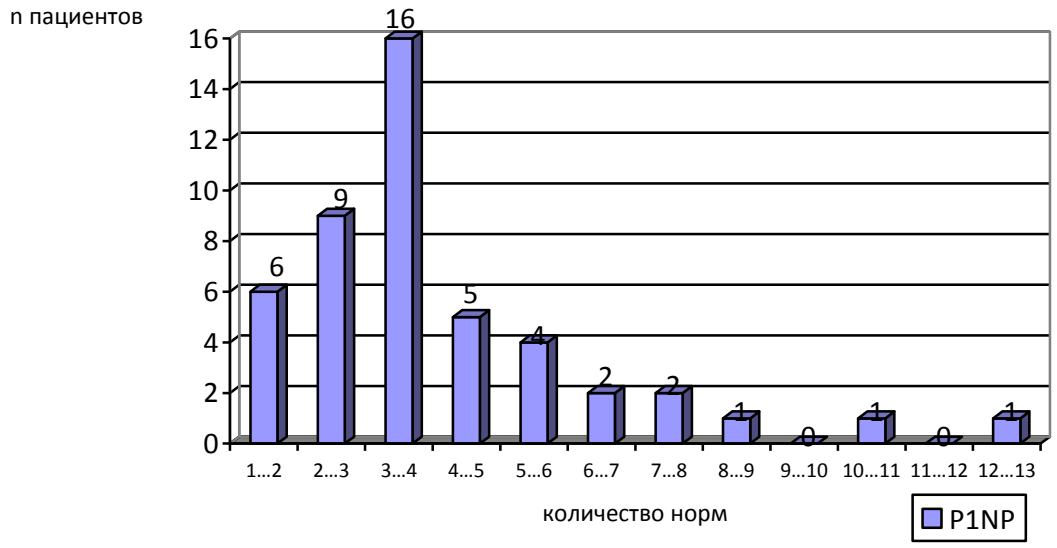


Рисунок 63 – Выраженность повышения концентрации P1NP в сыворотке крови у детей с ГБ

Отставание костного возраста в диапазоне от 3 мес до 7 лет 10 мес отмечалось у 24 (61,5%) из 39 детей, которым была проведена рентгенография костей кистей. Повышение прозрачности костной ткани выявлено у 12 (30,8%) из 39 детей.

У 6 (22,2%) из 27 пациентов, которым была выполнена ДЭРА, значения Z-score (после пересчета на костный возраст) были ниже –2,0, что свидетельствовало об остеопорозе. У 7 (25,9%) детей показатели Z-score находились в пределах от –2,0 до –1,0, что характеризовало снижение МПКТ. У 12 (44,4%) детей Z-score колебался от –1,0 до 0, у 2 (7,4%) пациентов был выше 0.

Согласно критерию Краскела-Уоллиса были выявлены достоверные различия концентраций β-CrossLaps (p=0,011) и P1NP (p=0,007), а также значений Z-score (p=0,043) между детьми с разными типами ГБ. При проведении попарных сравнений по критерию Манна-Уитни установлены достоверные различия указанных показателей у пациентов с разными типами ГБ (Таблица 28).

Таблица 28 – Сывороточные концентрации β-CrossLaps и P1NP и показатель Z-score по данным ДЭРА у детей с разными типами ГБ (*n*=49)

Показатель	**Тип ГБ**				
	Ia *n*=9	Ib *n*=7	III *n*=8	VI *n*=6	IX *n*=19
β-CrossLaps, нг/мл	0,89 [0,42; 1,17] 0,26-2,35	0,47 [0,33; 0,73] 0,31-0,87	1,10 [0,95; 1,43] 0,74-2,14	1,16 [0,69; 1,94] 0,60-2,14	1,24 [0,67; 1,57] 0,37-3,29
	p_{1-2}=0,126, $\boldsymbol{p_{1-3}}$**=0,043**, p_{1-4}=0,189, p_{1-5}=0,074, $\boldsymbol{p_{2-3}}$**=0,003**, $\boldsymbol{p_{2-4}}$**=0,033**, $\boldsymbol{p_{2-5}}$**=0,004**, p_{3-4}=0,789, p_{3-5}=0,815, p_{4-5}=0,887				
P1NP, нг/мл	273,50 [201,45; 394,10] 89,04-607,50	176,55 [126,33; 323,08] 121,60-418,40	428,00 [377,23; 547,15] 373,70-672,40	352,15 [208,93; 412,95] 169,20-425,20	407,60 [311,00; 459,93] 174,10-1154,00
	p_{1-2}=0,239, $\boldsymbol{p_{1-3}}$**=0,016**, p_{1-4}=0,643, $\boldsymbol{p_{1-5}}$**=0,037**, $\boldsymbol{p_{2-3}}$**=0,010**, p_{2-4}=0,136, $\boldsymbol{p_{2-5}}$**=0,007**, p_{3-4}=0,089, p_{3-5}=0,325, p_{4-5}=0,227				
Z-score	–1,95 [–2,25; –0,40] –2,40- –0,40	–1,70 [–2,10; –1,50] –2,20- –1,40	–1,3 [–1,80; –1,20] –2,10- –1,10	–0,70 [–0,90; –0,40] –0,92- –0,30	–0,70 [–1,30; +0,18] –2,00- +0,80
	p_{1-2}=0,695, p_{1-3}=0,518, p_{1-4}=0,193, p_{1-5}=0,069, p_{2-3}=0,301, $\boldsymbol{p_{2-4}}$**=0,049**, $\boldsymbol{p_{2-5}}$**=0,041**, $\boldsymbol{p_{3-4}}$**=0,016**, $\boldsymbol{p_{3-5}}$**=0,037**, p_{4-5}=0,838				

Примечание. p_{1-2} – достоверность различий между ГБ Ia и Ib подтипов; p_{1-3} – достоверность различий между ГБ Ia и III типов; p_{1-4} – достоверность различий между ГБ Ia и VI типов; p_{1-5} – достоверность различий между ГБ Ia и IX типов; p_{2-3} – достоверность различий между Ib и III типов; p_{2-4} – достоверность различий между ГБ Ib и VI типов; p_{2-5} – достоверность различий между ГБ Ib и IX типов; p_{3-4} – достоверность различий между ГБ III и VI типов; p_{4-5} – достоверность различий между ГБ VI и IX типов

Таким образом, как следует из представленных данных, наименьшая концентрация β-CrossLaps в сыворотке крови зафиксирована у пациентов с ГБ Ib подтипа по сравнению пациентами с III, VI и IX типами (p_{2-3}=0,003, p_{2-4}=0,033, p_{2-5}=0,004, соответственно). Кроме того, содержание этого маркера было значимо ниже при Ia подтипе в сравнении с типом III (p_{1-3}=0,043).

Сходные изменения были выявлены и для P1NP, содержание которого было значимо ниже при Ia и Ib подтипах заболевания в сравнении с типами III и IX (p_{1-3}=0,016, p_{1-5}=0,037, p_{2-3}=0,010, p_{2-5}=0,007, соответственно).

По всей видимости, на основании полученных результатов можно констатировать факт низкой интенсивности процессов костного ремоделирования у детей с наиболее тяжелым с точки зрения метаболической декомпенсации – I типом ГБ и, напротив, их высокой интенсивности при более легких – III, VI и IX типах заболевания. Об этом также могут свидетельствовать и результаты ДЭРА – МПКТ при ГБ Ib подтипа была достоверно ниже таковой при типах VI и IX (p_{2-4}=0,049, p_{2-5}=0,041, соответственно).

Наши предположения дополнительно подтверждаются наличием разнообразных взаимосвязей указанных биомаркеров с показателями костного возраста и МПКТ.

Так, тип ГБ прямо коррелировал с концентрациями β-CrossLaps (r_s=0,349, p=0,014) и P1NP (r_s=0,345, p=0,015) в сыворотке крови, а также с показателем Z-score (r_s=0,542, p=0,004), по данным ДЭРА, характеризуя различную интенсивность костного ремоделирования при разных типах заболевания. Концентрация остеокальцина прямо коррелировала с календарным (r_s=0,301, p=0,035) и костным возрастом (r_s=0,406, p=0,010), концентрациями β-CrossLaps (r_s=0,696, p=0,000) и P1NP (r_s=0,599, p=0,000), отрицательно – с прозрачностью костной ткани (r_s=0,587, p=0,000). Витамин D 25-OH имел отрицательную взаимосвязь с содержанием β-CrossLaps (r_s= –0,329, p=0,022). В свою очередь, β-CrossLaps прямо коррелировал с концентрацией P1NP (r_s= 0,720, p=0,000), но отрицательно с прозрачностью костной ткани (r_s= –0,499, p=0,000), так же, как и P1NP (r_s= –0,350, p=0,029).

В этой связи закономерны и другие корреляции, подтверждающие правомочность предложенной нами гипотезы: паспортный возраст тесно взаимосвязан с костным (r_s=0,937, p=0,000) и показателем BMD (r_s=0,676, p=0,000),

который в свою очередь прямо коррелирует с Z-score (r_s=0,423, *p*=0,028). При этом, прозрачность костной ткани отрицательно связана со значениями костного (r_s= –0,501, *p*=0,001) и паспортного (r_s= –0,407, *p*=0,010) возрастов.

Таким образом, у детей с ГБ активно протекают процессы костного ремоделирования, однако отмечается преобладание резорбции, поэтому 75,4% пациентов имеют отставание костного возраста от паспортного, а 45,5% – снижение МПКТ, в связи с чем они находятся в группе риска по развитию остеопороза.

4.3. Биомаркеры апоптоза у детей с гликогеновой болезнью[5]

Анализ полученных результатов показал, что концентрации цитохрома С, sFas-R/APO1, sFAS-L, аннексина V были повышены во всех 78 (100,0%) пробах, TNF-α – в 72 (92,3%), каспазы-8 – в 56 (71,8%), каспазы-9 – в 27 (34,6%) пробах (Таблица 29, Рисунок 64).

Таблица 29 – Сывороточные концентрации маркеров апоптоза у пациентов вне зависимости от типа ГБ

Параметр	Цитохром С	sAPO-1/FAS рецептор	sFas-L	Аннексин V	TNF-α	Каспаза-8	Каспаза-9
Медиана	0,760	0,204	0,216	1,085	8,77	1,440	5,765
25-й процентиль	0,495	0,149	0,168	0,893	4,85	0,579	2,038
75-й процентиль	1,578	0,276	0,290	1,410	18,60	1,750	15,675
Минимум	0,310	0,032	0,112	0,743	0,93	0,247	0,912
Максимум	2,661	0,514	2,061	2,551	27,51	2,218	117,603

[5] При написании настоящего раздела использованы фрагменты собственного текста, впервые опубликованные ранее в работе: Сурков А.Н., Намазова-Баранова Л.С., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г. Биомаркеры апоптоза при гликогеновой болезни у детей. Российский педиатрический журнал. 2017; 20 (2): 74-79.

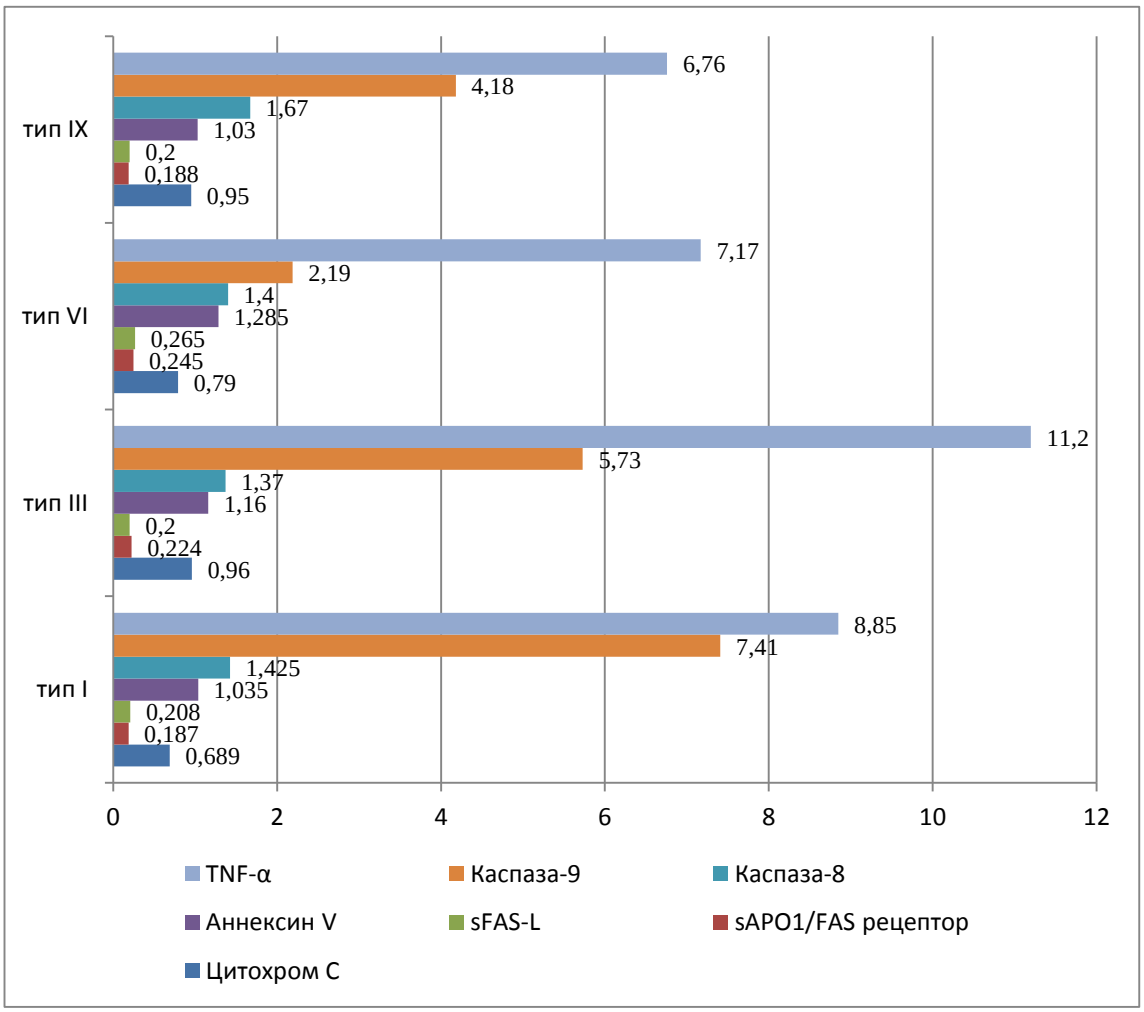


Рисунок 64 – Медианы сывороточных концентраций маркеров апоптоза у пациентов при разных типах ГБ

Сывороточная концентрация цитохрома С у детей с ГБ I типа составила 0,689 [0,475; 1,543] нг/мл, с ГБ III типа – 0,960 [0,514; 1,680] нг/мл, с ГБ VI типа – 0,790 [0,573; 0,918] нг/мл, с ГБ IX типа – 0,950 [0,470; 1,940].

Содержание sAPO-1/FAS рецептора в сыворотке крови при ГБ I типа было 0,186 [0,138; 0,262] нг/мл; при ГБ III типа - 0,224 [0,156; 0,330] нг/мл, при ГБ VI типа – 0,245 [0,196; 0,303] нг/мл, при ГБ IX типа – 0,188 [0,182; 0,240] нг/мл.

Концентрация sFAS-L у детей с ГБ I типа составила 0,208 [0,150; 0,286] нг/мл, с ГБ III типа – 0,200 [0,170; 0,310] нг/мл, с ГБ VI типа – 0,265 [0,211; 0,319] нг/мл, с ГБ IX типа – 0,200 [0,193; 0,290] нг/мл.

Содержание аннексина V в сыворотке крови при ГБ I было 1,035 [0,838; 1,380] нг/мл, при ГБ III типа – 1,160 [0,900; 1,600], при ГБ VI типа – 1,285 [1,043; 1,548] нг/мл, при ГБ IX типа – 1,030 [0,990; 1,310] нг/мл.

Сывороточная концентрация TNF-α при ГБ I была 8,85 [5,01; 19,2] пг/мл, при ГБ III типа – 11,2 [6,76; 21,66], при ГБ VI типа – 7,17 [4,69; 13,675] пг/мл, при ГБ IX типа – 6,76 [3,76; 8,84] пг/мл.

Концентрация каспазы-8 в сыворотке крови при ГБ I была 1,425 [0,564; 1,803] нг/мл, при ГБ III типа – 1,37 [0,26; 1,83], при ГБ VI типа – 1,4 [1,295; 1,795] нг/мл, при ГБ IX типа – 1,67 [1,28; 1,82] нг/мл.

Содержание каспазы-9 в сыворотке крови при ГБ I составило 7,41 [0,91; 117,6] нг/мл, при ГБ III типа – 5,73 [2,8; 12,94], при ГБ VI типа – 2,19 [1,498; 19,155] нг/мл, при ГБ IX типа – 4,18 [1,54; 16,4] нг/мл.

Согласно критерию Краскела-Уоллиса, достоверных различий в концентрациях исследуемых маркеров между I, III, VI и IX типами ГБ выявлено не было (p=0,615, p=0,273, p=0,370, p=0,325, p=0,534, p=0,688, p=0,309, соответственно). Однако, как видно из Рисунка 64 «профили» изменений концентраций биомаркеров апоптоза были идентичны при всех типах ГБ.

Повышение концентрации каспазы-8 с 1,22 до 2,21 нг/мл в сыворотке крови было зафиксировано в 56 пробах (28 – при ГБ I типа, 11 – при ГБ III типа, 8 – при ГБ VI типа, 9 – при ГБ IX типа), медиана составила 1,675 [1,39; 1,81] нг/мл.

Концентрация каспазы-9 была повышена в 27 пробах (в 14 случаях при ГБ I типа и по 4 случая при ГБ III, VI и IX типов, соответственно) и колебалась от 11,8 до 117,6 нг/мл, медиана составляла 28,02 [15,4; 67,6] нг/мл.

Одновременное повышение сывороточных концентраций каспазы-8 и каспазы-9 отмечалось в 17 (21,8%) пробах (9 – при ГБ I типа, 3 – при ГБ III типа, 2 – при ГБ VI типа, 3 – при ГБ IX типа), причем медиана концентрации каспазы-9 была достоверно выше у этих пациентов по сравнению с остальными (n=61): 23,6 [14,8; 85,1] против 4,1 [1,775; 8,27] нг/мл, p=0,000. Значимых различий концентраций каспазы-8 получено не было: 1,5 [1,36; 1,7] против 1,39 [0,44; 1,8] нг/мл, p=0,547.

При проведении корреляционного анализа были выявлены взаимосвязи исследуемых маркеров апоптоза друг с другом (Таблица 30).

Таблица 30 – Взаимосвязи (r_s) биомаркеров апоптоза у детей с ГБ

Показатель	Цитохром С	sAPO-1/FAS рецептор	sFas-L	Аннексин V	Каспаза-8	Каспаза-9
Цитохром С	-	0,609 *p*=0,000	0,654 *p*=0,000	0,644 *p*=0,000	-	-
sAPO-1/FAS рецептор	0,609 *p*=0,000	-	0,897 *p*=0,000	0,938 *p*=0,000	-	-
sFas-L	0,654 *p*=0,000	0,897 *p*=0,000	-	0,952 *p*=0,000	-	-
Аннексин V	0,644 *p*=0,000	0,938 *p*=0,000	0,952 *p*=0,000	-	-	-
Каспаза-8	-0,741 *p*=0,000	-0,677 *p*=0,000	-0,702 *p*=0,000	-0,726 *p*=0,000	-	-
Каспаза-9	0,382 *p*=0,001	0,336 *p*=0,003	0,365 *p*=0,001	0,388 *p*=0,000	-0,535 *p*=0,000	-
TNF-α	0,435 *p*=0,000	0,454 *p*=0,000	0,500 *p*=0,000	0,511 *p*=0,000	-0,596 *p*=0,000	0,320 *p*=0,004

Таким образом, можно полагать, что при ГБ у детей происходит активация как рецептор-зависимого (sAPO-1/FAS рецептор, sFAS-L, TNF-α), так и митохондриального (цитохром С, аннексин V) путей апоптоза. Отсутствие значимых различий между средними сывороточными концентрациями маркеров апоптоза при различных типах ГБ, вероятно, объясняется тем, что основные звенья патогенеза всех печеночных форм ГБ идентичны. В то же время частота случаев повышения концентраций каспазы-8 и каспазы-9 была выше при ГБ I типа, чем при других типах ГБ: 50,0 и 52,0%, соответственно. При этом превалировали пациенты с подтипом Ib: 16 из 19 детей (84,2%). В связи с этим ГБ следует рассматривать как форму патологии, связанную с усилением апоптоза, который способствует прогрессированию структурных изменений печени.

4.4. Прямые биомаркеры фиброзирования печени у детей с гликогеновой болезнью

Анализ полученных результатов показал, что у подавляющего числа пациентов с ГБ сывороточные концентрации биомаркеров фиброзирования были повышены: ГК и ММП-2 – в 60 (87,0%), ММП-3 – в 56 (81,2%), ММП-8 – в 58

(84,1%), ММП-9 и ТИМП-1 – в 61 (88,4%) случаях.

Полученные значения концентраций биомаркеров фиброзирования у пациентов с ГБ (вне зависимости от типа заболевания) и детей контрольной группы, а также различия между ними приведены в Таблице 31.

Таблица 31 – Сывороточные концентрации биомаркеров фиброзирования у детей контрольной группы и у пациентов с ГБ (вне зависимости от типа заболевания)

Показатель	**Группы**		***p*** **(М-У)**
	Контрольная $n_{детей/иссл.}$**=11**	**Дети с ГБ** $n_{иссл.}$**=69** $n_{детей}$**=46**	
ГК, нг/мл	6,02 4,42; 10,30 3,27-11,49	22,42 14,77; 34,95 6,96-149,00	**0,000**
ММП-2, нг/мл	9,75 9,06; 10,63 8,47-10,92	13,33 12,14; 15,16 9,76-31,75	**0,000**
ММП-3, нг/мл	0,92 0,60; 1,40 0,27-1,64	4,04 2,47; 5,66 0,94-29,79	**0,000**
ММП-8, нг/мл	0,09 0,04; 0,19 0,02-0,28	0,46 0,34; 0,81 0,09-5,71	**0,000**
ММП-9, нг/мл	3,90 3,68; 4,26 3,40-4,36	5,68 4,90; 7,12 3,90-18,57	**0,000**
ТИМП-1, пг/мл	183,60 149,30; 301,70 28,05-312,80	486,40 379,60; 647,75 192,20-1301,00	**0,000**

Примечание. В 1-й строке указана медиана, во 2-й – ИКР, в 3-й – минимальное и максимальное значения, *p* (М-У) – оценка достоверности различий по методу Манна-Уитни

Как видно из представленных данных, при оценке достоверности различий с помощью критерия Манна-Уитни установлено, что концентрации ГК, ММП-2, -3, -8 и -9, ТИМП-1 у пациентов, страдающих ГБ (независимо от типа заболевания), были достоверно выше, чем у детей контрольной группы (p=0,000 для всех показателей), что свидетельствует об активном течении процессов фиброзирования

печени при ГБ.

Напротив, при анализе сывороточных концентраций исследуемых биомаркеров между разными типами ГБ (Таблица 32) различий в их концентрациях выявлено не было, что может свидетельствовать о единых механизмах фиброзирования при всех печеночных формах ГБ.

Таблица 32 – Сывороточные концентрации биомаркеров фиброзирования у детей с разными типами ГБ

Показатель	**Группы**				***p*** **(К-У)**
	ГБ I типа $n_{иссл.}$**=32** $n_{детей}$**=19**	**ГБ III типа** $n_{иссл.}$**=18** $n_{детей}$**=13**	**ГБ VI типа** $n_{иссл.}$**= 9** $n_{детей}$**=6**	**ГБ IX типа** $n_{иссл.}$**=10** $n_{детей}$**=8**	
ГК, нг/мл	22,15 14,84; 25,97 6,96-106,40	28,74 15,94; 37,27 7,15-149,00	29,15 14,70; 96,21 11,30-99,25	23,63 9,09; 46,95 7,75-128,4	0,576
ММП-2, нг/мл	13,45 12,52; 14,81 9,76-19,80	13,72 12,!3; 15,82 11,70-31,75	14,90 12,12; 16,78 10,88-17,30	12,37 10,36; 14,92 9,81-19,51	0,612
ММП-3, нг/мл	3,39 2,!3; 5,38 0,94-13,96	4,05 2,22; 6,39 1,20-21,68	5,38 2,44; 26,06 2,39-29,79	4,40 3,33; 7,64 1,71-29,47	0,365
ММП-8, нг/мл	0,46 0,36; 0,71 0,09-2,26	0,47 0,34; 1,28 0,32-2,87	0,45 0,13; 2,90 0,12-5,71	0,53 0,30; 1,27 0,11-2,87	0,807
ММП-9, нг/мл	5,71 4,94; 7,01 3,90-11,58	5,37 4,35; 6,68 3,92-18,57	8,07 5,07; 9,43 4,45-10,79	6,03 4,70; 7,76 4,34-16,46	0,444
ТИМП-1, пг/мл	499,20 381,20; 627,60 192,20-888,20	435,20 370,15; 610,15 214,70-1301,00	525,30 385,80; 1126,00 267,70-1203,00	514,25 344,78; 669,78 266,40-703,60	0,735

Примечание. В 1-й строке указана медиана, во 2-й – ИКР, в 3-й – минимальное и максимальное значения, *p* (К-У) – оценка достоверности различий по методу Краскела-Уоллиса

При проведении корреляционного анализа был выявлен ряд взаимосвязей биомаркеров фиброзирования между собой (Таблица 33).

Таблица 33 – Взаимосвязи (r_s) маркеров фиброзирования печени у детей с ГБ

Показатель	ГК	ММП-2	ММП-3	ММП-8	ММП-9	ТИМП-1
ГК	-	0,609 *p*=0,000	0,727 *p*=0,000	0,680 *p*=0,000	0,659 *p*=0,000	0,729 *p*=0,000
ММП-2	0,609 *p*=0,000	-	0,534 *p*=0,000	0,542 *p*=0,000	0,584 *p*=0,000	0,569 *p*=0,000
ММП-3	0,727 *p*=0,000	0,534 *p*=0,000	-	0,654 *p*=0,000	0,568 *p*=0,000	0,632 *p*=0,000
ММП-8	0,680 *p*=0,000	0,542 *p*=0,000	0,654 *p*=0,000	-	0,654 *p*=0,000	0,579 *p*=0,000
ММП-9	0,659 *p*=0,000	0,584 *p*=0,000	0,568 *p*=0,000	0,654 *p*=0,000	-	0,676 *p*=0,000
ТИМП-1	0,729 *p*=0,000	0,569 *p*=0,000	0,632 *p*=0,000	0,579 *p*=0,000	0,676 *p*=0,000	-
Каспаза-9	0,310 *p*=0,010	0,276 *p*=0,022	0,391 *p*=0,001	0,305 *p*=0,011	0,275 *p*=0,022	0,417 *p*=0,000

Таким образом, все исследованные биомаркеры тесно взаимосвязаны между собой, что свидетельствует об их содружественном участии в процессах фиброзирования при ГБ у детей. Кроме того, выявленная их корреляция с сывороточной концентрацией каспазы-9 – одного из ключевых биомаркеров апоптоза, что может говорить о параллельном течении как процессов фиброзирования, так и программируемой гибели гепатоцитов у пациентов с ГБ.

4.5. Эндотелиальная дисфункция у детей с гликогеновой болезнью

Концентрации NO, определяемого в качестве биомаркера дисфункции эндотелия сосудов, существенно различались у пациентов с ГБ и детей контрольной группы (Таблица 34). При ГБ она была снижена в 56 (81,2%) наблюдениях и лишь в 13 (18,8%) оказалась нормальной.

Из представленных данных следует, что сывороточное содержание NO было значительно ниже (*p*=0,000) в группе детей с ГБ (вне зависимости от типа заболевания) по сравнению с таковым в контрольной группе. При этом различий в его концентрациях у детей с разными типами ГБ не отмечено (Таблица 35).

Таблица 34 – Сывороточные концентрации NO у пациентов с ГБ (вне зависимости от типа заболевания) и детей контрольной группы

Показатель	**Группы**		***p*** **(М-У)**
	Контрольная $n_{детей/иссл.}$**=11**	**Дети с ГБ** $n_{иссл.}$**=69** $n_{детей}$**=46**	
NO, мкмоль/л	220,90 110,40; 440,00 73,00-1624,00	52,48 36,90; 65,72 11,00-179,00	**0,000**

Примечание. В 1-й строке указана медиана, во 2-й – ИКР, в 3-й – минимальное и максимальное значения, *p* (М-У) – оценка достоверности различий по методу Манна-Уитни

Таблица 35 – Сывороточные концентрации NO у детей с разными типами ГБ

Показатель	**Группы**				***p*** **(К-У)**
	ГБ I типа $n_{иссл.}$**=32** $n_{детей}$**=19**	**ГБ III типа** $n_{иссл.}$**=18** $n_{детей}$**=13**	**ГБ VI типа** $n_{иссл.}$**= 9** $n_{детей}$**=6**	**ГБ IX типа** $n_{иссл.}$**=10** $n_{детей}$**=8**	
NO, мкмоль/л	57,00 45,00; 76,00 11,00-162,00	52,00 37,50; 69,00 39,00-179,00	46,00 28,00; 56,00 25,00-57,00	40,00 29,50; 60,50 28,00-146,00	0,174

Примечание. В 1-й строке указана медиана, во 2-й – ИКР, в 3-й – минимальное и максимальное значения, *p* (К-У) – оценка достоверности различий по методу Краскела-Уоллиса

При выполнении корреляционного анализа выявлены определенные взаимосвязи концентраций NO и биомаркеров фиброзирования, а также апоптоза. Так содержание NO в сыворотке крови положительно коррелировало с содержанием ГК (r_s=0,455, *p*=0,000), ММП-2 (r_s=0,429, *p*=0,000), ММП-3 (r_s=0,361, *p*=0,002), ММП-8 (r_s=0,507, *p*=0,000), ММП-9 (r_s=0,378, *p*=0,001), ТИМП-1 (r_s=0,466, *p*=0,000) и каспазы-9 (r_s=0,414, *p*=0,000).

Таким образом, повышенное у большинства (81,2%) детей с ГБ содержание NO в сыворотке крови может отражать наличие эндотелиальной дисфункции, развивающейся в рамках единого процесса фиброзирования печени.

4.6. Оценка стадии фиброза печени с помощью транзиентной эластографии печени у детей с гликогеновой болезнью[6]

При проведении ТЭП были получены различные результаты, характеризующие состояние структуры печени у детей с ГБ, МВ и МПС. В Таблице 36 представлено распределение обследованных пациентов в зависимости от стадий ФП, определенных с помощью ТЭП.

Таблица 36 – Распределение пациентов с ГБ, МВ и МПС по степени выраженности ФП по данным ТЭП

Стадия фиброза по шкале METAVIR	Количество пациентов, абс. / %		
	ГБ	МВ	МПС
F0	29 / 53,7	99 / 70,2	18 / 72,0
F1	16 / 29,6	14 / 9,9	2 / 8,0
F2	3 / 5,6	11 / 7,8	2 / 8,0
F3	1 / 1,9	7 / 5,0	2 / 8,0
F4	5 / 9,2	10 / 7,1	1 / 4,0

Как видно, по данным ТЭП, у 29 (53,7%) из 54 детей с ГБ фиброза не выявлено, у 25 (46,3%) зафиксированы изменения печеночной паренхимы (колебания медианы составили от 6,1 до 18,6 кПа). У 99 (70,2%) детей из 141 ребенка с МВ фиброз отсутствовал, однако у остальных 42 (29,8%) отмечались фибротические изменения различной степени выраженности (колебания медианы составили от 5,9 до 48,0 кПа). У 18 (72,0%) из 25 детей с МПС данных за ФП не получено, у других 7 (28,0%) пациентов имели место фибротические изменения (колебания медианы составили от 6,1 до 13,1 кПа). Причем ЦП выявлен у 5 (9,2%) пациентов с ГБ, у 10 (7,1%) с МВ и у 1 (4,0%) с МПС. На Рисунке 65 А-В

[6] При написании настоящего раздела использованы фрагменты собственного текста, впервые опубликованные ранее в работе: Сурков А.Н., Намазова-Баранова Л.С., Вашакмадзе Н.Д., Геворкян А.К., Томилова А.Ю., Потапов А.С., Симонова О.И., Кузенкова Л.М., Баранов А.А. Транзиентная эластография – неинвазивный метод диагностики стадий фиброза печени у детей с редкими болезнями. Современные технологии в медицине. 2016; 8 (3): 56-63.

приведены примеры эластограмм печени пациентов с ГБ с разными стадиями фиброза печени.

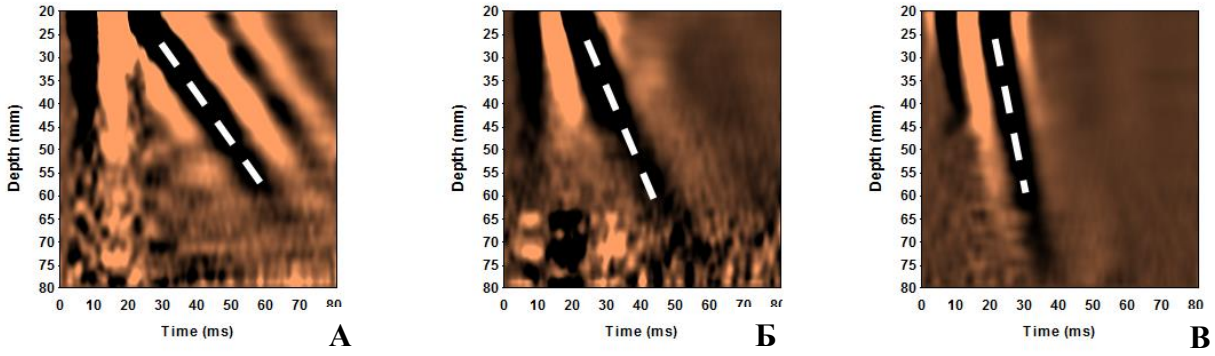


Рисунок 65 А-В. Примеры эластограмм печени у пациентов с ГБ с различной стадией фиброза: А – фиброз отсутствует, F0 по шкале METAVIR (V_s=1,1 м/с, E=3 кПа); Б – выраженный фиброз, F3 по шкале METAVIR (V_s=1,7 м/с, E=9 кПа); В – цирроз, F4 по шкале METAVIR (Vs=3,6 м/с, E=40 кПа)

В Таблице 37 приведены медианы и интерквартильные размахи значений ТЭП у обследованных пациентов с ГБ в сравнении с пациентами с другими редкими болезнями – МВ и МПС – в зависимости от стадии фиброза по шкале METAVIR. Все показатели, согласно критерию Краскела-Уоллиса, достоверно различались между собой в пределах каждой нозологической формы заболевания (p=0,000).

Таблица 37 – Показатели ТЭП у детей с МВ, МПС и ГБ в зависимости от стадии фиброза по шкале METAVIR

Стадия фиброза по шкале METAVIR	**ГБ**		**МВ**		**МПС**		***p (К-У)***
	Me, кПа	*ИКР*	*Me, кПа*	*ИКР*	*Me, кПа*	*ИКР*	
F0	4,2	3,5; 4,7	4,0	3,7; 4,6	4,2	3,7; 4,5	**0,000**
F1	6,2	6,1; 6,5	6,3	6,0; 6,4	6,6	6,1; 7,1	**0,000**
F2	8,0	7,2; 8,8	7,9	7,6; 8,3	8,7	8,6; 8,8	**0,000**
F3	-	-	10,3	9,8; 10,7	10,5	10,1; 10,8	**0,000**
F4	15,5	12,5; 18,6	23,6	14,0; 40,3	-	-	**0,000**

Примечание. Me – медиана, ИКР – интерквартильный размах

Таблица 38 – Лабораторные показатели у детей с МВ, МПС и ГБ

Показатель	Норма	ГБ		МВ		МПС	
		Me	*ИКР*	*Me*	*ИКР*	*Me*	*ИКР*
АЛТ, МЕ/л	< 40	96,5	35,0; 200,0	21,0	15,0; 25,0	15,5	13,0; 20,0
АСТ, МЕ/л	< 42	110,0	49,0; 209,0	31,0	24,0; 42,0	26,5	22,0; 33,0
ГГТ, МЕ/л	5-35	38,5	13,0; 67,0	11,0	10,0; 16,0	11,0	10,0; 13,0
ЩФ, МЕ/л	50-450	224,5	174,0; 252,0	245,0	197,0; 298,0	160,0	103,0; 200,0
ПТИ, %	70-130	110,0	105,0; 118,0	96,0	83,0; 100,0	91,5	85,5; 96,0
МНО	0,85-1,15	0,95	0,91; 0,97	1,02	0,98; 1,14	1,05	1,03; 1,1

Примечание. Me – медиана, ИКР – интерквартильный размах

Как видно из Таблицы 38, в среднем по группам у пациентов с МВ и МПС медианы концентраций определяемых лабораторных показателей находились в пределах допустимых значений. Исключение составляли пациенты с ГБ, у которых отмечалось повышение содержания АЛТ и АСТ до 2,5 норм и минимальное увеличение ГГТ. При анализе тех же параметров у пациентов с МВ с отсутствием ФП и с ЦП по данным ТЭП оказалось, что согласно критерию Манна-Уитни, концентрации ЩФ и МНО в сыворотке крови были достоверно выше, а ПТИ – значимо ниже при циррозе. Также отмечена тенденция к повышению концентраций АЛТ и АСТ у пациентов с циррозом, однако достоверных различий не получено ввиду небольшого количества наблюдений. Различий этих же показателей у детей с ГБ получено не было (Таблица 39), а в группе детей с МПС сравнение не проводилось ввиду того, что ЦП имел лишь 1 пациент.

Важно отметить, что у 16 (55,2%) из 29 пациентов с ГБ, имевших медиану эластичности, соответствующую отсутствию фиброза (F0), результаты ТЭП характеризовались выраженной неоднородностью: в отдельных измерениях у них были зафиксированы повышенные показатели от 6,3 до 69,1 кПа. Сходные результаты отмечались и в группах детей с МВ и МПС. Так, у 40 (40,4%) из 99 детей с МВ и у 14 (77,8%) из 18 пациентов с МПС, имевших медиану,

соответствующую стадии F0, обнаруживали отдельные очаги с повышенными значениями от 5,9 до 75,0 кПа.

Таблица 39 – Лабораторные показатели у детей с ГБ и МВ без поражения печени и с циррозом по данным ТЭП

Показатель	**ГБ**		***p***	**МВ**		***p***
	F0	*F4*	***(М-У)***	*F0*	*F4*	***(М-У)***
АЛТ, МЕ/л	98,0 [48,5; 217,5]	123,0 [21,0; 135,0]	0,587	17,5 [15; 23]	31,5 [19; 56]	0,314
АСТ, МЕ/л	110,0 [43,0; 218,5]	156,0 [24,0; 221,0]	0,473	30,0 [24; 34]	60,0 [30; 61]	0,447
ГГТ, МЕ/л	36,0 [12,5; 59,0]	77,0 [9,0; 320,0]	0,119	12 [9; 16]	15 [11; 18]	0,613
ЩФ, МЕ/л	215,0 [168,0; 235,5]	258,0 [223,0; 265,0]	0,491	243,0 [186; 269]	349 [323; 410]	**0,017**
ПТИ, %	110,0 [107,0; 114,0]	118,0 [110,0; 127,0]	0,402	98 [86; 104]	77,5 [72,5; 88,5]	**0,024**
МНО	0,95 [0,92; 0,97]	0,91 [0,87; 0,95]	0,676	1,0 [0,98; 1,1]	1,19 [1,09; 1,24]	**0,038**

Таким образом, по данным ТЭП, фибротические изменения печени различной степени выраженности чаще встречались у детей с ГБ (46,3%), чем у пациентов с МВ (29,8%) и МПС (28,0%), что также касалось непосредственно цирроза (9,2%, 7,1% и 4,0%, соответственно). Однако по риску развития диффузных изменений печени при медиане значений плотности, соответствовавшей F0, дети с ГБ занимали промежуточное положение (55,2%) между пациентами с МПС (77,8%) и МВ (40,5%). Важно отметить, что ТЭП позволяет выявить структурное поражение печени при ГБ у детей даже при отсутствии лабораторных изменений.

4.7. Количественная ультразвуковая оценка структуры паренхимы печени с помощью методики Acoustic Structure Quantification у детей с гликогеновой болезнью[7]

По данным ASQ, у 40 (89,9%) из 45 пациентов с ГБ цветовое кодирование однородности паренхимы печени позволило выявить наличие участков фиброзной ткани в органе, локализовавшихся по ходу ветвей воротной вены и имевших красный цвет на фоне зеленой нормальной паренхимы печени (Рисунок 66 А-В).

Таблица 40 – Распределение пациентов с ГБ в зависимости от стадии фиброза по данным ASQ и сопоставление с показателями ТЭП

Показатели	Стадии фиброза по METAVIR				*p* (К-У)
	F0 (*n*=5)	F1-2 (*n*=9)	F3 (*n*=13)	F4 (*n*= 18)	
Индекс плотности по данным ASQ	1,28 1,20; 1,36 1,18-1,41	1,62 1,56; 1,69 1,34-1,74	1,96 1,91; 2,01 1,88-2,06	2,88 2,77; 2,99 2,71-3,14	**0,009**
Эластичность (кПа) по данным ТЭП	3,6 2,9; 5,7 2,4-6,3	6,4 4,3; 7,2 3,9-7,8	9,1 7,8; 12,2 7,1-14,0	14,8 9,4; 18,7 8,9-21,6	**0,012**

Примечание. На первой строке ячейки представлена медиана, на второй ИКР, на третьей – минимальное-максимальное значения, *p* (К-У) – оценка достоверности различий по методу Краскела-Уоллиса

Как видно из Таблицы 40, у 5 (11,1%) из 45 детей медиана ИП была равна 1,28 [1,20-1,36], что соответствовало стадии F0 по шкале METAVIR. У этих же пациентов, по данным ТЭП, эластичность соответствовала 3,60 [2,90; 5,70] кПа, что также свидетельствовало об отсутствии фиброза.

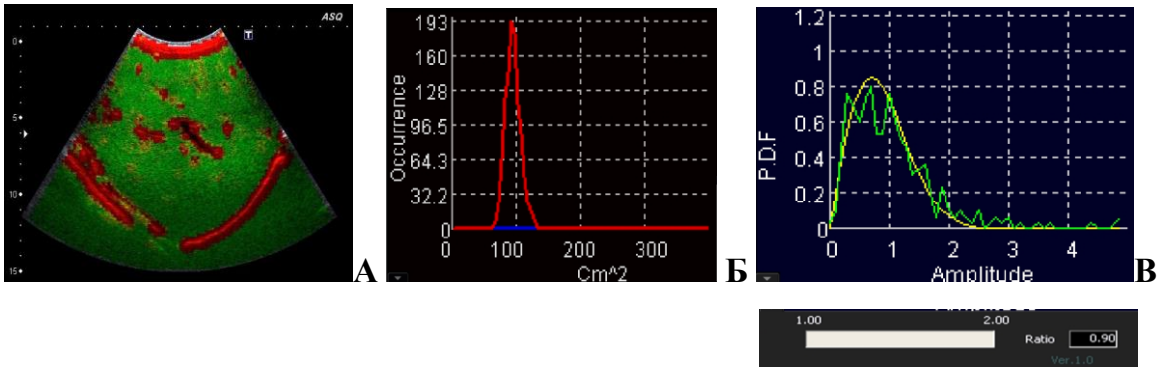
У 9 (20,0%) детей при цветовом кодировании тяжи красного цвета были выявлены по ходу портальных трактов (Рисунок 67 А-В). Горизонтальная составляющая гистограммы была в пределах 100-250. На графике отмечали

[7] При написании настоящего раздела использованы фрагменты собственного текста, впервые опубликованные ранее в работе: Дворяковская Г.М., Ивлева С.А., Сурков А.Н., Дворяковский И.В., Потапов А.С., Смирнов И.Е. Оценка структуры печени у детей с гликогеновой болезнью по данным неинвазивной ультразвуковой диагностики. Российский педиатрический журнал. 2015; 18 (5): 9-14.

небольшое количество вариаций, которые на кривой Рэлея выходили за пределы фиксированных параметров нормальной паренхимы печени, достигая 1,0 по оси ординат. Медиана ИП, по данным ASQ, составила 1,62 [1,56; 1,79], а медиана эластичности, по данным ТЭП, – 6,4 [4,3-7,2] кПа. При этом, у 3 детей результаты ASQ свидетельствовали о наличии стадии F1-2, а показатели ТЭП – о стадии F0.

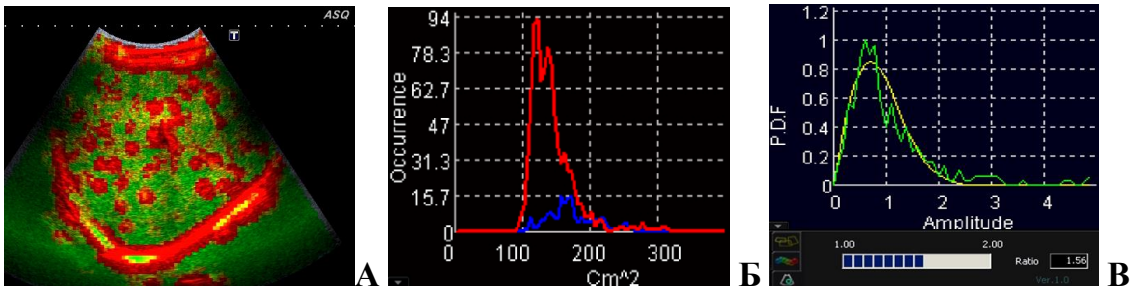
У 13 (28,9%) из 45 больных медиана ИП, по данным ASQ, составила 1,96 [1,91; 2,01], что соответствовало признакам выраженного фиброза (F3). При наложении цвета на срез паренхимы печени преобладал красный тон. По мере нарастания ФП увеличивалась горизонтальная составляющая гистограммы по оси абсцисс до 200-300 и уменьшалась вертикальная его часть. Отмечалось множество вариаций как на гистограмме, так и на кривой Рэлея, которые по оси ординат достигали отметки 1,0-1,2 при норме до 0,9 (Рисунок 68 А-В). Медиана эластичности у этих пациентов, по данным ТЭП, была равна 9,10 [7,8; 12,2] кПа. У 5 детей отмечена разная интерпретация стадии фиброза, полученная при применении обеих методик. Так, если по данным ASQ имел место выраженный фиброз (F3), то средние результаты ТЭП у 2 детей свидетельствовали об отсутствии фиброза (F0), а у трех выявлен умеренный фиброз (F2), хотя у всех этих детей при проведении ТЭП в отдельных измерениях были зафиксированы очаги, соответствовавшие стадии F3.

У 18 (40,00%) из 45 больных медиана ИП составила 2,88 [2,77; 2,99]. Среди них было 11 детей с ГБ III типа, 5 – с ГБ I типа и 2 – с ГБ VI типа. При наложении цветового кода на срез паренхимы печени превалировал красный тон (Рисунок 69 А-В), качественный анализ данных ASQ показал, что кроме множественных вариаций на гистограмме ее ось абсцисс достигала 300-350, а вариации кривой Рэлея находились в пределах 1,2-1,5. Медиана эластичности у этих детей по результатам ТЭП была равна 14,80 [9,4; 18,7] кПа, что указывало на наличие ЦП (F4). Следует отметить, что у 3 детей имело место несоответствие результатов ASQ и ТЭП: у 1 пациента с ИП, соответствовавшем ЦП, медиана эластичности свидетельствовала о стадии F1, а у двух – стадии F3. Однако при этом у всех 3-х больных при проведении в отдельных измерениях зафиксированы участки, соответствующие F4.



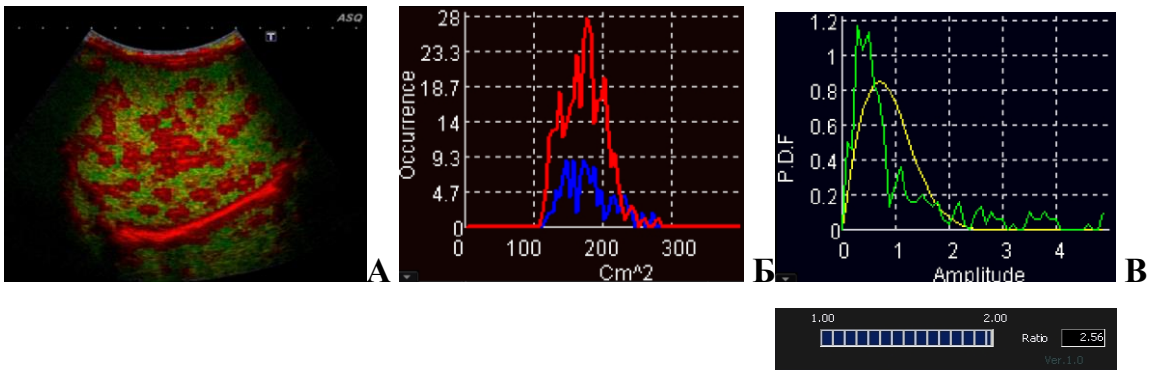
А **Б** **В**

Рисунок 66 А-В – Количественная оценка структуры паренхимы печени с использованием функции ASQ у пациента с ГБ IXa2 подтипа 4 лет 9 мес при отсутствии фиброза: А – цветовое кодирование; Б – гистограмма; В – функция вероятности и показатель фокального повреждения



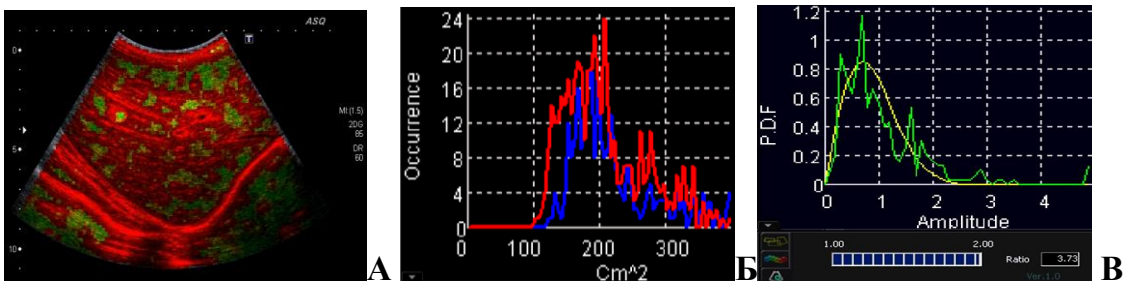
А **Б** **В**

Рисунок 67 А-В – Количественная оценка структуры паренхимы печени с использованием функции ASQ у пациента с ГБ VI типа 6 лет 1 мес при умеренном фиброзе: А – цветовое кодирование; Б – гистограмма; В – функция вероятности и показатель фокального повреждения



А **Б** **В**

Рисунок 68 А-В – Количественная оценка структуры паренхимы печени с использованием функции ASQ у пациента с ГБ III типа 9 лет 3 мес при выраженном фиброзе: А – цветовое кодирование; Б – гистограмма; В – функция вероятности и показатель фокального повреждения



А **Б** **В**

Рисунок 69 А-В – Количественная оценка структуры паренхимы печени с использованием функции ASQ у пациента с ГБ III типа 12 лет 8 мес при циррозе: А – цветовое кодирование; Б – гистограмма; В – функция вероятности и показатель фокального повреждения

Таким образом, анализ данных, полученных с применением методики ASQ, показал, что ЦП у детей с ГБ встречался в 40,0% случаев, причем чаще всего при III (n=11; 61,1%) и I типах (n=5; 27,8%) заболевания, значительно реже – при VI типе (n=2; 11,1%). У 11 (24,4%) из 45 больных с ГБ отмечалась разница в интерпретации данных ASQ и ТЭП, что связано с различной техникой проведения методик и возможностями аппаратуры, в связи с чем целесообразно одновременное применение обеих методик.

4.8. Особенности визуализации органов брюшной полости и почек у детей с гликогеновой болезнью по данным компьютерной томографии[8]

Нормальные параметры печени, селезенки и почек у детей в зависимости от возраста, по данным КТ, которые были получены у пациентов контрольной группы, представлены в Таблицах 41, 42.

[8] При написании настоящего раздела использованы фрагменты собственного текста, впервые опубликованные ранее в работах: Сурков А.Н., Кустова О.В., Потапов А.С., Цыгина Е.Н., Зеликович Е.И., Аверкина Н.А. Значение компьютерной томографии в диагностике печеночной формы гликогенозов у детей // Медицинская визуализация. – 2009. – № 5. – С. 106-114; Сурков А.Н., Намазова-Баранова Л.С., Кустова О.В., Потапов А.С., Аникин А.В., Гетман А.Н., Барский В.И., Волынец Г.В., Смирнов И.Е. Особенности визуализации печени у детей с гликогеновой болезнью по данным компьютерной томографии // Российский педиатрический журнал. – 2016. – Т. 19, № 5. – С. 260-268.

Таблица 41 – Параметры печени и селезенки у детей различного возраста в норме по данным компьютерной томографии (*n*=107)

Возраст, годы	Размеры печени, мм		Индекс I сегмента	Размеры селезенки, мм		Рентгеновская плотность, ед. Х	
	ПЗР ПД	ПЗР ЛД		Длинник	Поперечник	Печень	Селезенка
0-1	52-62	38-45	0,28-0,30	38-45	20-23	53-65	45-53
1-3	55-75	40-48	0,27-0,36	42-70	20-30	56-66	46-53
3-7	75-80	48-52	0,27-0,36	68-80	30-38	55-67	46-54
7-11	80-110	46-65	0,30-0,39	80-93	34-39	58-68	49-53
11-15	95-110	60-67	0,29-0,38	93-95	37-45	56-68	47-55
15-17	95-115	60-71	0,31-0,39	92-97	37-49	55-70	46-55

Примечание. ПЗР ПД – передне-задний размер правой доли печени; ПЗР ЛД – передне-задний размер левой доли печени

Таблица 42 – Параметры почек у детей различного возраста в норме по данным компьютерной томографии (*n*=107)

Возраст, годы	Размеры почек, мм			Рентгеновская плотность коркового вещества почек, ед.Х
	Длина	Ширина	Толщина	
0-1	36-52	18-28	21-25	30-32
1-3	59-69	28-34	22-28	30-32
3-7	71-79	33-39	27-31	30-34
7-11	77-89	37-45	29-35	31-37
11-15	93-107	46-56	34-42	35-39
15-17	96-112	47-57	37-45	39-41

По результатам КТ, у всех 59 (100,0%) детей основной группы была выявлена значительная гепатомегалия, с диспропорцией долей и увеличением индекса I сегмента. В то же время в группе сравнения (дети с БВ) такие изменения отмечены лишь у 11 (40,7%) из 27 пациентов (Таблица 43).

Таблица 43 – Параметры печени и селезенки у детей с ГБ, БВ и контрольной группы по данным компьютерной томографии (*n*=193)

Параметр	Основная группа			Группа сравнения (*n*=27)	Контрольная группа (*n*=107)	Достоверность *p*
	Подгруппа I (*n*=18)	Подгруппа II (*n*=21)	Подгруппа III (*n*=20)			
Увеличение ПЗР ПД печени, %	31,20 17,50; 40,60 12,50-53,30	24,30 17,80; 31,86 6,60-49,30	25,50 22,90; 32,80 2,00-46,60	7,00 4,5; 10,10 0,00-27,00	-	***p*1-4=0,000** ***p*2-4=0,000** ***p*3-4=0,000**
Увеличение ПЗР ЛД печени, %	45,80 39,50; 52,0 22,90-70,80	39,50 33,30; 51,43 11,60-75,00	41,60 30,00; 50,00 3,30-52,00	3,10 0,00; 13,30 0,00-51,60	-	***p*1-4=0,000** ***p*2-4=0,000** ***p*3-4=0,000**
Индекс I сегмента	0,42 0,37; 0,47 0,29-0,50	0,40 0,36; 0,47 0,20-0,56	0,40 0,36; 0,40 0,28-0,60	0,32 0,30; 0,36 0,25-0,44	0,31 0,29; 0,37 0,27-,0,39	***p*1-4=0,001** ***p*2-4=0,000** ***p*3-4=0,001**
Рентгеновская плотность паренхимы печени, ед. Х	55,5 48,8; 64,4 21,5-82,0	81,0 78,25; 85,00 73,00-94,00	83,75 77,63; 87,88 75,50-94,50	55,5 44,75; 62,00 39,00-77,00	57,5 55,25; 67,38 53,0-70,0	***p*1-2=0,000** ***p1*-3=0,000** ***p*2-4=0,000** ***p*2-5=0,000**
Рентгеновская плотность паренхимы селезенки, ед. Х.	50,00 49,50; 52,00 48,00-54,00	51,00 50,00; 52,00 47,00-55,50	50,25 48,13; 52,00 46,50-54,00	50,00 49,25; 52,75 40,00-56,00	51,55 47,80; 53,74 45,0-55,0	н/д
Печеночно-селезеночный индекс	1,12 0,94; 1,26 0,41-1,64	1,61 1,48; 1,70 1,41-1,92	1,67 1,54; 1,73 1,46-1,81	1,06 0,91; 1,27 0,74-1,54	1,16 0,92; 1,21 0,86-1,34	***p*1-2=0,000** ***p1*-3=0,000** ***p*2-4=0,000** ***p*2-5=0,000**
Рентгеновская плотность коркового вещества почек, ед. Х	43,25 33,50; 47,63 29,00-53,00	35,00 30,50; 40,00 30,00-45,00	36,00 33,13; 37,75 32,00-40,00	36,55 34,14; 37,82 32,00-39,00	33,00 32,50; 36,78 30,00-42,00	***p*1-2=0,029** ***p1*-3=0,033** ***p*1-4=0,031** ***p*1-5=0,027**

Примечание. ПЗР ПД – передне-задний размер правой доли; ПЗР ЛД – передне-задний размер левой доли; *p*1-2 – достоверность различий между I и II подгруппами пациентов; *p*1-3 – между I и III подгруппами; *p*1-4 – между I подгруппой и группой сравнения; *p*1-5 – между I подгруппой и контрольной группой; *p*2-3 – между II и III подгруппами; *p*2-4 – между II подгруппой и группой сравнения; *p*2-5 – между II подгруппой и контрольной группой; *p*3-4 – между III подгруппой и группой сравнения; *p*3-5 – между III подгруппой и контрольной группой; *p*4-5 – между группой сравнения и контрольной группой; н/д – не достоверно

В большинстве наблюдений – 53 (89,8%) ребенка с ГБ из 59 – контур печени был ровным и лишь у 6 больных (10,2%) с ГБ III типа отмечалась его бугристость. У этих же пациентов в паренхиме печени выявлены множественные регенераторные узлы, указывавшие на наличие цирроза. У двоих из этих пациентов была проведена пункционная биопсия печени и при морфологическом исследовании подтверждена цирротическая трансформация органа. Неровность контура печени отмечена у 9 (33,3%) детей с БВ.

Полученные значения рентгеновской плотности паренхимы печени в заданных участках, измеряемые в нативную фазу исследования, у детей с ГБ колебались в диапазоне от +21,5 до +94,0 ед. Х, причем диффузное снижение этих показателей, свидетельствовавшее о жировом гепатозе (Рисунок 70 А), наблюдалось только в подгруппе I – у 6 (40,0%) из 15 детей с ГБ Ia/Ib подтипов. Необходимо отметить, что среди этих 6 пациентов было двое детей раннего возраста (6 мес и 1,5 года) с тяжелым течением ГБ, на фоне чего произошло быстрое развитие диффузной жировой инфильтрации печени. У 1 (6,7%) ребенка из подгруппы I плотность печени была повышена, а у остальных 8 (53,3%) находилась в пределах нормальных значений. У всех (100,0%) пациентов с ГБ III и VI/IX типов денситометрические показатели печеночной паренхимы были повышены (Рисунок 70 Б, В). У детей с БВ колебания плотности печени находились в диапазоне от +39,0 до +77,0 ед. Х. Нормальные денситометрические показатели имели место у 15 (55,6%), их снижение зафиксировано у 10 (37,0%), а повышение – у 2 (7,4%) пациентов.

Согласно результатам применения критерия Краскела-Уоллиса, между исследуемыми группами детей были выявлены различия по следующим показателям: процент увеличения ПЗР правой (p=0,000) и левой (p=0,000) долей печени относительно нормы, увеличение индекса I сегмента (p=0,001), значения средней рентгеновской плотности печени (p=0,000) и почек (p=0,013), а также ПСИ (p=0,000). При дальнейших парных сравнениях с помощью критерия Манна-Уитни оказалось, что процент увеличения ПЗР правой и левой долей печени был достоверно больше у всех детей с ГБ (подгруппы I, II, III) по сравнению с пациентами, страдавшими БВ (p1-4=0,000, p2-4=0,000, p3-4=0,001; p1-4=0,000, p2-4=0,000, p3-4=0,001, соответственно). Аналогичные изменения отмечены и для индекса I сегмента (p1-4=0,001, p2-4=0,002, p3-4=0,002). Средние значения плотности печени и ПСИ были достоверно выше у детей с III, VI/IX

типами ГБ по сравнению с пациентами с Ia/Ib подтипами, БВ и здоровыми детьми (*p*1-2=0,000, *p*1-3=0,000, *p*2-4=0,000, *p*2-5=0,000; *p*1-2=0,000, *p*1-3=0,000, *p*2-4=0,000, *p*2-4=0,000, соответственно). Значимых различий этих показателей между пациентами с ГБ Ia/Ib подтипов и с БВ не зафиксировано (*p*1-4=0,772; *p*1-4=0,258, соответственно).

Интересно отметить, что нами была выявлена обратная взаимосвязь между выраженностью гепатомегалии и возрастом пациента у детей с ГБ. Так, процент увеличения правой и левой долей печени уменьшался по мере взросления ребенка с ГБ (r_s=-0,536, *p*=0,000; r_s=-0,363, *p*=0,018), что мы связываем с эффектом от длительной терапии СКК и гепатопротекторами. При этом, установлена однонаправленная зависимость размеров обеих долей печени (r_s=0,617, *p*=0,000). Закономерно, что показатели плотности печени сильно коррелировали со значениями ПСИ (r_s=0,943, *p*=0,000). Также была выявлена положительная взаимосвязь значений рентгеновской плотности паренхимы печени и ПСИ с типом ГБ (r_s=0,685, *p*=0,000; r_s=0,713, *p*=0,000, соответственно).

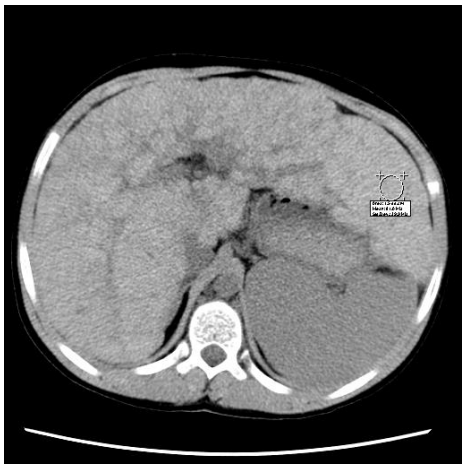
У 5 (8,47%) из 59 пациентов, независимо от типа ГБ, выявлен фокальный гепатоз (Рисунок 70 Г), участки которого имели размеры от 25 до 80 мм. У всех 10 детей группы сравнения, имевших жировой гепатоз, последний носил диффузный характер.

У двоих пациентов (оба мальчики) с ГБ Ib подтипа отмечались аденомы печени. У одного ребенка 8 лет имела место одна аденома (Рисунок 71 А, Б), у второго ребенка 12 лет, с отсутствием приверженности лечению, с тяжелым течением ГБ, визуализировались множественные аденомы печени (Рисунок 72), которые развились в течение 4 лет, когда ребенок и родители не соблюдали врачебные рекомендации.

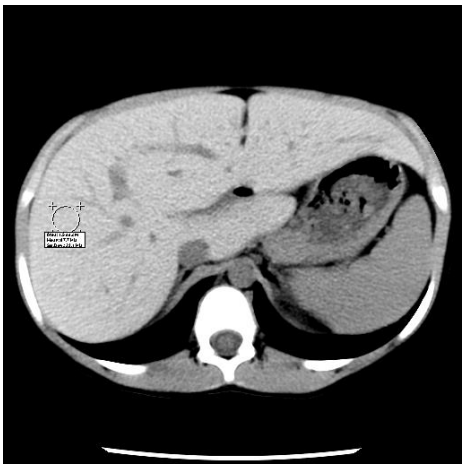
Также у 8 (13,6%) из 59 пациентов обнаружено незначительное увеличение селезенки, у 9 (15,3%) детей – расширение диаметра воротной вены, из них у 4 – селезеночной вены. Эти признаки косвенно свидетельствовали о наличии у данных больных признаков портальной гипертензии. В группе сравнения расширение диаметра воротной вены выявлено у 11 (40,7%) пациентов, из них 9 имели расширение диаметра и селезеночной вены.



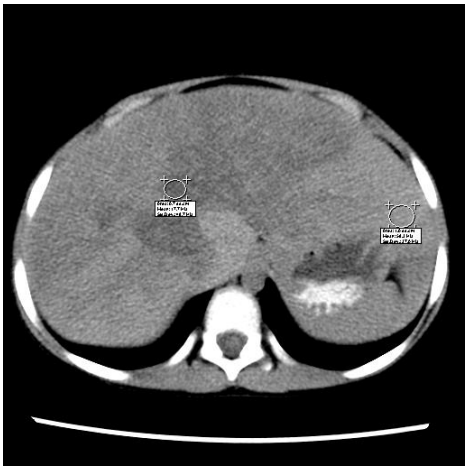
А



Б

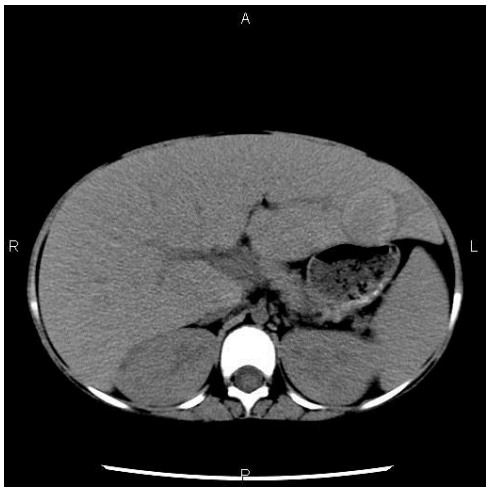


В



Г

Рисунок 70 А-Г – Компьютерные томограммы органов брюшной полости (аксиальная проекция). А – пациентки с ГБ Ia подтипа, 3 лет: печень значительно увеличена, структура паренхимы гомогенная, рентгеновская плотность в нативную фазу значительно диффузно снижена до +20+22 ед.Х; Б – пациентки с ГБ III типа, 15 лет: печень значительно увеличена, преимущественно за счет левой доли, имеет неровные бугристые контуры, паренхима диффузно неоднородна за счет множественных регенераторных узлов, рентгеновская плотность в нативную фазу повышена до +80 ед.Х, спленомегалия; В – пациента с ГБ IXa2 подтипа, 7 лет 2 мес: печень значительно увеличена, структура паренхимы гомогенная, рентгеновская плотность в нативную фазу диффузно выраженно повышена до +90+94 ед.Х.; Г – пациентки с ГБ Ib подтипа, 6 лет 6 мес: печень значительно увеличена, структура паренхимы негомогенная за счет участков фокального гепатоза, в которых рентгеновская плотность снижена до +35+38 ед.Х, в остальных участках плотность нормальная +68+70 ед.Х.



А



Б

Рисунок 71 А, Б – Компьютерные томограммы органов брюшной полости (аксиальная проекция) пациента с ГБ Ib подтипа, 8 лет 3 мес. Печень значительно увеличена, контуры ее ровные, рентгеновская плотность паренхимы не изменена, в нативную фазу (А) в проекции левой доли на границе II-III сегментов визуализируется изоинтенсивное объемное образование (аденома) диаметром 32 мм округлой формы с четкими контурами с перифоакльным гиподенсивным участком, направленным к капсуле печени; при внутривенном контрастировании в артериальную фазу (Б) образование объемом накапливает контрастный препарат, в портальную и отсроченную фазы образование изоденсивно, с хорошо дифференцированной тонкой капсулой

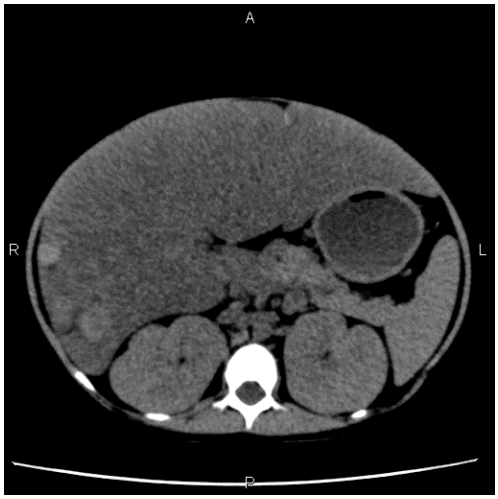


Рисунок 72 – Компьютерная томограмма органов брюшной полости (аксиальная проекция) пациента с ГБ Ib подтипа, 13 лет 7 мес. Печень значительно увеличена, контуры ее ровные, рентгеновская плотность паренхимы в нативную фазу значительно снижена до +32 ед.Х, паренхима диффузно неоднородна за счет множественных округлых образований максимальным размером до 30 мм (аденомы)

У 23 (95,8%) из 24 детей с ГБ, которым проводили внутривенное болюсное контрастное усиление, в паренхиматозную фазу отмечалось снижение накопления

рентгенконтрастного препарата в паренхиме печени на 5,0-80,0%, в среднем на 42,2% [32,49; 51,91] по сравнению с указанной нормой, что свидетельствовало о снижении функции органа.

Кроме того, у 42 (71,2%) обследованных детей основной группы независимо от типа ГБ определялись различные аномалии формы и увеличение размеров желчного пузыря. У 47 (79,7%) пациентов структура паренхимы поджелудочной железы характеризовалась неоднородностью и диффузным повышением плотности органа, что было расценено как реактивные (вторичные) изменения. У 21 (35,6%) ребенка отмечались признаки лимфаденопатии с поражением различных групп лимфатических узлов.

Увеличение размеров почек зафиксировано только у пациентов с ГБ Ia/Ib подтипов (подгруппа I): у 14 (77,8%) из 18 детей, у детей с другими типами ГБ и с БВ почки увеличены не были. При этом обращало на себя внимание изменение денситометрических показателей коркового вещества почек у 11 (61,1%) из 18 пациентов с ГБ Ia/Ib подтипов, которые были достоверно выше, чем при ГБ III, VI/IX типов, при БВ и у здоровых детей (p1-2=0,029, p1-3=0,033, p1-4=0,031, p1-5=0,027, соответственно).

Таким образом, общим КТ-признаком, характерным для всех типов ГБ, являлась выраженная гепатомегалия с преимущественным увеличением ЛД и индекса I сегмента. Особенность картины паренхимы печени при этой патологии – изменение ее рентгеновской плотности в зависимости от типа заболевания. Так, при I типе отмечалось ее снижение (40,0%) либо нормальные показатели (53,3%), а при III и VI/IX – наоборот, значительное повышение у 100,0% детей (наиболее выраженное при VI/IX типах). Нефромегалия (77,8%) и повышение денситометрических показателей паренхимы почек (61,1%) отмечалось только у пациентов с ГБ I типа. У 3,4% детей развивались аденомы печени. Выраженность гепатомегалии у пациентов с БВ была гораздо меньше, чем при ГБ, нормальная рентгеновская плотность печени выявлена в 55,6%, а повышенная – лишь в 7,4% случаев. Ни у одного ребенка не зафиксирована гиперденсивность коркового вещества почек.

4.9. Оценка нарушений углеводного обмена у детей с гликогеновой болезнью по данным системы непрерывного мониторинга глюкозы[9]

По данным СНМУГ, суточные колебания уровня глюкозы варьировали в каждой из трех представленных групп пациентов. Важно отметить, что концентрация глюкозы в венозной крови натощак, измеренная однократно при поступлении пациентов в стационар, была ниже значения 3,3 ммоль/л лишь у 6 (26,1%) из 23 детей. В то же время, по данным 72-часового непрерывного мониторинга глюкозы, гипогликемия была обнаружена у 19 (82,6%) из 23 детей, из них у 7 (36,8%) детей уровень глюкозы опускался ниже детектируемого диапазона (< 2,2 ммоль/л), причем ни пациентам, ни их родителям не было известно о большинстве таких эпизодов, поскольку они приходились на ночное время суток.

Только у троих (27,3%) из 11 детей подгруппы I (пациенты с ГБ Ia и Ib подтипов) гипогликемии не наблюдалось. У остальных 8 детей (72,7%) в течение суток наблюдались эпизоды гипогликемии, а их процент варьировал от 0,5 до 10 % от 72-часового времени исследования. У 7 (63,6%) из 11 детей гипогликемические эпизоды были зарегистрированы в ночное время суток, а у 5 (45,5%) – их число преобладало над дневными эпизодами. Также важно отметить, что у 4 пациентов этой группы (36,4%) уровень глюкозы опускался ниже детектируемых значений (<2,2ммоль/л).

Среди пациентов с ГБ Ia/Ib подтипов только 6 (54,5%) из 11 детей следовали установленной диете. Падения уровня глюкозы ниже целевых значений были связаны с отсутствием в рационе систематического приема СКК и произвольным снижением его дозировки без учета характера пищевого рациона, с недостаточным количеством СКК при ночном приеме или полным игнорированием ночных приемов.

У всех (100,0%) пациентов подгруппы II (дети с ГБ III типа) наблюдались эпизоды гипогликемии (от 0,2 до 5,5% от времени 72-часового исследования). Максимальный процент гипогликемии и минимальный уровень глюкозы (< 2,2 ммоль/л) были зарегистрированы у пациента 5 лет 7 мес, впервые поступившего в ФГАУ «НМИЦ

[9] При написании настоящего раздела использованы фрагменты собственного текста, впервые опубликованные ранее в работе: Кондрахина И.И., Сурков А.Н., Намазова-Баранова Л.С., Батырова А.С., Сновская М.А., Кожевникова О.В., Потапов А.С. Опыт использования системы непрерывного мониторинга глюкозы у детей с гликогеновой болезнью. Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60 (1): 4-12.

здоровья детей» Минздрава России и наблюдавшегося ранее по месту жительства с другим диагнозом. Интересно, что, согласно данным, полученным из дневников, все пациенты с ГБ III типа (100,0%) придерживались установленной диеты.

У 4 (66,7%) из 6 пациентов подгруппы III (дети с ГБ VI/IX типов) была зарегистрирована гипогликемия (от 2,9 до 13,6% от времени 72-часового профиля). Среди них было двое детей (50,0%), впервые поступивших в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России и ранее не обследованных по поводу своего заболевания. У них уровень гликемии опускался ниже значения 2,2 ммоль/л в связи с неправильным балансом питательных веществ в рационе этих детей, недостаточной кратностью приема пищи и, возможно, необходимостью в разовом приеме СКК перед сном. При этом лишь двое (33,3%) из шести детей придерживались установленной диеты. Такая низкая приверженность лечению могла быть связана с тем, что при первичной госпитализации в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (таких первичных пациентов было трое из шести детей третьей группы) родители еще не осознавали всю серьезность выявленной патологии ввиду минимальных клинических проявлений болезни у ребенка, что характерно для ГБ VI/IX типов.

Для более тщательного изучения влияния приверженности диетотерапии на значения биохимических показателей крови и результаты 72-часового мониторинга глюкозы дети были разделены на приверженных (n=14) и неприверженных пациентов (n=9). Такое разделение основывалось на данных пищевых дневников и мнении лечащего врача (Таблица 43).

Как уже описывалось выше, с помощью представленных дневников выявлялись имеющиеся проблемы приверженности лечению, среди которых имели место: недостаточная частота приемов пищи и количества потребляемых углеводов, пренебрежение ночными кормлениями, недостаточная кратность приема СКК и/или глюкозы, необоснованное уменьшение их дозы при разовом приеме, а также игнорирование приема СКК в ночное время. Все это приводило к недостаточному поддержанию гликемического профиля в целевых пределах в течение суток, а особенно ночью.

Таблица 43 – Лабораторная характеристика пациентов с ГБ в зависимости от приверженности терапии (*n*=23)

Показатель	Пациенты	
	Неприверженные (*n*=9)	**Приверженные (*n*=14)**
Возраст, годы	5,7 [3,6; 10,5]	7,6 [2,9; 10,8]
Доля гипогликемий, %	**5,2** **[2,9; 9,8]** p1-2=0,043	0,8 [0,1; 5,2]
Минимальная гипогликемия, ммоль/л	**2,2** **[2,2; 2,7]** p1-2=0,020	3,1 [2,7; 3,2]
Глюкоза натощак, ммоль/л	3,9 [3,1; 4,0]	3,4 [3,3; 4,8]
АЛТ, МЕ/л	100,0 [46,0; 260,0]	142,0 [23,0; 289,0]
АСТ, МЕ/л	195,0 [58,0; 296,0]	182,0 [71,0; 370,0]
Лактат, ммоль/л	3,2 [2,4; 7,3]	2,4 [1,7; 5,2]
Холестерин, ммоль/л	5,0 [3,9; 5,8]	4,4 [4,1; 5,4]
Триглицериды, ммоль/л	5,5 [1,7; 6,2]	1,9 [1,2; 4,3]
ЛДГ, Ед/л	236,0 [169,0; 267,0]	294,0 [161,0; 352,0]
Мочевая кислота, мкмоль/л	306,0 [229,0; 465,0]	270,0 [239,0; 357,0]

Примечание. *p*1-2 – достоверность различий между приверженными и неприверженными пациентами. Результаты представлены в виде медианы и ИКР

По данным Таблицы 43, доля гипогликемии в течение 72-часового мониторинга глюкозы была достоверно выше у некомлаентных пациентов по сравнению с группой приверженных (p=0,044), а минимальный уровень глюкозы – достоверно ниже (p=0,020). Таким образом, у пациентов, неприверженных лечению, доля гипогликемий, а также их выраженность были значимо выше, чем у детей, соблюдавших диету и рекомендации врача (Рисунки 73, 74).

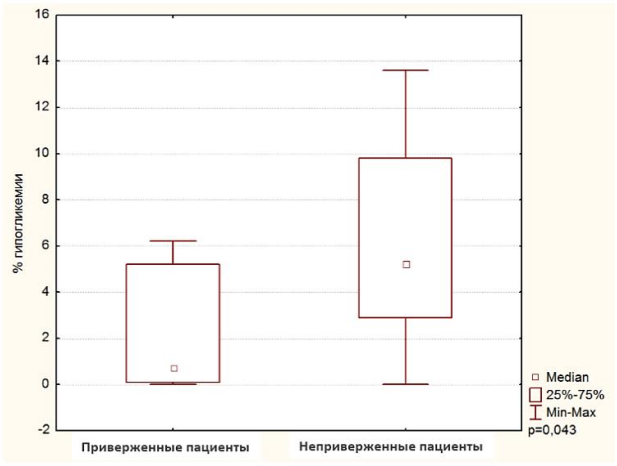


Рисунок 73 – Сравнение доли гипогликемий у приверженных и неприверженных пациентов с ГБ

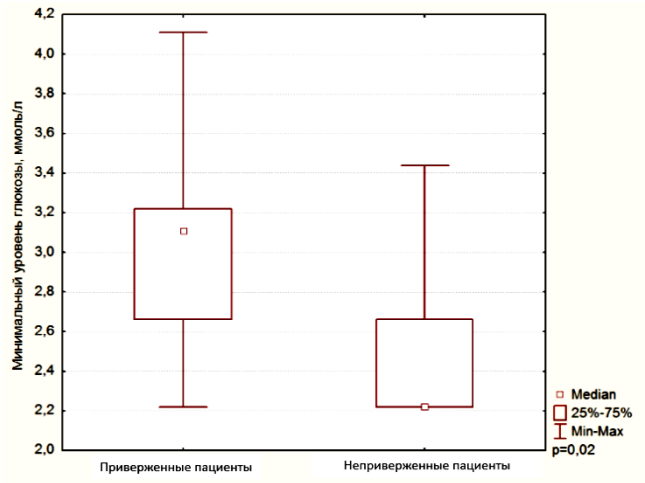


Рисунок 74 – Сравнение минимальных значений гликемии у приверженных и неприверженных пациентов с ГБ

Ретроспективное изучение данных биохимических анализов крови показало, что среди 23 пациентов с ГБ показатели следующих параметров превышали нормальные значения: уровни печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) – у 18 (78,3%); мочевой кислоты – также у 18 (78,3%), триглицеридов – у 15 (65,2%); ЛДГ – у 13 (56,5%); лактата – у 14 (60,9%); холестерина у – 8 детей (34,8%).

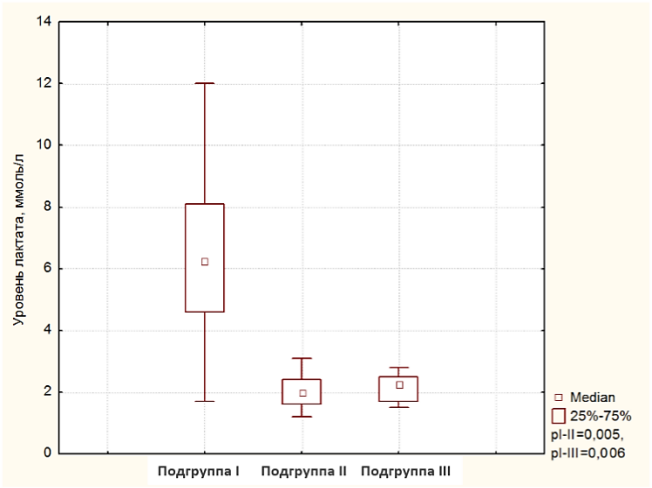


Рисунок 75 – Сравнение концентраций лактата в сыворотке крови у детей с разными типами ГБ (I подгруппа – дети с ГБ Ia/Ib подтипов, II подгруппа – дети с ГБ III типа, III подгруппа – дети с ГБ VI/IX типов)

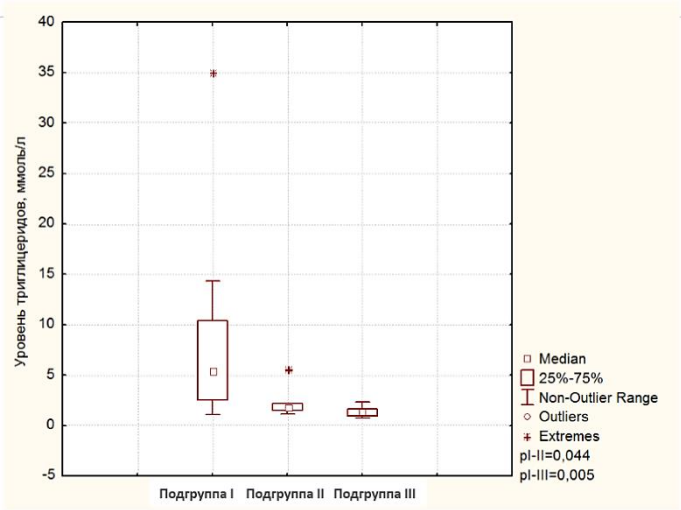


Рисунок 76 – Сравнение концентраций триглицеридов в сыворотке крови у детей с разными типами ГБ (I подгруппа – дети с ГБ Ia/Ib подтипов, II подгруппа – дети с ГБ III типа, III подгруппа – дети с ГБ VI/IX типов)

При более подробном анализе результатов (Таблица 44, Рисунок 75) выявлено, что уровень лактата в сыворотке крови был достоверно выше у детей подгруппы I по сравнению с таковым у детей подгрупп II и III (p=0,005 и p=0,006, соответственно). Различий между подгруппами II и III по данному показателю не отмечалось. Концентрация триглицеридов в сыворотке (Таблица 44, Рисунок 76) также была достоверно выше у детей подгруппы I, чем у детей подгрупп II и III (p=0,044 и p=0,005, соответственно). В подгруппах II и III этот параметр не различался. Также было

зафиксировано достоверное повышение уровня ЛДГ в сыворотке крови (Таблица 44, Рисунок 77) у детей II подгруппы по сравнению с пациентами подгруппы I (p=0,027) и III (p=0,006).

Таблица 44 – Лабораторная характеристика пациентов в зависимости от типа ГБ (n=23)

Показатель	**Подгруппы пациентов, медиана и интерквартильный размах**			
	I (n=11)	**II (n=6)**	**III (n=6)**	**Все дети с ГБ**
Возраст, годы	10,0 [1,2; 11,9]	5,9 [5,3; 9,1]	5,6 [3,6; 12,0]	6,0 [3,6; 10,8]
Доля гипогликемий, %	5,2 [0,1; 7,4]	1,1 [0,2; 1,5]	3,1 [0,0; 5,2]	1,5 [0,2; 5,5]
Минимальная гипогликемия, ммоль/л	2,8 [2,2; 3,2]	2,9 [2,6; 3,2]	2,5 [2,2; 3,8]	2,8 [2,2; 3,2]
Глюкоза натощак, ммоль/л	3,6 [3,1; 5,0]	3,4 [3,3; 4,3]	3,9 [3,8; 4,1]	3,7 [3,2; 4,5]
АЛТ, МЕ/л	82,0 [46,0; 200,0]	263,0 [235,0; 424,0]	32,5 [17,0; 260,0]	129,0 [42,0; 289,0]
АСТ, МЕ/л	83,0 [58,0; 209,0]	299,0 [182,0; 468,0]	35,0 [33,0; 296,0]	184,5 [58,0; 362,0]
Лактат, ммоль/л	**6,3 [4,6; 8,1]** pI-II=0,005 pI-III=0,006	2,0 [1,6; 2,4]	2,3 [1,7; 2,5]	2,7 [1,9; 6,1]
Холестерин, ммоль/л	4,2 [3,4; 7,0]	5,1 [4,2; 7,9]	4,6 [3,9; 5,4]	4,7 [3,9; 5,8]
Триглицериды, ммоль/л	**5,5 [2,5; 10,4]** pI-II=0,044 pI-III=0,005	1,9 [1,5; 2,2]	1,3 [1,0; 1,7]	2,2 [1,4; 5,6]
ЛДГ, Ед/л	169,0 [148,0; 341,0]	**361,0 [297,0; 404,0]** pI-II=0,027 pII-III=0,006	219,5 [168,0; 245,0]	241,5 [161,0; 341,0]
Мочевая кислота, мкмоль/л	419,0 [204,0; 477,0]	270,0 [252,0; 292,0]	256,0 [229,0; 306,0]	272,0 [229,0; 419,0]

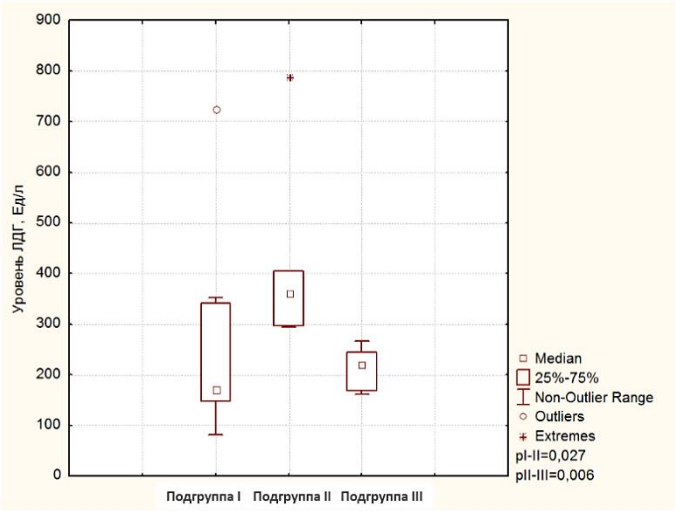


Рисунок 77 – Сравнение концентраций ЛДГ в сыворотке крови у детей с разными типами ГБ (I подгруппа – дети с ГБ Ia/Ib подтипов, II подгруппа – дети с ГБ III типа, III подгруппа – дети с ГБ VI/IX типов)

Особый интерес для исследования представляли 7 пациентов (30,4%), первично поступивших в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с подозрением на патологию печени, у которых впоследствии была диагностирована ГБ (Таблица 45).

Таблица 45 – Характеристика первичных пациентов, поступивших в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с подозрением на патологию печени, у которых впоследствии была диагностирована ГБ

№ пациента	Возраст	Тип ГБ
1	2 года 9 мес	Ia
2	1 год 2 мес	Ia
3	10 мес	Ib
4	6 лет 1 мес	III
5	5 лет 7 мес	VI
6	3 года 6 мес	IX
7	3 года 5 мес	IX

У всех детей в ночное время суток наблюдалась гипогликемия, процент которой от времени мониторинга составил от 0,5 до 13,8%. Причем у 4 (57,1%) из 7 пациентов концентрация глюкозы опускалась ниже 2,2 ммоль/л. Гипогликемия у пациентов была связана с отсутствием в рационе СКК, принимаемого перед сном. Исключением был первичный пациент (10 мес) с ГБ Ib подтипа с наименьшим процентом гипогликемии

(0,5%), находившийся на смешанном вскармливании и на момент исследования получавший кукурузный кисель в ночное время суток. Вполне логично, что при первичной госпитализации почти все профильные биохимические параметры пациентов (АЛТ, АСТ, ЛДГ, лактат, триглицериды, мочевая кислота) превышали нормальные значения.

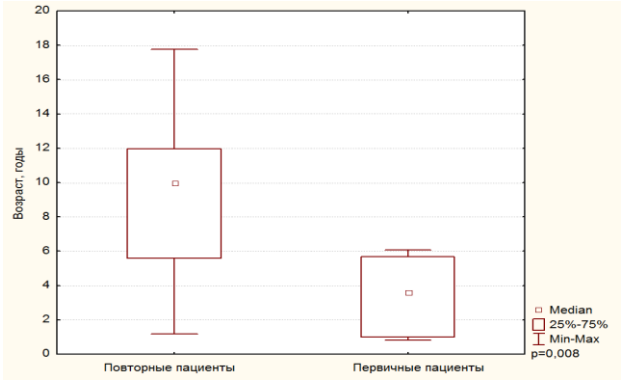


Рисунок 78 – Сравнение возраста повторных и первичных пациентов с ГБ

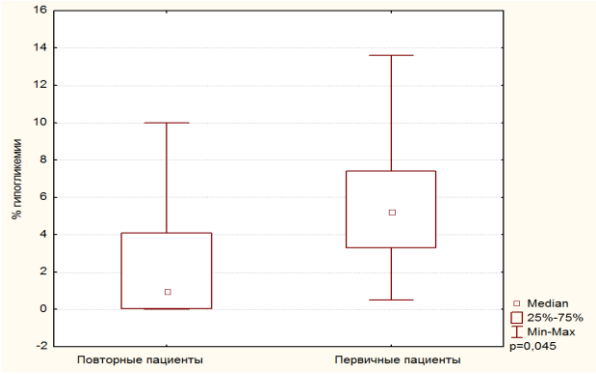


Рисунок 79 – Сравнение доли гипогликемий у повторных и первичных пациентов с ГБ

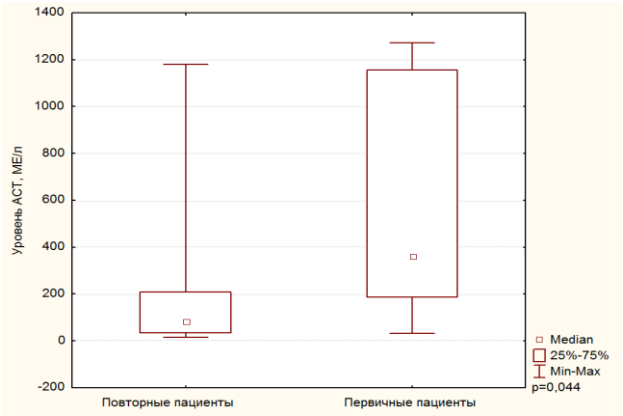


Рисунок 80 – Сравнение концентраций АСТ в сыворотке крови у повторных и первичных пациентов с ГБ

Согласно результатам, представленным в Таблице 46 и на Рисунках 78-80, возраст первичных пациентов был меньше (p=0,008), а процент гипогликемии за время 72-часового непрерывного мониторинга глюкозы был достоверно больше у первичных пациентов (p=0,045), как и уровень АСТ (p=0,044).

Таблица 46 – Лабораторная характеристика первичных и повторных пациентов с ГБ (n=23)

Показатель	**Подгруппы пациентов, медиана и интерквартильный размах**	
	1-я (n=7)	**2-я (n=16)**
Возраст, годы	**3,6** **[1,0; 5,7]** p1-2=0,008	10,0 [5,6; 12,0]
Доля гипогликемий, %	**5,2** **[3,3; 7,4]** p1-2=0,045	1,0 [0,1; 4,1]
Минимальная гипогликемия, ммоль/л	2,2 [2,2; 3,0]	2,9 [2,4; 3,3]
Глюкоза натощак, ммоль/л	3,6 [3,3; 4,0]	3,9 [3,1; 4,8]
АЛТ, МЕ/л	289,0 [129,0; 571,0]	82,0 [32,5; 217,5]
АСТ, МЕ/л	**362,0** **[187,0; 1155,0]** p1-2=0,044	83,0 [35,0; 209,0]
Лактат, ммоль/л	2,8 [2,1; 7,3]	2,5 [1,7; 5,2]
Холестерин, ммоль/л	4,2 [3,7; 4,7]	5,1 [4,1; 6,4]
Триглицериды, ммоль/л	1,7 [1,4; 10,4]	2,2 [1,4; 5,5]
ЛДГ, ЕД/л	294,0 [245,0; 352,0]	169,0 [153,0; 297,0]
Мочевая кислота, мкмоль/л	229,0 [204,0; 273,0]	306,0 [250,0; 475,0]

Корреляционный анализ выявил наличие определенных взаимосвязей показателей суточного мониторирования глюкозы (СНМГ) с основными лабораторными параметрами оценки степени тяжести детей с ГБ.

Наиболее важными представляются выявленные корреляции между долей гипогликемии и кратностью обращений пациентов в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, а также приверженностью лечению. Так, доля гипогликемических состояний была больше у первичных больных с неверифицированным диагнозом (r_s=0,429, p<0,05), а также у неприверженных пациентов (r_s= -0,431, p<0,05), у которых, кроме того, отмечались и более выраженные снижения уровня глюкозы (r_s=0,505, p<0,05). Независимо от этого, чем больше была частота гипогликемий, тем выраженнее была и сама гипогликемия (r_s= -0,919, p<0,01).

Чем тяжелее тип заболевания, тем наибольшие уровни лактата (r_s= -0,664, p<0,01) и триглицеридов (r_s= -0,673, p<0,01) отмечались у этих пациентов, что характеризует степень выраженности вторичных метаболических нарушений.

Концентрации АЛТ и АСТ (r_s=0,976, p<0,01), а также АЛТ и ЛДГ (r_s=0,808, p<0,01), АСТ и ЛДГ (r_s=0,794, p<0,01) лактата и триглицеридов (r_s=0,617, p<0,01), холестерина и триглицеридов (r_s=0,427, p<0,05) однонаправленно повышались.

Таким образом, по результатам 72-часового непрерывного мониторинга глюкозы было продемонстрировано, что доля гипогликемии у пациентов с ГБ напрямую коррелировала со степенью ее выраженности, а биохимические показатели (АЛТ, АСТ, ЛДГ, лактата, триглицеридов, холестерина) при проведении попарного корреляционного анализа имели однонаправленный рост, что подтверждается особенностями патогенеза заболевания. Рассчитанная по данным СНМГ доля гипогликемии зависела от кратности обращений и приверженности лечению. Значимое повышение доли гипогликемий было зафиксировано в группах первичных и неприверженных лечению пациентов с ГБ.

Результаты нашего исследования продемонстрировали успешное применение различных, в том числе новых методик для диагностики ГБ, верификации отдельных ее типов, неинвазивного определения стадии ФП, степени нарушений углеводного обмена. Также удалось уточнить различные аспекты патогенеза заболевания и его осложнений.

Технология массивного параллельного секвенирования нового поколения позволяет проводить диагностическое тестирование групп клинически и

генетически разнородных заболеваний, объединенных дефектами в механизмах образования и распада гликогена в печени, мышцах и других тканях. Разработанная методика (получен патент № 2621161 от 31.05.2017 г.) позволяет осуществлять раннее выявление ГБ у детей, что имеет решающее значение для быстрого установления корректного диагноза, своевременного назначения адекватного лечения, профилактики осложнений, а также увеличения продолжительности и КЖ пациентов. Высокий процент (44,6%) не описанных ранее мутаций может свидетельствовать о высокой гетерогенности и слабой изученности генетических причин развития ГБ у жителей, населяющих территорию современной России.

Также на основании данных рентгенографии, ДЭРА и сывороточных концентраций биомаркеров было выявлено, что у детей с ГБ активно протекают процессы костного ремоделирования, однако отмечается преобладание резорбции, поэтому 75,4% пациентов имеют отставание костного возраста от паспортного, а 45,5% – снижение МПКТ, в связи с чем они находятся в группе риска по развитию остеопороза.

При изучении механизмов ПГК нами установлено, что при ГБ у детей происходит активация как рецептор-зависимого (sAPO-1/FAS рецептор, sFAS-L, TNF-α), так и митохондриального (цитохром С, аннексин V) путей апоптоза. Отсутствие значимых различий между средними сывороточными концентрациями маркеров апоптоза и «профилем» их изменений при различных типах ГБ, вероятно, объясняется тем, что основные звенья патогенеза всех печеночных форм ГБ идентичны. В то же время частота случаев повышения концентраций каспазы-8 и каспазы-9 была выше при ГБ I типа, чем при других типах ГБ: 50,0 и 52,0%, соответственно. При этом превалировали пациенты с подтипом Ib: 16 из 19 детей (84,2%). В связи с этим ГБ следует рассматривать как форму патологии, связанную с усилением апоптоза, который способствует прогрессированию структурных изменений печени, что подтверждается и выявленными нами тесными взаимосвязями биомаркеров фиброзирования (ГК, ММП-2, -3, -8, -9, ТИМП-1) между собой, а также с концентрацией каспазы-9 в сыворотке крови. Данный факт свидетельствует о параллельном течении как процессов фиброзирования, так и ПГК (гепатоцитов) у пациентов с ГБ. Кроме того, повышенное у большинства (81,2%) детей с ГБ сывороточное содержание NO

может отражать наличие эндотелиальной дисфункции, развивающейся в рамках единого процесса фиброзирования печени.

По данным ТЭП, фибротические изменения печени различной степени выраженности чаще встречались у детей с ГБ (46,3%), чем у пациентов с МВ (29,8%) и МПС (28,0%), что также касалось непосредственно цирроза (9,2%, 7,1% и 4,0%, соответственно). Однако по риску развития диффузных изменений печени при медиане значений плотности, соответствовавшей F0, дети с ГБ занимали промежуточное положение (55,2%) между пациентами с МПС (77,8%) и МВ (40,5%). Важно отметить, что ТЭП позволяет выявить структурное поражение печени при ГБ у детей даже при отсутствии лабораторных изменений.

С другой стороны, анализ данных, полученных с применением методики ASQ, показал, что ЦП у детей с ГБ встречался в 40,0% случаев (у 18 из 45 пациентов), причем, у 11 (24,4%) из 45 больных отмечалась разница в интерпретации данных ASQ и ТЭП, что связано с различной техникой проведения методик и возможностями аппаратуры.

Общим КТ-признаком, характерным для всех типов ГБ, являлась выраженная гепатомегалия с преимущественным увеличением ЛД и индекса I сегмента. Особенность картины паренхимы печени при этой патологии – изменение ее рентгеновской плотности в зависимости от типа заболевания. Так, при I типе отмечалось ее снижение (40,0%) либо нормальные показатели (53,3%), а при III и VI/IX – наоборот, значительное повышение у 100,0% детей (наиболее выраженное при VI/IX типах). Нефромегалия (77,8%) и повышение денситометрических показателей паренхимы почек (61,1%) отмечалось только у пациентов с ГБ I типа. У 3,4% детей развивались аденомы печени. Выраженность гепатомегалии у пациентов с БВ была гораздо меньше, чем при ГБ, нормальная рентгеновская плотность печени выявлена в 55,6%, а повышенная – лишь в 7,4% случаев. Ни у одного ребенка не зафиксирована гиперденсивность коркового вещества почек.

Результаты 72-часового непрерывного мониторинга глюкозы продемонстрировали, что доля гипогликемии у пациентов с ГБ напрямую коррелировала со степенью ее выраженности, а биохимические показатели (АЛТ, АСТ, ЛДГ, лактата, триглицеридов, холестерина) при проведении попарного корреляционного анализа имели однонаправленный рост, что подтверждается

особенностями патогенеза заболевания. Рассчитанная по данным СНМГ доля гипогликемии зависела от кратности обращений и приверженности лечению. Значимое повышение доли гипогликемий было зафиксировано в группах первичных и неприверженных лечению пациентов с ГБ.

ГЛАВА 5. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ, ОСОБЕННОСТИ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ ДЕТЕЙ С ГЛИКОГЕНОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ИХ РОДИТЕЛЕЙ

5.1. Результаты оценки качества жизни детей с гликогеновой болезнью[10]

При сравнении разных возрастных групп между собой по ответам родителей и детей не было выявлено достоверных отличий, в связи с чем в дальнейшем исследовании детей не разделяли по возрастам (Таблицы 47, 48).

Таблица 47 – Сравнение ответов родителей детей с ГБ разных возрастов между собой

Показа-тели	Возрастные модули вопросника				*p* (К-У)
	2-4 года ($n_{родит.}$=12)	5-7 лет ($n_{родит.}$=10)	8-12 лет ($n_{родит.}$=14)	13-18 лет ($n_{родит.}$=4)	
ФФ	60,50 50,75; 74,00 28,00-100,00	45,00 29,50; 68,75 21,00-78,00	53,00 37,75; 75,75 9,00-87,00	51,50 15,25; 68,75 21,00-78,00	0,551
ЭФ	52,50 45,00; 68,75 35,00-85,00	52,50 48,75; 66,25 40,00-70,00	67,50 53,75; 72,75 31,00-95,00	67,5 42,50; 73,75 35,00-75,00	0,386
СФ	64,00 51,25; 80,00 35,00-95,00	70,0 58,75; 80,00 30,00-85,00	67,50 53,75; 81,25 30,00-95,00	72,50 58,75; 93,75 55,00-100,00	0,889
ФДС/ФШ	49,50 33,00; 74,50 33,00-100,00	50,00 37,50; 63,75 25,00-70,00	60,00 45,00; 70,00 40,00-75,00	60,00 40,00; 83,75 35,00-90,00	0,707
ОБ	60,22 48,96; 74,61 42,00-83,00	52,72 42,68; 68,19 36,74	59,78 47,28; 69,29 42,00-84,00	59,78 38,04; 81,52 35,00-85,00	0,720

Примечание. Здесь и далее в Таблицах 48-52: ФФ – физическое функционирование; ЭФ – эмоциональное функционирование; СФ – социальное функционирование; ФДС/ФШ – функционирование в детском саду/школе; ОБ – общий балл. В 1-й строке указана медиана, во 2-й – ИКР, в 3-й минимальное и максимальное значения, *p* (К-У) – оценка достоверности различий по методу Краскела-Уоллиса

[10] При написании настоящего раздела использованы фрагменты собственного текста, впервые опубликованные ранее в работах: Сурков А.Н., Черников В.В., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Потапов А.С., Винярская И.В. Результаты оценки качества жизни детей с печеночной формой гликогеновой болезни. Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (4): 90-94; Сурков А.Н., Черников В.В. Проспективное исследование качества жизни у детей с болезнями накопления гликогена. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017; 1: 108.

Таблица 48 – Сравнение ответов детей с ГБ разных возрастов между собой

Показатели	Возрастные модули вопросника			*p* (К-У)
	5-7 лет ($n_{детей}$=12)	8-12 лет ($n_{детей}$=15)	13-18 лет ($n_{детей}$=10)	
ФФ	71,50 29,25; 86,50 18,00-93,00	62,00 46,00; 78,00 25,00-84,00	73,00 65,00; 93,75 18,00-100,00	0,358
ЭФ	60,00 60,00; 73,75 40,00-100,00	75,00 60,00; 90,00 25,00-100,00	75,00 55,00; 91,25 50,00-100,00	0,394
СФ	68,50 60,00; 85,25 40,00-100,00	75,00 70,00; 90,00 50,00-100,00	82,50 68,75; 91,25 55,00-100,00	0,402
ФДС/ФШ	50,00 35,00; 60,00 20,00-62,00	60,00 57,50; 77,50 45,00-90,00	80,00 38,75; 90,00 20,00-95,00	0,430
ОБ	64,48 44,32; 75,08 36,00-86,00	67,39 58,33; 79,35 49,00-85,00	78,80 51,09; 91,30 42,00-96,00	0,229

При сравнении между собой ответов детей с ГБ и их родителей (Таблица 49) оказалось, что первые достоверно выше оценивают себя по показателям ФФ, ЭФ, СФ и ОБ (p=0,048, p=0,017, p=0,041, p=0,017, соответственно), поскольку, вероятно, не чувствуют себя больными, как и другие пациенты детского возраста с иными тяжелыми хроническими заболеваниями.

Таблица 49 – Сравнение ответов детей с ГБ и их родителей между собой

Показатели	Отвечающие		*p* (М-У)
	Дети ($n_{детей}$=37)	Родители ($n_{родит.}$=40)	
ФФ	68,00 48,00; 81,00 18,00-100,00	54,50 37,00; 74,00 9,00-100,00	**0,048**
ЭФ	70,00 60,00; 77,50 25,00-100,00	60,00 50,00; 70,00 31,00-95,00	**0,017**
СФ	75,00 61,00; 88,50 40,00-100,00	70,00 55,00; 80,00 30,00-100,00	**0,041**
ФДС/ФШ	60,00 47,50; 80,00 20,00-95,00	55,00 41,00; 66,00 25,00-100,00	0,281
ОБ	69,05 53,31; 79,35 36,00-96,00	59,03 47,01; 70,20 35,00-89,00	**0,017**

При сопоставлении ответов детей группы контроля и пациентов с ГБ (Таблица 50) выявлено, что последние достоверно ниже оценивают свое КЖ по показателям ФФ, СФ, ФДС/ФШ и ОБ (p=0,000, p=0,002, p=0,001, p=0,000, соответственно).

Таблица 50 – Сопоставление ответов детей группы контроля и пациентов с ГБ между собой

Показатели	**Группы отвечающих детей**		***p***
	Контроль ($n_{детей}$=43)	**ГБ ($n_{детей}$=37)**	**(М-У)**
ФФ	87,00 81,00; 93,00 62,00-100,00	68,00 48,00; 81,00 18,00-100,00	**0,000**
ЭФ	80,00 65,00; 87,50 30,00-100,00	70,00 60,00; 77,50 25,00-100,00	0,068
СФ	90,00 75,00; 95,00 65,00-100,00	75,00 61,00; 88,50 40,00-100,00	**0,002**
ФДС/ФШ	75,00 67,50; 90,00 52,00-100,00	60,00 47,50; 80,00 20,00-95,00	**0,001**
ОБ	82,61 74,96; 89,00 55,00-97,00	69,05 53,31; 79,35 36,36-95,65	0,000

Также было выявлено, что родители пациентов с ГБ по всем показателям оценивают КЖ своих детей значительно ниже (Таблица 51), чем родители в группе контроля (p=0,000, p=0,000, p=0,003, p=0,003, p=0,000, соответственно).

Таблица 51 – Сопоставление ответов родителей детей группы контроля и родителей пациентов с ГБ

Показатели	**Группы отвечающих родителей**		***p***
	Контроль ($n_{родит.}$=46)	**ГБ ($n_{родит.}$=40)**	**(М-У)**
ФФ	84,00 71,00; 96,00 50,00-100,00	54,50 37,00; 74,00 9,00-100,00	**0,000**
ЭФ	75,00 61,25; 85,00 35,00-95,00	60,00 50,00; 70,00 31,00-95,00	**0,000**

Продолжение Таблицы 51

Показатели	**Группы отвечающих родителей**		***p*** **(М-У)**
	Контроль ($n_{родит.}$=46)	**ГБ ($n_{родит.}$=40)**	
СФ	80,00 70,00; 100,00 45,00-100,00	70,00 55,00; 80,00 30,00-100,00	**0,003**
ФДС/ФШ	66,00 58,00; 75,00 31,00-100,00	55,00 41,00; 66,00 25,00-100,00	**0,003**
ОБ	77,69 68,56; 86,74 49,00-97,00	59,03 47,01; 70,20 35,00-89,00	**0,000**

При сравнении ответов детей с ГБ Ia/Ib подтипов и их родителей были выявлены достоверные различия по показателям ФФ (p=0,026) и ОБ (p=0,025). Различий в ответах детей с ГБ III и VI/IX типов и их родителей выявлено не было.

При сравнении ответов родителей детей с ГБ Ia/Ib, III, VI/IX подтипов с помощью критерия Краскела-Уоллиса были выявлены различия по показателям ФФ (p=0,024), СФ (p=0,023) и ОБ (p=0,047). При дальнейших попарных сравнениях (Таблица 52) установлено, что наивысший балл по ФФ отмечался по данным родителей детей с наиболее легкими по течению VI, IX типами ГБ – он был достоверно выше такового у пациентов с I и III типами ГБ (p_{1-3}=0,029, p_{2-3}=0,012, соответственно). Данный факт отразился и на значении ОБ – он был самым высоким также у детей с ГБ VI/IX типов (p_{1-3}=0,036, p_{2-3}=0,035, соответственно). Интересно, что самый низкий показатель по СФ зафиксирован у пациентов с III типом и достоверно отличался от такового при VI/IX типах (p_{2-3}=0,005).

Между ответами всей выборки детей с разными типами ГБ достоверных различий, по данным критерия Краскела-Уоллиса, не зафиксировано: ФФ – p=0,137, ЭФ – p=0,963, СФ – p=0,485, ФДС/ФШ – p=0,781, ОБ – p=0,544.

Также было установлено, что показатель ЭФ по ответам детей с ГБ был значимо выше (p=0,029), чем таковой при ФКУ – 70,00 [60,00; 77,50] против 60,00 [50,00; 70,00]. При этом по ответам родителей оказалось, что показатель ФФ достоверно ниже (p=0,001) у детей с ГБ, чем при ФКУ – 53,00 [31,00; 74,00] против 75,00 [59,00; 85,50], что отразилось и на ОБ (изменения были аналогичны) – 57,07 [45,92; 70,06] против 65,22 [58,15; 76,08], p=0,029. В то же время по ответам родителей дети с ГБ значительно

превосходили пациентов с МПС по показателям СФ: 70,00 [55,00; 80,00] против 52,50 [40,75; 75,00], p=0,021. Другие показатели у детей с данными заболеваниями не различались.

Таблица 52 – Сравнение ответов родителей детей с ГБ Ia/Ib, III и VI/IX типов

Показатели	**Типы ГБ**			***p*** **(М-У)**
	Ia/Ib ($n_{родит.}$**=15)**	**III** ($n_{родит.}$**=10)**	**VI/IX** ($n_{родит.}$**=15)**	
ФФ	40,00 25,00; 62,00 9,00-93,00	53,00 35,50; 58,25 25,00-68,00	71,00 56,00; 78,00 21,00-100,00	p_{1-2}=0,587 **p_{1-3}=0,029** **p_{2-3}=0,012**
ЭФ	55,00 45,00; 70,00 35,00-95,00	65,00 48,75; 72,50 40,00-80,00	65,00 50,00; 70,00 31,00-85,00	p_{1-2}=0,384 p_{1-3}=0,369 p_{2-3}=0,889
СФ	70,00 55,00-80,00 30,00-90,00	57,50 53,75; 61,25 30,00-80,00	75,00 70,00; 85,00 45,00-100,00	p_{1-2}=0,105 p_{1-3}=0,251 **p_{2-3}=0,005**
ФДС/ФШ	52,50 36,25; 69,00 25,00-100,00	58,00 40,00; 65,00 35,00-70,00	55,00 45,00; 68,75 33,00-90,00	p_{1-2}=0,865 p_{1-3}=0,817 p_{2-3}=0,932
ОБ	47,83 42,39; 69,05 35,00-84,00	58,62 45,94; 63,95 36,00-65,00	68,48 50,00; 76,47 43,00-89,00	p_{1-2}=0,739 **p_{1-3}=0,036** **p_{2-3}=0,035**

Примечание. p1-2 – достоверность различий между пациентами с Ia/Ib и III типами ГБ; p1-3 – между пациентами с Ia/Ib и VI/IX типами ГБ; p2-3 – пациентами с III и VI/IX типами ГБ

Таблица 53 – Взаимосвязи показателей КЖ с клинико-лабораторными параметрами у детей с ГБ (опрос пациентов)

Показатель	**ФФ**	**ЭФ**	**СФ**	**ФДС/ФШ**	**ОБ**
	r_s, $p<0,05$				
Пальмарная эритема	-0,85	-	-	-	-0,85
Общий белок	-	-	-	-0,93	-
Концентрация ЛДГ	-0,87	-0,86	-	-	-0,93
Концентрация КФК	-	-	-0,83	-	-
Концентрация ЩФ	-0,84	-	-0,72	-	-0,88
Концентрация ГГТ	-	-0,78	-	-	-

При проведении корреляционного анализа были выявлены взаимосвязи показателей КЖ (по данным опроса детей) и некоторых клинико-лабораторных

параметров (Таблицы 53, 54). Так, установлены отрицательные сильные связи между степенью ФФ и наличием пальмарной эритемы (внепеченочные проявления болезни) у детей, сывороточными концентрациями ЛДГ (показатель метаболических нарушений) и ЩФ (маркер холестаза). Обратная сильная корреляция была выявлена также между степенью ЭФ и концентрацией ГГТ в сыворотке крови (маркер холестаза). Кроме того, сильные отрицательные связи отмечались между степенью СФ и сывороточным содержанием КФК (маркер поражения мышечной ткани) и ЩФ. Также обратная сильная корреляция отмечалась между степенью ФДС/ФШ и уровнем общего белка (показатель острого воспаления) в сыворотке крови. Показатель ОБ отрицательно и сильно коррелировал с наличием пальмарной эритемы, уровнями ЛДГ, ЩФ в сыворотке крови.

Таблица 54 – Взаимосвязи показателей КЖ с клинико-лабораторными параметрами у детей с ГБ (опрос родителей пациентов)

Показатель	**ФФ**	**ЭФ**	**СФ**	**ОБ**
	r_s, $p<0,05$			
Тип ГБ	0,60	0,66	-	0,60
Возраст	-0,76	-	-	-0,75
Длительность болезни	-0,76	-	-	-0,79
Пальмарная эритема	-0,74	-	-	-0,68
Общий билирубин	-	-	-0,68	-
Размеры печени при перкуссии	-	-0,79	-	-
Концентрация ГГТ	-0,72	-0,86	-	-
Концентрация холестерина	-0,93	-0,70	-	-0,82
Концентрация ЩФ	-	-	-0,74	-
Концентрация КФК	-	-	-0,83	-

По данным опроса родителей, выявлена прямая сильная корреляция между показателем ФФ, ЭФ, общим баллом и типом заболевания, т.е. I тип ГБ характеризовался самыми низкими показателями, а III и VI/IX типы – наиболее высокими, что объясняется различной степенью тяжести течения этих типов.

Установлены отрицательные связи между ФФ, ОБ, возрастом и длительностью заболевания. Кроме того, отмечались отрицательные сильные корреляции между степенью ФФ, ЭФ, ОБ и уровнем холестерина в сыворотке крови (характеризующего

усиленный липолиз на фоне гипогликемии). С перкуторными размерами печени и сывороточным уровнем ГГТ отрицательно и сильно коррелировал показатель ЭФ. Одновременно с этим уровни ЩФ, КФК и общего билирубина в крови отрицательно коррелировали с показателем СФ. Полученные результаты можно объяснить тем, что на фоне хронического течения заболевания и ослабления родительского контроля дети по мере взросления начинают хуже соблюдать врачебные рекомендации и режим диетотерапии. Все это определяет частоту обострений заболевания и приводит к снижению общего самочувствия, за счет снижения физической активности ребенка, его эмоционального статуса и социальной адаптации.

Продолжительность наблюдения 18 детей с ГБ в динамике составила от 1 года до 8 лет, медиана – 2,00 [1,00; 7,00] года. Возраст первого анкетирования – 7 лет 6 мес [9 лет 0 мес; 8 лет 3 мес], возраст повторного анкетирования – 11 лет 2 мес [9 лет 4 мес; 14 лет 8 мес]. Оказалось, что при сравнении ответов детей и родителей между собой были получены достоверные отличия в первой точке анкетирования по показателям ФФ: 57,50 [20,25; 82,50] против 37,00 [28,00; 54,50] баллов, соответственно (p=0,037); ЭФ: 72,50 [58,75; 81,25] против 55,00 [40,00; 67,50] баллов, соответственно (p=0,039) и ОБ: 63,59 [42,21; 78,34] против 46,74 [38,07; 60,33] баллов соответственно (p=0,041). Однако при повторном анкетировании эти показатели выровнялись за счет повышения баллов КЖ по ответам родителей и отсутствия ухудшения КЖ детей (p=0,622, p=0,720, p=0,733, соответственно). При оценке показателей КЖ в динамике не было получено достоверных отличий как по ответам детей, так и по ответам родителей (p>0,05).

Таким образом, результаты исследования КЖ свидетельствуют о том, что дети с ГБ оценивают свое КЖ выше, чем их родители по параметрам ФФ, ЭФ, СФ и ОБ, поскольку, вероятно, не чувствуют себя больными. Родители детей с ГБ по всем показателям оценивают КЖ своих детей ниже, чем родители здоровых детей. Были установлены разнообразные корреляции показателей КЖ с различными клинико-лабораторными параметрами, что подтверждает информативность и необходимость оценки КЖ у пациентов с ГБ.

Оказалось, что изначально дети с ГБ по сравнению со своими родителями достоверно выше оценивают свое КЖ. Однако отмечается тенденция к увеличению баллов КЖ по ответам родителей по мере взросления ребенка и увеличения длительности заболевания, что может быть связано с повышением ответственности

родителей за состояние своего ребенка, повышением приверженности терапии. Несмотря на хроническое течение неизлечимой в настоящее время ГБ, тенденции к ухудшению показателей КЖ ребенка в динамике не отмечается, что связано с определенной эффективностью поддерживающей терапии, направленной на профилактику осложнений.

5.2. Исследование психологических и медико-социальных факторов, влияющих на результаты лечения детей с гликогеновой болезнью[11]

При проведении исследования установлено, что среди 37 пациентов с ГБ младших школьников было 23 (62,2%), подростков – 14 (37,8%) человек. Все дети (100,0%) воспитывались в семье, посещали образовательную организацию, из них 21 (56,8%) ребенок находился на очной форме обучения, 16 (43,2%) – на домашней.

Состояние пациентов, оцененное по данным клинического и лабораторного обследования, приведено на Рисунке 81.

Как видно из представленных данных, наибольшее число детей – 22 (59,5%) – находились в состоянии метаболической субкомпенсации, 9 (24,3%) – в состоянии декомпенсации и только 6 (16,2%) – в состоянии компенсации.

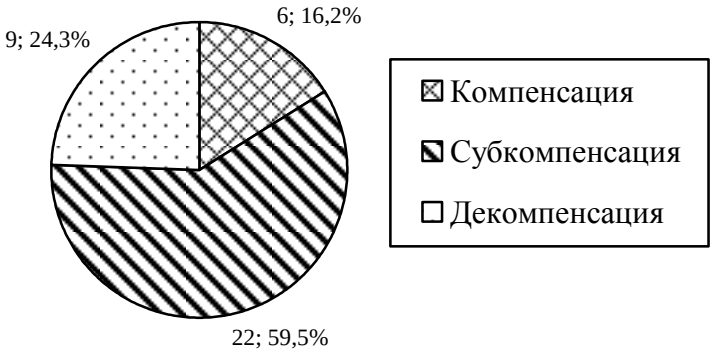


Рисунок 81 – Состояние пациентов с ГБ, по данным клинического и лабораторного обследования

[11] При написании настоящего раздела использованы фрагменты собственного текста, впервые опубликованные ранее в работах: Мазурова Н.В., Сурков А.Н. Особенности отношения к процессу лечения детей с печеночной формой гликогеновой болезни и их родителей. Вопросы диагностики в педиатрии. 2012; 4 (1): 47-52; Мазурова Н.В., Сурков А.Н., Бушуева Т.В. Адаптация к заболеванию и процессу лечения детей с редкими наследственными болезнями обмена веществ и их родителей. Актуальные проблемы психологического знания. 2013; 2 (27): 107-117.

Распределение пациентов по типам ГБ с разной степенью компенсации состояния представлено на Рисунке 82.

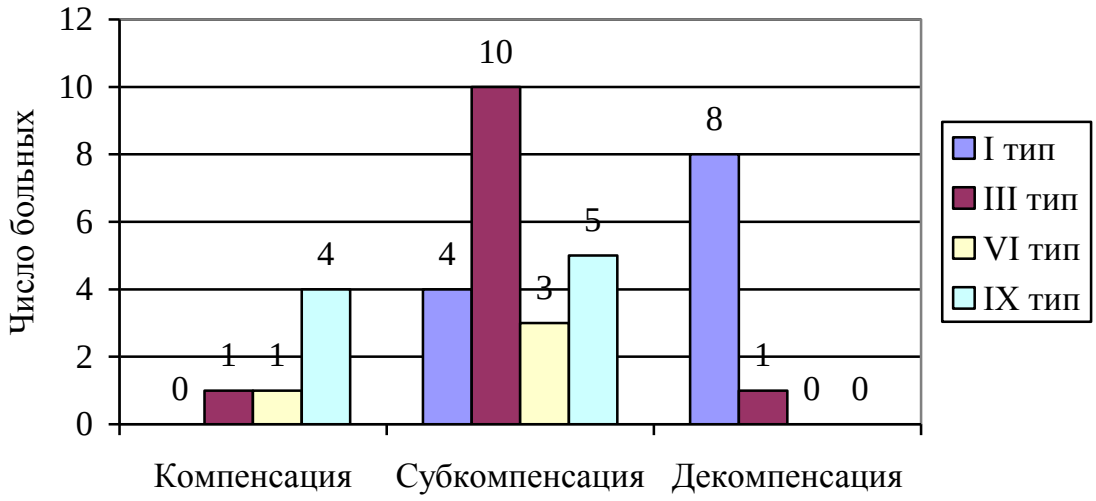


Рисунок 82 – Состояние пациентов в зависимости от типа ГБ

Оказалось, что среди пациентов в состоянии субкомпенсации больше всего детей было с III типом – 10 (45,5%) и гораздо меньше с I, VI и IX типами – 4 (18,2%), 3 (13,6%) и 5 (22,7%), соответственно. Наибольшее число пациентов в состоянии декомпенсации страдали I типом ГБ – 8 (88,9%), III типом – только 1 (11,1%) ребенок, при этом ни один не имел VI и IX типы. Компенсированное состояние чаще всего отмечалось у детей с IX типом ГБ – 4 (66,7%), реже с III и VI типами – по 1 (16,7%) ребенку и ни у одного пациента с I типом, что подтверждает мнение о наибольшей тяжести именно этой формы заболевания.

5.2.1. Медико-социальная характеристика детей с гликогеновой болезнью

В ходе анализа результатов беседы с психологом, а также данных, полученных из медицинской документации, было установлено, что социальные условия жизни пациентов с ГБ отличаются от обычных и имеют свои специфические особенности (Таблица 55).

Таблица 55 – Степень специфичности социальных условий среды у детей с ГБ (*n*=37)

Уровень балльной оценки	Общее число детей Абс. / %	Тип ГБ				Различия значимы при χ^2=16.812, p<0,01
		I (*n*=12)	III (*n*=12)	VI (*n*=4)	IX (*n*=9)	
Высокая (5-8 баллов)	9 / 24,32	8 / 88,89	1 / 11,11	0	0	26.148, p<0,01
Средняя (9-12 баллов)	20 / 54,04	4 / 20,00	10 / 50,00	2 / 10,00	4 / 20,00	
Низкая (13-15 баллов)	8 / 21,62	0	1 / 12,50	2 / 25,00	5 / 62,50	

Как видно из представленных данных, наибольшая специфичность социальных условий среды имела место у 9 (24,3%) из 37 детей, среди которых наибольшее число страдали I типом ГБ – 8 (88,9%) человек и только 1 (11,1%) ребенок – III типом. Это было вызвано тем, что стабильность физического состояния ребенка определялась регулярностью и тщательностью выполнения лечебных процедур, в частности контролем гликемии. При этом терапевтический режим кардинальным образом менял образ жизни ребенка, ограничивал его активность и свободу, так как не позволял на долгое время отлучаться от места жительства, посещать образовательную организацию. Социальное ограничение проявлялось также значительным сужением рациона питания и необходимостью регулярно принимать СКК. При нарушении этого режима физическое состояние детей могло резко ухудшаться, в связи с чем пациенты были вынуждены часто госпитализироваться в стационар для проведения диагностических и лечебных мероприятий. В таких социальных условиях возрастные психологические потребности детей не удовлетворялись в полной мере, а образ жизни семьи подвергался значительным изменениям.

У большинства пациентов отмечалась средняя специфичность социальной среды – у 20 (54,0%) из 37 детей. В основном это были пациенты, страдавшие III типом ГБ – 10 (50,0%) и в значительно меньшей степени I, VI и IX типами – 4 (20,0%), 2 (10,0%) и 4 (20,0%) пациента, соответственно. Такие дети росли и воспитывались в социальных условиях, отличающихся от обычных. Средняя специфичность социальной среды была обусловлена более стабильным физическим состоянием пациентов, при котором госпитализации в стационар более редки, лечебные процедуры, прием СКК и контроль

гликемии реализовывались с меньшей частотой, ограничения в рационе питания менее значительные, то есть режим лечения не полностью изменял образ жизни ребенка, позволял посещать образовательную организацию и быть активным достаточно продолжительное время.

Низкая специфичность социальных условий, обусловленная режимом лечения, имела место лишь у 8 (21,6%) из 37 пациентов, из них больше всего детей страдали IX типом ГБ – 5 (62,5%), VI тип отмечен у 2 (25,0%), а III тип – только у 1 (12,5%) ребенка. В этом случае лечебные мероприятия незначительно изменяли характерный для семьи образ жизни.

Наличие вышеупомянутых специфических социальных условий развития и социальных ограничений стали причиной возникновения у детей с ГБ различных негативных социально-психологических последствий (Таблица 56).

Таблица 56 – Негативные социально-психологические последствия течения ГБ у детей (*n*=37)

Социально-психологические последствия болезни	**Общее число детей Абс. / %**	**Тип ГБ**				**Различия значимы при $\chi 2=11.345$ $p<0,01$**
		I (*n*=12)	III (*n*=12)	VI (*n*=4)	IX (*n*=9)	
Фиксация на физическом дискомфорте, связанном с болезнью	21 / 56,76	12 / 57,14	6 / 28,57	1 / 4,76	2 / 9,52	15.383, *p*=0,002
Трудности построения жизненных планов	27 / 72,97	12 / 44,44	11 / 40,75	1 / 3,70	3 / 11,11	21.576, *p*=0,002
Сужение видов деятельности	17 / 45,95	9 / 52,94	8 / 47,06	0	0	17.203, *p*<0,001
Переживание неуспешности в учебной деятельности	15 / 40,54	2 / 13,33	10 / 66,67	1 / 6,67	2 / 13,33	11.334, *p*=0,004
Низкий уровень самостоятельности и чрезмерная зависимость от взрослого	31 / 83,78	12 / 41,38	11 / 37,93	1 / 3,45	5 / 17,24	14.052, *p*=0,003

Продолжение Таблицы 56

Социально-психологические последствия болезни	**Общее число детей Абс. / %**	**Тип ГБ**				**Различия значимы при $\chi 2=11.345$ $p<0,01$**
		I (*n*=12)	III (*n*=12)	VI (*n*=4)	IX (*n*=9)	
Неудовлетворенность общением и статусом в группе сверстников	14 / 37,84	2 / 14,29	8 / 57,14	1 / 7,14	3 / 21,43	7.870, *p*=0,049
Негативное отношение к внешности	13 / 35,14	2 / 15,38	8 / 61,55	1 / 7,69	2 / 15,38	7.815, *p*=0,049
Недостаточный объем социокультурного опыта, низкая социальная адаптированность	12 / 32,43	8 / 66,67	4 / 33,33	0	0	12.662 *p*=0,004

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у 29 (78,4%) из 37 детей сужение социальных контактов до общения только с небольшим числом близких, осуществляющих уход за ребенком, довольно часто приводило к низкому уровню самостоятельности и чрезмерной зависимости от них, что препятствовало повышению психологической зрелости и личностному взрослению. Среди таких пациентов наибольшее число страдали I и III типами ГБ – 12 (41,4%) и 11 (37,9%), соответственно, наименьшее VI и IX типами – 1 (3,5%) и 5 (17,2%), соответственно.

Достаточно высокая вероятность непредвиденных госпитализаций в связи с нестабильным физическим состоянием и возможными обострениями у 27 (73,0%) из 37 пациентов стала причиной невозможности построения и, как следствие, отсутствия жизненных планов как у ребенка, так и у его близких. Это препятствовало рациональному использованию семейных ресурсов и не позволяло наиболее полно реализовать личностный потенциал как ребенку, так и его близким. Среди них наибольшее число детей страдали I и III типами ГБ – 12 (44,4%) и 11 (40,8%), соответственно, наименьшее VI и IX типами – 1 (3,7%) и 3 (11,1%), соответственно.

Физический дискомфорт испытывал 21 (56,8%) из 37 пациентов, причем большинство из них страдали I типом ГБ – 12 (57,1%), значительно меньше III, VI и IX типами – 6 (28,6%), 1 (4,8%) и 2 (9,5%), соответственно. Пациенты жаловались на

быстрое утомление, слабость в течение дня, сонливость, периодическое чувство голода, в некоторых случаях – на болевые ощущения. Среди них 10 (47,6%) детей значительное внимание в беседе уделяли обсуждению своих неприятных телесных ощущений, они не могли самостоятельно переключиться на другие темы, рассказать о любимых или рутинных видах деятельности в течение дня. Их психологическое состояние довольно часто усугублялось внешними факторами: тревожными родительскими опасениями и регулярным обсуждением с ними возможных негативных исходов болезни. Нередко дети испытывали дефицит новых впечатлений и общения, в том числе в силу ситуации длительного лечения в круглосуточном стационаре.

У 11 (52,4%) из 21 ребенка фиксация на физическом дискомфорте имела отчасти ситуативный характер. Она была обусловлена периодическими ухудшениями самочувствия, а также необходимостью регулярного проведения контрольных диагностических обследований, в ходе которых могли быть обнаружены негативные изменения в состоянии здоровья. Однако при улучшении состояния негативные мысли и переживания становились менее выраженными, более часто возникали положительные эмоции, а жизненные перспективы становились оптимистичнее, активизировалась потребность в деятельности, в том числе межличностном общении.

У 17 (45,9%) из 37 пациентов наблюдалось сужение видов деятельности, обусловленное, прежде всего, тяжелым физическим состоянием, строгим режимом физических и психологических ограничений, а также ориентированностью взрослых на лечение и сохранение жизни ребенка, без заострения внимания на его психологическом состоянии. Довольно часто организация деятельности ребенка ограничивалась учебной деятельностью и сводилась к усвоению школьной программы, другие актуальные психологические потребности, как и индивидуальные психофизические возможности, практически не учитывались. Такие негативные социально-психологические последствия отмечались исключительно у пациентов с I и III типами ГБ – 9 (52,9%) и 8 (47,1%), соответственно.

Несоответствующая психологическим потребностям детей социальная ситуация развития становилась источником дополнительных переживаний детей, связанных с хронической неуспешностью в учебной деятельности, что было отмечено у 15 (40,5%) из 37 пациентов. Отсутствие возможности реализоваться в других более подходящих видах деятельности и ощутить удовольствие от достижения положительного результата,

испытать чувство собственной состоятельности приводило к длительному эмоциональному напряжению и невротизации, в некоторых случаях к устойчивому снижению настроения у 2 (13,3%) детей с I типом ГБ, у 10 (66,7%) – с III, у 1 (6,7%) – с VI и у 2 (13,3%) – с IX типом ГБ.

У 14 (37,8%) из 37 пациентов личностная незрелость детей с ГБ в сочетании с недостаточным опытом систематического общения в детском коллективе (длительные госпитализации, домашняя форма обучения) стали источниками формирования устойчивых переживаний, связанных с отсутствием друзей или неудовлетворенностью статусом в группе сверстников. Распределение пациентов по типам ГБ выглядело следующим образом: I тип – 2 (14,3%), III – 8 (57,2%), VI тип – 1 (7,1%), IX тип – 3 (21,4%) ребенка.

У 13 (35,1%) из 37 детей было выявлено негативное отношение к собственной внешности. Отчасти это можно объяснить двумя объективными причинам. Во-первых, стремлением детей начиная со старшего дошкольного возраста себя сравнить с другими и искать свое место в группе сверстников. Во-вторых, специфические для многих детей с ГБ особенности внешности (низкий рост, астеничное телосложение, «кукольное» лицо, увеличенный живот) становились источником негативных эмоций и дополнительной темой для переживаний. Такие психологические проблемы как: неприятие собственного телесного «Я», личностная незрелость и отсутствие необходимого позитивного опыта взаимодействия со сверстниками, обусловливали нежелание детей расширять круг социального общения, вступать и поддерживать новые социальные контакты, что вызывало трудности социальной адаптации, в том числе во время пребывания в медицинском стационаре. Среди этих пациентов 2 (15,4%) страдали I типом ГБ, 8 (61,6%) – III, 1 (7,7%) – VI и 2 (15,3%) – IX.

Важно отметить, что у детей с I и III типами ГБ по сравнению с пациентами с VI и IX типами, наблюдалось одновременно несколько социально-психологических проблем, то есть они имели более сложную устойчивую структуру. В частности, дети с I и III типами в силу значительных физических ограничений гораздо реже, чем пациенты с VI и IX типами, посещали школу, а значит реже получали разнообразный социокультурный опыт, в том числе общались в организованном детском коллективе. В 100,0% случаев дети с I и III типами ГБ были фиксированы на негативных переживаниях, связанных с необходимостью регулярно принимать крахмал и ограничивать пищевой рацион. Они не

имели жизненных перспектив, не умели планировать ближайшее будущее, их деятельность в течение дня была однообразна, общение со сверстниками лимитировано.

Ограничение социокультурного опыта и недостаточная социальная адаптированность большинства детей с ГБ была подтверждена данными, полученными с помощью анкеты «Изучение социализированности личности учащегося» (варианты для младших школьников М.И. Рожкова). Согласно им, у 12 (32,4%) из 37 человек имел место низкий уровень социальной адаптированности. Из этих детей 8 (66,8%) страдали I типом, 4 (33,3%) – III типом ГБ. Они испытывали трудности соблюдения норм и правил поведения, нуждались во внешнем контроле и оценке своих действий взрослым, их социальная активность отличалась низкой произвольностью. Находясь на лечении, такие пациенты (вне зависимости от паспортного возраста) нуждались в постоянной опеке со стороны взрослых (родителей, медицинского персонала, воспитателя, психолога).

5.2.2. Исследование эмоциональной сферы детей с гликогеновой болезнью

Количественный анализ результатов исследования эмоциональной сферы по параметру «отклонение от аутогенной нормы» (методика М. Люшера) показал, что психологическое состояние детей с ГБ менее благоприятное, по сравнению с установленным нормативным значением (Таблица 57).

Для них характерны: повышенная возбудимость, частые перепады настроения, недостаточные произвольность и самоконтроль, быстрая утомляемость любым видом деятельности.

Среднее значение по генеральной совокупности параметра «аутогенное отклонение от нормы» составило 5 баллов. По степени отклонения от аутогенной нормы внутри генеральной совокупности наблюдалось следующее.

У 21 (56,8%) из 37 пациентов с ГБ выявлено среднее отклонение от аутогенной нормы (5 баллов по методике). Эти дети испытывали повышенный уровень эмоционального напряжения (возбудимость, тревога), трудности произвольной регуляции, быстро истощались при осуществлении целенаправленной интенсивной деятельности, были уязвимы в стрессовой ситуации. Среди них I типом страдали 4 (19,1%), III – 10 (47,5%), VI – 3 (14,3%), IX – 4 (19,1%) ребенка.

Таблица 57 – Результаты исследования эмоционального состояния детей с ГБ по методике «Цветовой тест диагностики нервно-психических состояний и отношений» М. Люшера

Отклонение от аутогенной нормы	**Общее число детей Абс. / %**	**Тип ГБ**				**Различия значимы при χ^2=16.812, p<0,01**
		I (n=12)	III (n=12)	VI (n=4)	IX (n=9)	
Незначительное	7 / 18,9	0	1 / 14,3	1 / 14,3	5 / 71,4	25.841, p=0,01
Среднее	21 / 56,8	4 / 19,1	10 / 47,5	3 / 14,3	4 / 19,1	
Значительное	9 / 24,3	8 / 88,9	1 / 11,1	0	0	

У 9 (24,3%) из 37 пациентов с ГБ зафиксировано значительное отклонение от аутогенной нормы (6 баллов по методике). Их эмоциональное состояние характеризовалось непродуктивным эмоциональным напряжением, частыми колебаниями настроения, низкими волевым контролем и работоспособностью, высоким уровнем тревоги и склонностью к фиксации на негативных переживаниях. Среди них были дети только с I и III типами ГБ: 8 (88,89%) и 1 (11,1%), соответственно.

Лишь у 7 (18,9%) из 37 пациентов имело место незначительное отклонение от аутогенной нормы (4 балла по методике), что свидетельствовало об отсутствии у детей непродуктивного эмоционального напряжения и наличии оптимальных механизмов волевой регуляции, сформированных навыков самоконтроля. Вместе с тем, на фоне переутомления, стресса для них были характерны периоды длительного снижения работоспособности. Эти дети имели III, VI и IX типы: 1 (14,3%), 1 (14,3%) и 5 (71,4%) человек.

Качественный анализ результатов, полученных по методике «Рисунок неизвестного животного» (М.З. Дукаревич, адаптация А.Л. Венгера), позволил установить у детей с ГБ наличие таких эмоциональных трудностей как: снижение настроения, тревога, быстрая утомляемость и пресыщаемость целенаправленной деятельностью, низкая эмоционально-волевая регуляция (Таблица 58).

Таблица 58 – Результаты исследования психологического состояния детей с ГБ по методике «Рисунок неизвестного животного» (М.З. Дукаревич, адаптация А.Л. Венгера)

Признак	**Общее число детей Абс. / %**	**Тип ГБ**				**Различия значимы при χ^2=5,991, p<0,05**
		I (n=12)	III (n=12)	VI (n=4)	IX (n=9)	
Сниженный фон настроения	12 / 32,4	3 / 25,0	7 / 58,3	0	2 / 16,7	7.815, p=0,097
Тревога	18 / 48,7	9 / 50,0	6 / 33,3	1 / 5,6	2 / 11,1	6.576, p=0,081
Утомляемость	15 / 40,5	8 / 53,3	5 / 33,3	1 / 6,7	1 / 6,7	8.281, p=0,041
Снижение эмоционально-волевой регуляции	19 / 51,4	10 / 52,6	7 / 36,8	0	2 / 10,5	12.426, p=0,007
Благоприятное психологическое состояние	11 / 29,7	1 / 9,1	3 / 27,3	1 / 9,1	6 / 54,6	8.679, p=0,034

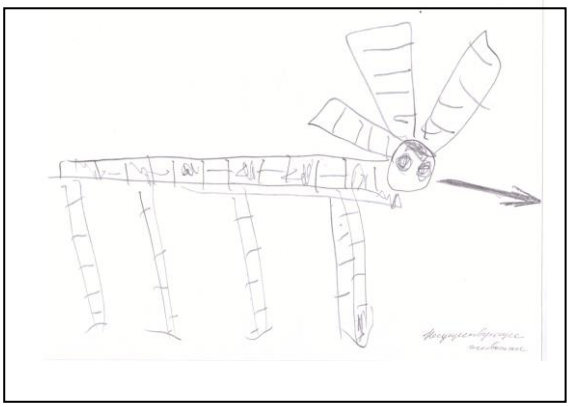
В 37 рисунках детей с ГБ выявлены следующие признаки: у 12 (32,4%) – ситуативного снижения настроения (выбор холодных цветовых решений, уменьшение размеров изображения); у 18 (48,7%) – тревоги (множественные линии, стирание и исправление линий, штриховка рисунка, увеличение его размера); у 15 (40,5%) – быстрой утомляемости и пресыщаемости (слабый нажим, малое количество деталей, схематичность, меньшая выразительность объекта, незавершенность отдельных деталей или всего изображения); у 19 (51,4%) – снижение эмоционально-волевой регуляции (сильные колебания нажима, варьирование размеров рисунков); только у 11 (29,7%) – благоприятного психологического состояния (наличие теплых оттенков и разнообразных деталей).



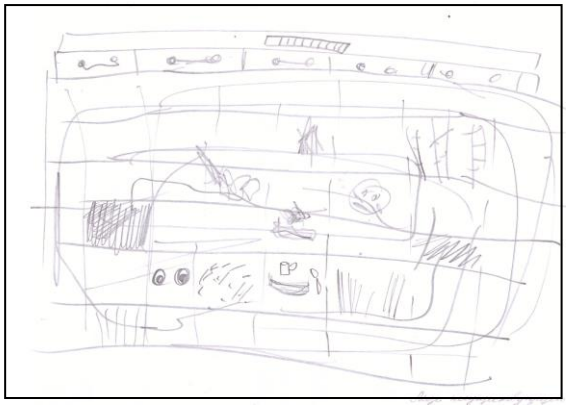
А



Б



В



Г

Рисунок 83 А-Г – Рисунки пациента П. в возрасте 17 лет с тяжелым течением ГБ Ib подтипа: А – дом; Б – компьютер; В – несуществующее животное; Г – мозг несуществующего животного

Обращало на себя внимание меньшее количество признаков негативного эмоционального состояния в работах детей преимущественно с VI и IX типами и увеличение их числа в рисунках детей с I и III типами ГБ. Сочетание же в рисунках детей с I типом признаков тревоги, утомляемости/пресыщаемости и снижения

эмоционально-волевой регуляции свидетельствуют об их психологической уязвимости (Рисунок 83 А-Г). Результаты, полученные по «Рисунку неизвестного животного» (М.З. Дукаревич, адаптация А.Л. Венгера), дополнили данные по методике «Цветовой тест диагностики нервно-психических состояний и отношений» (М. Люшер).

5.2.3. Исследование самосознания детей с гликогеновой болезнью

Анализ психологических данных, полученных с помощью «Методики исследования самооценки Т.В. Дембо – С.Я. Рубинштейн», установил следующее (Таблица 59).

Таблица 59 – Результаты исследования самосознания детей с ГБ с помощью «Методики исследования самооценки Т.В. Дембо – С.Я. Рубинштейн»

Параметры	**Общее число детей Абс. / %**	**Тип ГБ**				**Различия значимы при $\chi 2>16.812$, $p<0,01$**
		I (n=12)	III (n=12)	VI (n=4)	IX (n=9)	
Высокая/средняя самооценка при средней степени дифференцированности*	9 / 24,3	0	1 / 11,1	2 / 22,2	6 / 66,7	19.24, $p<0,01$
Завышенная/заниженная самооценка при высокой дифференциации	16 / 43,2	4 / 25,0	7 / 43,8	2 / 12,4	3 / 18,8	
Завышенная/средняя/заниженная самооценка при слабой дифференциации	12 / 32,5	8 / 66,6	4 / 33,4	0	0	

Как видно из представленных данных, слабо дифференцированная самооценка, для которой характерны незрелость самосознания и небольшой объем представлений о себе, основывающийся на мнении и оценках взрослых, выявлена у 12 (32,5%) из 37 пациентов с ГБ. Среди таких пациентов были исключительно дети с I и III типами заболевания: 8 (66,6%) и 4 (33,4%), соответственно.

У 25 (67,6%) из 37 детей выявлена дифференцированная самооценка. Дети способны самостоятельно оценить себя в различных сферах жизни, достаточно объективно сопоставить свои возможности с предъявляемыми социальными требованиями, что соответствует нормативному развитию самосознания на определенном возрастном этапе. Вместе с тем, у 16 (43,2%) из 37 человек с дифференцированной самооценкой наблюдались признаки субъективного завышения или занижения своих возможностей, при сильной степени дифференцированности оценок. Этот факт свидетельствует о том, что у детей имела место высокая внутриличностная конфликтность, длительный эмоциональный дискомфорт и риск соматизации эмоционального напряжения. Наиболее часто такой вариант самосознания отмечался у детей с III типом ГБ – 7 (43,8%) человек, в сравнении с I, VI и IX типами – 4 (25,0%), 2 (12,5%) и 3 (18,8%) ребенка, соответственно.

Самое благоприятное с точки зрения личностного развития сочетание среднего/высокого уровня самооценки при умеренной степени дифференцированности наблюдалось у 9 (24,3%) из 37 детей с ГБ, среди которых больше всего пациентов имели IX тип – 6 (66,7%), а III и VI типы – только 1 (11,1%) и 2 (22,2%) ребенка, соответственно.

5.2.4. Исследование приверженности лечению родителей детей с гликогеновой болезнью

Сопоставление результатов беседы и анкетирования родителей позволило установить степень приверженности лечению (Таблица 60). Согласно данному критерию, оказалось, что большинство родителей имели средний уровень приверженности (4-7 баллов) – 21 (56,8%) из 37 человек, достаточный уровень (8-10 баллов) отмечался у 10 (27,0%) родителей, низкий (0-3 балла) – у 6 (16,2%).

Родители с достаточным уровнем приверженности выполняли все медицинские рекомендации, важные и необходимые для стабилизации физического состояния ребенка с определенным типом ГБ.

Таблица 60 – Результаты обследования родителей детей с ГБ по анкете «Оценка комплаентности родителей» (Д.Е. Мориски, Л.В. Грин, адаптация М.С. Ртищевой, С.Б. Лазуренко)

Критерии	**Балльная оценка приверженности родителей (среднее значение)**		
	Достаточный уровень	Средний уровень	Низкий уровень
Регулярность использования глюкометра в домашних условиях	2	1,43	0,67
Соблюдение графика приема фармакологических препаратов при нестабильном физическом состоянии	1,8	1,38	0,67
Соблюдение лечебного пищевого режима/диеты	1,6	1,1	0,33
Соблюдение графика приема крахмала при нестабильном физическом состоянии	2	1,57	0,5
Соблюдение графика приема крахмала при улучшении/стабилизации физического состояния	1,5	1,0	0,17
Средний балл по анкете	8,9	6,47	2,33

При среднем уровне качество соблюдения медицинских рекомендаций, необходимых и достаточных для стабилизации физического состояния ребенка с определенным типом ГБ, было неполным, то есть имели место некоторые нарушения, незначительно ухудшавшие состояние здоровья. Родители с низким уровнем приверженности нарушали или самостоятельно вносили коррективы в медицинские рекомендации, в результате чего не удавалось достичь возможной стабилизации физического состояния ребенка с определенным типом ГБ.

При этом, результаты обследования показали, что уровень приверженности родителей не связан с типом ГБ ребенка (Таблица 61). В то же время выявлена положительная корреляция этого параметра с тяжестью физического состояния пациентов (r_s=0,37, p<0,05): чем выше был уровень приверженности родителей, тем чаще удавалось достичь стадии метаболической компенсации или по крайней мере субкомпенсации.

Таблица 61 – Приверженность лечению родителей детей с различными типами ГБ

Уровень приверженности	**Общее число детей Абс. / %**	**Тип ГБ**			
		I (*n*=12)	III (*n*=12)	VI (*n*=4)	IX (*n*=9)
Достаточный	10 / 27,0	5 / 50,0	2 / 20,0	1 / 10,0	2 / 20,0
Средний	21 / 56,8	4 / 19,1	9 / 42,8	2 / 9,5	6 / 28,6
Низкий	6 / 20,2	3 / 49,9	1 / 16,7	1 / 16,7	1 / 16,7

Оказалось, что наибольшее число родителей имели средний уровень приверженности – 21 (56,8%) из 37 человек. Их дети страдали разными типами ГБ: I тип – 4 (19,1%), III тип – 9 (42,8%), VI тип – 2 (9,5%) и IX тип – 6 (28,6%). Состояние болезни было расценено врачом как стадия метаболической субкомпенсации у 8 (38,1%) из 21 ребенка (все пациенты имели III тип ГБ) и компенсации также у 8, из которых VI тип имели 2 (25,0%), а IX тип – 6 (75,0%) человек. Остальные 5 (23,8%) детей находились в состоянии декомпенсации и страдали I типом – 4 (80,0%), III типом – 1 (20,0%) ребенок.

Родители со средним уровнем приверженности были недостаточно включены в процесс лечения и ухода за ребенком, не уделяли должного внимания удовлетворению физиологических и психологических потребностей. Взрослые не всегда имели достаточный уровень осведомленности о серьезности заболевания и необходимости лечения ребенка, зачастую они были склонны обращаться к сомнительным источникам информации (интернет, нетрадиционная медицина и т.п.). Часто в силу периодического внезапного ухудшения физического состояния ребенка, недостаточности позитивного опыта лечения, они не замечали связи между соблюдением рекомендаций врача и стабилизацией состояния здоровья. Длительные усилия по уходу за больным ребенком, не приводящие к существенным результатам, способствовали росту эмоционального напряжения и тревоги, провоцировали родителей к постоянным сомнениям и проверкам правильности действий специалистов в различных источниках информации (специалисты, медицинская литература, знакомые, средства массовой информации). Довольно часто это сочеталось с отсутствием последовательности и систематичности в их деятельности и/или частичной реализацией рекомендаций, спонтанным внесением корректив, нарушением схемы лечения. Родители признавались, что соблюдали

врачебные назначения «время от времени», пропускали прием препаратов, когда замечали, что «ребенок и так чувствует себя хорошо». И, наоборот, они демонстрировали большую включенность, если состояние детей ухудшалось. Дополнительным фактором снижения приверженности, в основном у матерей, было отсутствие должной поддержки со стороны социального окружения, возможности разделять ответственность за жизнь и состояние здоровья ребенка с другими членами семьи, полноценно отдыхать и восстанавливать собственные эмоциональные ресурсы.

С достаточным уровнем приверженности лечению было только 10 (27,0%) взрослых. Это родители детей с I типом ГБ – 5 (50,0%), III – 2 (20,0%), VI – 1 (10,0%), IX – 2 (20,0%). В стадии метаболической субкомпенсации находились 6 человек: с I типом – 5 (83,3%), с III типом – 1 (16,7%). Стадия компенсации наблюдалась у 4 пациентов: при III типе – у 1 (25,0%), VI типе – у 1 (25,0%), IX типе – у 2 (50,0%) человек.

Интересно, что у родителей с высоким уровнем приверженности физическое и психологическое состояние детей с тяжелым течением болезни (I тип ГБ) было значительно лучше, чем у детей с I типом ГБ, воспитывающихся родителями со средним уровнем приверженности.

Важно отметить, что более высокий уровень приверженности родителей способствовал улучшению и стабилизации состояния детей с помощью индивидуально подобранной схемы лечения даже при достаточно тяжелом течении болезни. Все родители имели достаточный уровень осведомленности о заболевании ребенка, доверительное отношение к процессу лечения. Они демонстрировали понимание важности следования рекомендациям врача и их влияния не только на состояние здоровья ребенка, но и на его жизнь. Некоторые из родителей, отвечая на вопросы анкеты, искренне изумлялись «а как же может быть по-другому», тем самым показывая ценностные ориентации на неукоснительное соблюдение режима лечения, отсутствие сомнений в его правильности и необходимости. В деятельности они вели себя организованно, настойчиво, подчас жестко в ситуации ночного кормления ребенка, измерения уровня глюкозы в крови, следования режиму, что было следствием рациональной расстановки приоритетов в родительских установках. Такой результат в этой группе был достигнут, в том числе, благодаря высокой организованности и личностной зрелости родителей, наличию грамотной информации и позитивного опыта сотрудничества с врачами. Также немаловажным фактором стало наличие широкой

социальной поддержки семьи, высокая внутрисемейная сплоченность и разделение нагрузки по уходу за ребенком между его близкими.

Особого внимания заслуживали родители с низкой приверженностью лечению ребенка – 6 (16,2%) из 37 человек. По типу ГБ их дети распределялись следующим образом: I тип – 3 (49,9%), III тип – 1 (16,7%), VI тип – 1 (16,7%), IX тип – 1 (16,7%). Все дети с I и III типами ГБ находились в стадии метаболической декомпенсации, а пациенты с VI и IX типами ГБ – в стадии субкомпенсации. Однако стабилизация физического состояния ребенка в большей степени определялась типом и характером течения болезни и в меньшей – качеством выполнения родителями медицинских рекомендаций.

Низкий уровень приверженности лечению сочетался с недостаточной родительской компетентностью и в вопросах воспитания детей. Это были взрослые, имевшие минимальный уровень осведомленности о заболевании и, соответственно, необходимости лечения ребенка, либо, информация, которой они руководствовались при принятии решений и в процессе выполнения лечебных процедур, была крайне противоречивой. У 3 (50,0%) из 6 детей диагноз был выставлен со значительным опозданием, и длительное время дети либо не получали лечения, либо оно было некорректным, что провоцировало недоверие родителей к медицинской помощи в целом. В силу разочарования или отсутствия понимания важности лечения, следования диете, они не были готовы к длительным целенаправленным трудоемким усилиям, систематической и последовательной реализации медицинских рекомендаций. Двое родителей (33,3%) в беседе признались, что не имеют дома глюкометра и не понимают необходимости его использования. Многие взрослые отмечали, что часто забывали давать ребенку СКК, пропускали время его приема, а то и вовсе отменяли по своему усмотрению. Реалистичность ситуации подтверждалась не только отсутствием стабилизации физического состояния ребенка, но и наличием/присоединением вторичных осложнений. Обращало на себя внимание преувеличение родителями степени собственных моральных страданий, нежелание брать ответственность за лечение и уход за ребенком, стремление переложить ее на окружающих. В основном, это было связано с личностными особенностями родителей, незрелостью и/или асоциальным поведением, что вызывало негативное отношение к лечению, являлось причиной пассивности, склонности к конфликтам.

Таким образом, обследование показало, что приверженность родителей лечению детей с ГБ является одним из определяющих социально-психологических условий стабилизации их физического состояния. При более высоком уровне приверженности лечению состояние детей чаще достигало стадии метаболической компенсации и субкомпенсации, что было связано с неукоснительным соблюдением родителями врачебных рекомендаций (r_s=0,37, p<0,05). В то же время отсутствовала прямая связь между типом ГБ, тяжестью самого заболевания и готовностью родителей к выполнению медицинских назначений. Установлено, что при наличии большего объема систематической и тщательной медицинской поддержки, постоянного контакта с врачами родители детей с более тяжелым течением болезни демонстрировали и более высокий уровень приверженности, что являлось отражением понимания связи между соблюдением врачебных рекомендаций и жизнью ребенка. Среди факторов, оказывающих позитивное влияние на приверженность родителей лечению, можно выделить: уровень осведомленности и понимания важности лечения, готовность прикладывать длительные систематические усилия, уровень личностной зрелости, поддержка со стороны социального окружения. Также установлено, что уровень приверженности родителей достоверно связан с психологическим благополучием ребенка (r_s=0,79, p<0,001): внимательное отношение к лечению ребенка подразумевает и удовлетворение его психологических потребностей, создание благоприятных условий среды. С другой стороны, отсутствие ранней диагностики заболевания ребенка, определения типа ГБ, своевременно начатого лечения значительно снижает степень приверженности родителей**.** Среди факторов, негативно влияющих на данный параметр, также можно выделить: низкий уровень осведомленности о заболевании, личностная незрелость и эмоциональная нестабильность взрослых, отсутствие внутрисемейной поддержки и сплоченности.

5.2.5. Сравнительный анализ результатов психолого-педагогического обследования детей с гликогеновой болезнью

Сопоставительный анализ результатов психолого-педагогического обследования подтвердил наличие тесной взаимосвязи между характером течения болезни, который определяется типом ГБ, социальными условиями жизни и психологическим состоянием

детей: эмоциями, самосознанием и социальной адаптивностью (Таблица 62).

Таблица 62 – Взаимосвязи между социальными условиями жизни, психологическим и соматическим состоянием пациентов с ГБ

Параметр	**Тип ГБ**	**Метаболическая компенсация**	**Социальные условия**
Метаболическая компенсация	0,79 p<0,001	-	-
Социальные условия	0,72 p<0,001	0,86 p=0,001	-
Психологическое состояние	0,35 p<0,05	0,41 p=0,012	0,37 p=0,023

Как видно из представленных данных, тип ГБ определял характер ее течения и степень метаболической компенсации. Длительность и устойчивость метаболической компенсации влияли на физическое функционирование ребенка: в состоянии метаболической компенсации снижение физического функционирования было незначительным; при субкомпенсации – более выраженным; при декомпенсации – крайне ограниченным. Для стабилизации и улучшении физического состояния ребенка назначались определенные медицинские мероприятия, выполнение которых тем или иным образом меняло социальные условия жизни ребенка. При VI и IX типах ГБ возможна устойчивая метаболическая компенсация, в силу чего схема лечения изменяет социальные условия незначительно, обуславливая их низкую специфичность (r_s=0,72, p<0,001). При III типе ГБ чаще имело место состояние субкомпенсации, при которой схема лечения более строгая и специфичность социальных условий более выражена (средняя). Для I типа ГБ характерно состояние декомпенсации, сложная схема лечения и максимальная специфичность социальных условий (высокая). Вместе с тем, физическое состояние/функционирование во многом определяло психическую и социальную активность ребенка, его психологические возможности и ограничения, что в совокупности представляло собой психологическое состояние. Так, у детей с метаболической декомпенсацией, тяжелое физическое состояние и максимальная специфичность социальных условий во многом объясняли наиболее высокие показатели непродуктивного эмоционального напряжения и неблагоприятных вариантов развития самосознания (незрелое, конфликтное), низкую социальную адаптивность (r_s=0,79,

p<0,001).

И, наоборот, у детей с метаболической компенсацией (VI, IX типы), физические и психическое развитие которых более стабильно, а социальные условия менее специфичны, фиксируются низкие показатели эмоционального напряжения, вполне зрелое положительное самосознание и высокая социальна адаптивность.

При равных физических предпосылках (времени начала болезни, типе ГБ, степени метаболической компенсации) психологическое благополучие ребенка зависело от степени соответствия социальных условий среды его физическим, возрастным и индивидуальным психологическим потребностям (r_s=0,37, p=0,023). Этого соответствия позволяет достичь определенная система семейного воспитания. Оптимальные условия воспитания являются средством профилактики возникновения и/или способствует сглаживанию социальных последствий болезни, улучшению эмоционального состояния, гармоничному формированию детской личности. Например, наличие у ребенка с III типом ГБ (состояние декомпенсации) высоких психологических показателей, отсутствие устойчивых Я-переживаний свидетельствует, прежде всего, о созданных взрослыми благоприятных условиях воспитания. И, наоборот, средние значения психологических показателей у детей с VI и IX типами на фоне длительной метаболической компенсации, могут быть объяснены недостаточно благоприятной социальной ситуацией развития.

Аналогичная взаимосвязь была выявлена между приверженностью родителей и психофизическим состоянием ребенка. При высокой приверженности родители более точно выполняли схему лечения, что приводило к улучшению физического и социального функционирования, и, как следствие, психологического состояния.

Так, у родителей с высоким уровнем приверженности большинство детей имели более благоприятное психологическое состояние. Только у одного ребенка в состоянии метаболической декомпенсации (I тип ГБ) были установлены низкие значения по всем психологическим параметрам, свидетельствующие о неблагоприятном развитии личности, что подтверждает тесную взаимосвязь физического и психологического состояния.

У родителей со средним уровнем приверженности, подавляющее большинство детей, несмотря на относительно стабильное физическое функционирование, имели неустойчивое психологическое состояние, характеризующееся повышенным уровнем непродуктивного эмоционального напряжения, конфликтной самооценкой и

недостаточной социальной адаптивностью.

Наиболее тяжелое психологическое состояние, несмотря на стабильное физическое функционирование, наблюдалось у детей родителей с низкой приверженностью. У таких родителей ни один ребенок не имел благоприятного прогноза развития личности. Согласно полученным данным, в большинстве случаев низкая приверженность лечению сочетается с недостаточной родительской компетентностью и в вопросах воспитания детей, что обусловлено различными причинами (в том числе низким культурным уровнем современных родителей, асоциальными установками, личностной незрелостью) и подлежит отдельному изучению.

От двух взаимосвязанных между собой медико-социальных факторов: характера метаболической компенсации, который определяет физическое функционирование индивида и степени соответствия социальной среды физическим и психологическим потребностям ребенка, что является условием оптимального психического развития, зависит прогноз психического развития и социальной адаптации детей с ГБ. Учет этих факторов в ходе качественного и количественного анализа результатов обнаружил существующую логическую связь в разнородных психолого-педагогических данных, что позволило выделить три типа детей, страдающих ГБ (Рисунок 84, Таблица 63).

Краткая психологическая характеристика каждого из выделенных типов пациентов с ГБ представлена ниже:

- Дети с благоприятным прогнозом развития личности, при метаболической компенсации/субкомпенсации и достаточном соответствии условий воспитания и лечения физическим и психологическим потребностям ребенка.
- Дети с риском неблагоприятного развития личности, при метаболической компенсации/субкомпенсации и неполном соответствии условий воспитания и лечения физическим и психологическим потребностям ребенка.
- Дети с неблагоприятным прогнозом развития личности, при метаболической субкомпенсации/декомпенсации и несоответствии условий воспитания и лечения физическим и психологическим потребностям ребенка.

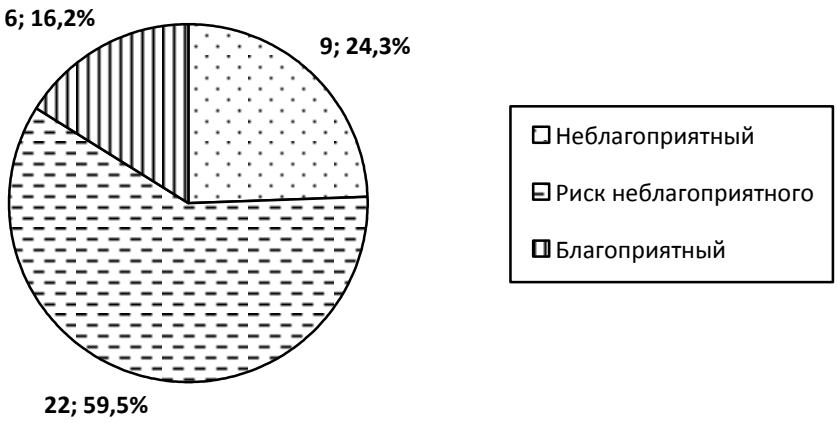


Рисунок 84 – Распределение пациентов с ГБ в зависимости от прогноза развития личности (*n*=37)

Таблица 63 – Психологическая характеристика детей с ГБ с разным прогнозом личностного развития

Сферы	Неблагоприятный прогноз развития личности	Риск неблагоприятного развития личности	Благоприятный прогноз развития личности
Степень специфичности социальных условий	1,2	2,3	3
Социальная адаптированность	1,6	2,2	3
Психологическое состояние	1,8	1,95	2,66
Самосознание	1,9	2,1	2,83

Как видно из представленных данных, только у 6 (16,2%) из 37 детей констатирован благоприятный прогноз развития личности. Среди них пациенты с ГБ в стадии метаболической компенсации: с VI типом – 1 (16,7%), с IX типом – 4 (66,6%) человека, в стадии субкомпенсации 1 (16,7%) ребенок с III типом. При достаточном соответствии условий воспитания и лечения физическим и психологическим потребностям. Низкая специфичность социальных условий практически не меняла привычный образ жизни семьи, а условия воспитания и лечения, в целом, соответствовали физическим и психологическим потребностям детей. Контроль за

состоянием здоровья осуществлялся в рамках диспансерного наблюдения. Дети систематически посещали школу, были включены в общение со сверстниками. При незначительной, но систематической опеке взрослых они соблюдали схему приема препаратов и крахмала. Важно обратить внимание на высокий уровень приверженности родителей и их ориентированность на потребности детей, что привело к созданию оптимальных условий для их развития. В частности, благоприятный прогноз личности у ребенка с III типом ГБ в стадии метаболической субкомпенсации во многом можно объяснить оптимальной родительской стратегией в отношении лечения и воспитания ребенка с первых дней жизни. Они регулярно обращались за помощью к специалистам и оперативно реагировали на рекомендации врача и медицинского психолога, что позволило оптимизировать социальные условия, тем самым оказать благотворное влияние на развитие его личности.

Для таких пациентов характерно относительно стабильное эмоциональное состояние, положительная дифференцированная самооценка и высокий уровень социальной адаптивности. Выявленные эмоциональные трудности (тревога, сниженный фон настроения) носили преимущественно ситуативный характер, а самооценка и содержание переживаний соответствовали особенностям возраста. В частности, они касались трудностей, связанных с обретением психологической автономии от взрослых, принятием внешности и пола, развитием интимно-личностного общения со сверстниками, формированием жизненных целей. Вместе с тем, наблюдалась повышенная уязвимость детей в ситуациях, требующая длительных психофизических нагрузок, построения жизненных и профессиональных планов с учетом состояния здоровья.

Большинство детей – 22 (59,5%) из 37 – имели риск неблагоприятного прогноза. Метаболическая компенсация имела место у 6 (27,3%) человек, из них с III и VI типами было по 1 ребенку (16,7 и 16,7%, соответственно), с IX – 4 (66,6%). Состояние субкомпенсации отмечено у 15 (68,2%) детей, из них с I типом ГБ было 4 (26,7%), с III – 8 (53,3%), с VI – 2 (13,3%), с IX – 1 (6,7%) ребенок. У них имело место неполное соответствие условий воспитания и лечения физическим и психологическим потребностям ребенка. Один ребенок (4,6%) с III типом ГБ находился в стадии декомпенсации, однако условия воспитания и лечения достаточно соответствовали физическим и психологическим потребностям ребенка.

Социальную ситуацию развития детей с метаболической субкомпенсацией можно охарактеризовать как средне специфичную. Пациенты часто находились на стационарном лечении, их распорядок дня и социальная активность зависели от режима лечения. Они вынуждены были соблюдать дробный прием пищи, измерять глюкозу в крови. По состоянию здоровья дети преимущественно находились на домашней или индивидуальной форме обучения с редкими посещениями образовательной организации, в связи с чем их круг общения, как правило, был ограничен общением с близкими. Важно отметить, что далеко не все родители этих детей были готовы к регулярному выполнению врачебных назначений, что нередко становилось одной из причин ухудшения самочувствия детей.

У пациентов с метаболической компенсацией социальная ситуация развития была схожа с образом жизни детей с метаболической субкомпенсацией. Несмотря на их большие физические возможности, в силу различных причин (в том числе опасений внезапного ухудшения состояния здоровья) родители продолжали излишне опекать детей, создавать режим социальных ограничений, щадящей физической и педагогической нагрузки, что препятствовало реализации их личностного потенциала.

У одного ребенка, несмотря на состояние метаболической декомпенсации, зафиксировано достаточное соответствие условий воспитания и лечения физическим и психологическим потребностям ребенка. Родители полностью соблюдали режим лечения, крайне внимательно относились к изменениям физического состояния. В зависимости от ситуации гибко меняли режим психофизической нагрузки, включали ребенка в посильные виды деятельности и общение, что обеспечило комфортное самоощущение и более гармоничное развитие личности относительно других детей с метаболической декомпенсацией. В целом, для детей данной группы характерны: повышенная чувствительность к внешнему воздействию, тревожность, эмоциональная возбудимость и истощаемость. Большинство пациентов были склонны к фиксации на физическом дискомфорте и негативных переживаниях, связанных с лечением. На фоне несоответствия учебной нагрузки реальным возможностям ребенка, отсутствия необходимого объема деятельности, полноценного общения со сверстниками пациенты испытывали устойчивые переживания, связанные с собственной несостоятельностью. На фоне повышенной внутриличностной конфликтности дети крайне редко были способны принять особенности внешности, что становилось дополнительным

источником переживаний.

Неблагоприятный прогноз развития личности имели 9 (24,3%) из 37 пациентов, состояние декомпенсации отмечено у 8 детей: с I типом – 7 (87,5%), с III – 1 (12,5%) ребенок; состояние субкомпенсации – у 1 ребенка с I типом ГБ.

Социальные условия жизни этих детей можно охарактеризовать как максимально специфичные. Стабильность физического состояния детей определялась регулярностью и тщательностью выполнения лечебных процедур, поэтому режим лечения кардинальным образом менял их образ жизни. Дети постоянно нуждались во внешнем уходе и длительном регулярном лечении в круглосуточном стационаре. От качества исполнения родителями назначений врача (в том числе соблюдение строгой диеты, приема СКК) во многом зависело их физическое состояние. К сожалению, многие родители, в силу различных причин, неспособны были выполнять рекомендации врача, а также реализовать психологические потребности тяжелобольных детей.

Тяжесть состояния, значительная специфичность социальных условий оказывали неблагоприятное влияние на психологическое состояние и развитие личности. Поэтому вне зависимости от паспортного возраста для детей этой группы характерны: повышенная эмоциональная истощаемость, трудности самостоятельной регуляции и контроля поведения. Для них свойственны сужение деятельности и низкая социальная активность.

Пациенты были значительно фиксированы на физическом дискомфорте, не могли самостоятельно переключиться с негативных переживаний на продуктивную деятельность и общение. Большинство детей данной группы инфантильны, имели незрелое самосознание, что не позволяло им самостоятельно оценить свои действия и поступки. Они были психологически зависимы от близких, их социальное функционирование полностью определялось взрослыми (родителями, медицинским персоналом).

Таким образом, содержание психолого-педагогической помощи ребенку зависит от характера метаболической компенсации и степени соответствия социальной ситуации развития его возрастным и индивидуальным потребностям. Учитывая нарастающий характер негативных социально-психологических последствий ГБ, психолого-педагогическая поддержка пациента и его семьи должна начинаться с

момента выявления болезни и осуществляться на всех этапах психического развития. При метаболической декомпенсации она способствует ситуативному улучшению психологического состояния и частичной социализации, при субкомпенсации она обеспечивают стабилизацию физического и психологического состояния, а также социальную адаптацию в обществе; при устойчивой метаболической компенсации является основной реализации личностного потенциала ребенка.

Таким образом, результаты исследования КЖ свидетельствуют о том, что дети с ГБ оценивают свое КЖ выше, чем их родители по параметрам ФФ, ЭФ, СФ и ОБ, поскольку, вероятно, не чувствуют себя больными. Родители детей с ГБ по всем показателям оценивают КЖ своих детей ниже, чем родители здоровых детей. Были установлены разнообразные корреляции показателей КЖ с различными клинико-лабораторными параметрами, что подтверждает информативность и необходимость оценки КЖ у пациентов с ГБ. Оказалось, что изначально дети с ГБ по сравнению со своими родителями достоверно выше оценивают свое КЖ. Однако отмечается тенденция к увеличению баллов КЖ по ответам родителей по мере взросления ребенка и увеличения длительности заболевания, что может быть связано с повышением ответственности родителей за состояние своего ребенка, повышением приверженности терапии. Несмотря на хроническое течение неизлечимой в настоящее время ГБ, тенденции к ухудшению показателей КЖ ребенка в динамике не отмечается, что связано с определенной эффективностью поддерживающей терапии, направленной на профилактику осложнений.

Степень специфичности социальных условий среды и социальных ограничений определялась типом ГБ и, как следствие, физическим состоянием ребенка, а также организацией лечебного процесса для его стабилизации. Так, у детей с I и III типами ГБ социальные ограничения оказались более выраженными, чем у пациентов с VI и IX типами. Специфическая социальная ситуация развития, физические и социально-психологические ограничения стали причиной возникновения различных по степени выраженности отклонений в психологическом развитии детей с ГБ, а также низкого уровня их социальной адаптации. Обобщение психолого-педагогических данных позволяет констатировать, что более благоприятное эмоциональное состояние наблюдается

у детей с VI, IX типами и менее благоприятное – у детей с I и III типам. Связь эмоционального состояния и типа ГБ объясняется особенностями метаболической компенсации. Так, при метаболической компенсации и субкомпенсации физическое и эмоциональное состояние детей, работа ЦНС лучше, а при декомпенсации – хуже в силу частых эпизодов гипогликемии и интоксикации организма. Вместе с тем, у детей с ГБ, независимо от характера течения болезни, ситуация усугубляется ограничением реализации их психологического потенциала и несоответствием социальных условий среды возрастным психологическим потребностям.

Самосознание у детей с ГБ различается по степени зрелости. Зрелая самооценка чаще встречается у пациентов с VI и IX типами и не характерна для детей с I типом. Различные варианты развития самооценки характерны для детей с III типом. Таким образом, зрелость самооценки зависит от типа ГБ, который, в свою очередь, во многом определяет степень метаболической компенсации, физическое и социальное функционирование организма.

Таким образом, сочетание оптимальных социальных условий воспитания и лечения в случае метаболической декомпенсации способствует сохранению жизни ребенка, реализации его индивидуальных психологических возможностей и частичной социализации, снижению риска возникновения осложнений; при субкомпенсации – обеспечивают стабилизацию физического и психологического состояния, а также социальную адаптацию в обществе; при устойчивой метаболической компенсации – являются основой реализации личностного потенциала ребенка.

ГЛАВА 6. ОРГАНИЗАЦИЯ РАЦИОНАЛЬНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ И ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ГЛИКОГЕНОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ЧЛЕНАМ ИХ СЕМЕЙ, ПОВЫШЕНИЕ КВАЛИФИКАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

6.1. Совершенствование медицинской помощи детям с гликогеновой болезнью[12]

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

I – муниципальный (родильный дом, районная поликлиника или больница, городская больница);

II – региональный (областная или краевая больница);

III – Федеральный (например, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России или иной Федеральный педиатрический центр, имеющий соответствующие материально технические и кадровые ресурсы).

Задачи I уровня:

1. заподозрить заболевание по клиническим признакам (бледность кожных покровов, увеличение размеров живота, гепатомегалия, судороги, трудные пробуждения, беспокойство ребенка при длительных периодах между кормлениями, наличие ГБ у сибсов и др.);
2. если возможно, то провести исследование гликемических кривых при нагрузке глюкозой;
3. направить на консультацию в медицинское учреждение II уровня.

[12] При написании настоящего раздела использованы фрагменты собственного текста, впервые опубликованные ранее в работе: 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.

Задачи II уровня:

1. на основании клинико-лабораторного и ультразвукового обследования подтверждается (или исключается) возможность наличия у ребенка ГБ;
2. диспансерное наблюдение – используя Федеральные клинические рекомендации, разработанные и утвержденные Союзом педиатров России, проводить дополнительную клинико-функциональную диагностику и лечение.

Задачи III уровня:

1. окончательная верификация ГБ с помощью молекулярно-генетического исследования в референсном Федеральном центре;
2. специализированное медицинское и психологическое обследование пациента с ГБ не реже одного раза в год с выдачей заключения о дальнейшей тактике лечения;
3. пренатальная диагностика ГБ, медико-генетическое консультирование;
4. инициация терапии после подтверждения диагноза; подбор терапии в зависимости от выраженности метаболических нарушений; плановое лечение.

После установления диагноза ГБ 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 для людей, не имеющих медицинского образования. С родителями следует провести повторную встречу через 1-2 дня и ответить на вопросы, которые могут у них возникнуть. Другим сотрудникам центра (психологам, социальным работникам, диетологу, медицинским сестрам и др.), участвующим в лечении ребенка с ГБ, также следует уделить внимание родителями ребенка, объясняя или акцентируя их внимание на наиболее важных аспектах лечения. Как известно, далеко не все родители способны адекватно оценить некоторые ключевые факты, касающиеся ГБ. Поэтому в качестве источника информации необходимо использовать соответствующую литературу, которая всегда должна быть доступна.

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

Лечение пациентов с ГБ необходимо проводить только в специализированных центрах. Терапия не ограничивается рамками медикаментозного лечения: таким больным требуется комплексная медико-социальная помощь при активном участии не только врачей, но и медицинских сестер, диетологов, психологов и социальных работников. Следует также активно вовлекать в процесс лечения обоих родителей пациента и обучать их необходимым навыкам помощи больному ребенку.

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

В условиях Федеральной государственной медицинской организации рекомендуется регулярное амбулаторное наблюдение за больными (поликлинический прием или дневной стационар), с госпитализацией в специализированную клинику (круглосуточное отделение) в случае развития осложнений заболевания.

В Таблице 64 приведен план регулярного ежеквартального и годового осмотров пациентов с ГБ, разработанный и внедренный в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. В рамках консультативного приема ребенок и родители получают необходимую информацию по дальнейшему лечению, питанию, консультируются психологом и социальным работником. Следует отметить, что подобные Федеральные центры должны располагать возможностью оказывать указанные виды медико-социальной помощи на всех этапах: амбулаторном, в дневном и круглосуточном стационарах.

Таким образом, с учетом разработанного нами плана обследования пациентов с ГБ будет возможно составить новый актуальный на сегодняшний день медико-экономический стандарт (МЭС) и рассчитать его стоимость для разных этапов оказания медицинской помощи таким больным.

Таблица 64 – План диспансерного обследования пациента с ГБ в Консультативно-диагностическом центре, гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой и отделении стационарозамещающих технологий ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Обязательное при каждом диспансерном приеме обследование	**Частота проведения**
Антропометрия (длина, масса тела, расчет массо-ростового соотношения)	1 раз в 3 месяца
Клинический анализ крови	1 раз в 3 месяца (дополнительно при хронической нейтропении и ее лечении Г-КСФ)
Клинический анализ мочи	1 раз в 3 месяца
Контроль гликемии	1 раз в 3 месяца (дополнительно при обострении, на фоне интеркуррентных заболеваний)
Контроль кислотно-основного состояния	1 раз в 3 месяца (дополнительно при обострении, на фоне интеркуррентных заболеваний)
Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, лактат, общий белок, холестерин, триглицериды, мочевая кислота, билирубин, КФК, ЛДГ, глюкоза, электролиты)	1 раз в 3 месяца (дополнительно при обострении, на фоне интеркуррентных заболеваний)
Обязательное ежегодное обследование в стационаре	**Частота проведения**
Коагулограмма	1 раз в год
Цитохимическое исследование крови	1 раз в год
Гликемический профиль (при первичной госпитализации для верификации диагноза – с глюкозой, далее – с пищевой нагрузкой)	1 раз в год
72-часовое непрерывное мониторирование глюкозы	2 раза при первичной госпитализации (при поступлении и перед выпиской для оценки эффективности СКК), далее через 6 мес, далее 1 раз в год
Определение концентрации альфа-фетопротеина в сыворотке крови	1 раз в год (при наличии аденом печени 1 раз в 3-6 месяцев)
Исследование суточной экскреции солей с мочой, кальций-креатининовый коэффициент	1 раз в год

Окончание Таблицы 64

Обязательное ежегодное обследование в стационаре	**Частота проведения**
Анализ мочи по Аддис-Каковскому	1 раз в год
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, сердца	1 раз в год
Транзиентная эластография 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 месяцев)
Эзофагогастродуоденоскопия (по показаниям)	1 раз в год
Рентгенография костей кистей и ДЭРА поясничного отдела позвоночника	1 раз в год
Электрокардиограмма	1 раз в год
Молекулярно-генетическое исследование	Однократно для верификации типа ГБ
Также при ежегодном обследовании в стационаре проводятся все исследования, осуществляемые при каждом амбулаторном приеме. Кроме того, дополнительно по показаниям проводится рентгенография органов грудной клетки, позвоночника, электроэнцефалограмма, МРТ головного мозга, определение в крови концентраций IgG, IgM, IgA, HBsAg, anti-HCV, микробиологическое исследование мазков из носа и зева, пункционная биопсия печени с морфологическим исследованием биоптата, консультации различных специалистов (диетолог, кардиолог, нефролог, гематолог, невролог, хирург, оториноларинголог, ортопед, эндокринолог, стоматолог, вакцинолог, психолог, педагог, социальный работник) и др.	

По нашему мнению, активное диспансерное наблюдение позволит вести регистр пациентов с ГБ, разработать индивидуальные схемы лечения, обеспечить преемственность в лечении пациентов между Федеральным центром, детскими городскими поликлиниками и клиническими больницами с медицинскими учреждениями, где наблюдаются взрослые пациенты с ГБ, наладить схему лекарственного обеспечения и реабилитации больных, гарантировать контроль за финансовыми затратами на лечение, способствовать повышению квалификации врачей и среднего медицинского персонала по проблеме ГБ и повышению качества оказания медицинской помощи таким пациентам в амбулаторно-поликлинических условиях, в стационаре и на дому.

Разработанный нами алгоритм диспансерного наблюдения пациентов с ГБ приведен на Рисунке 85.

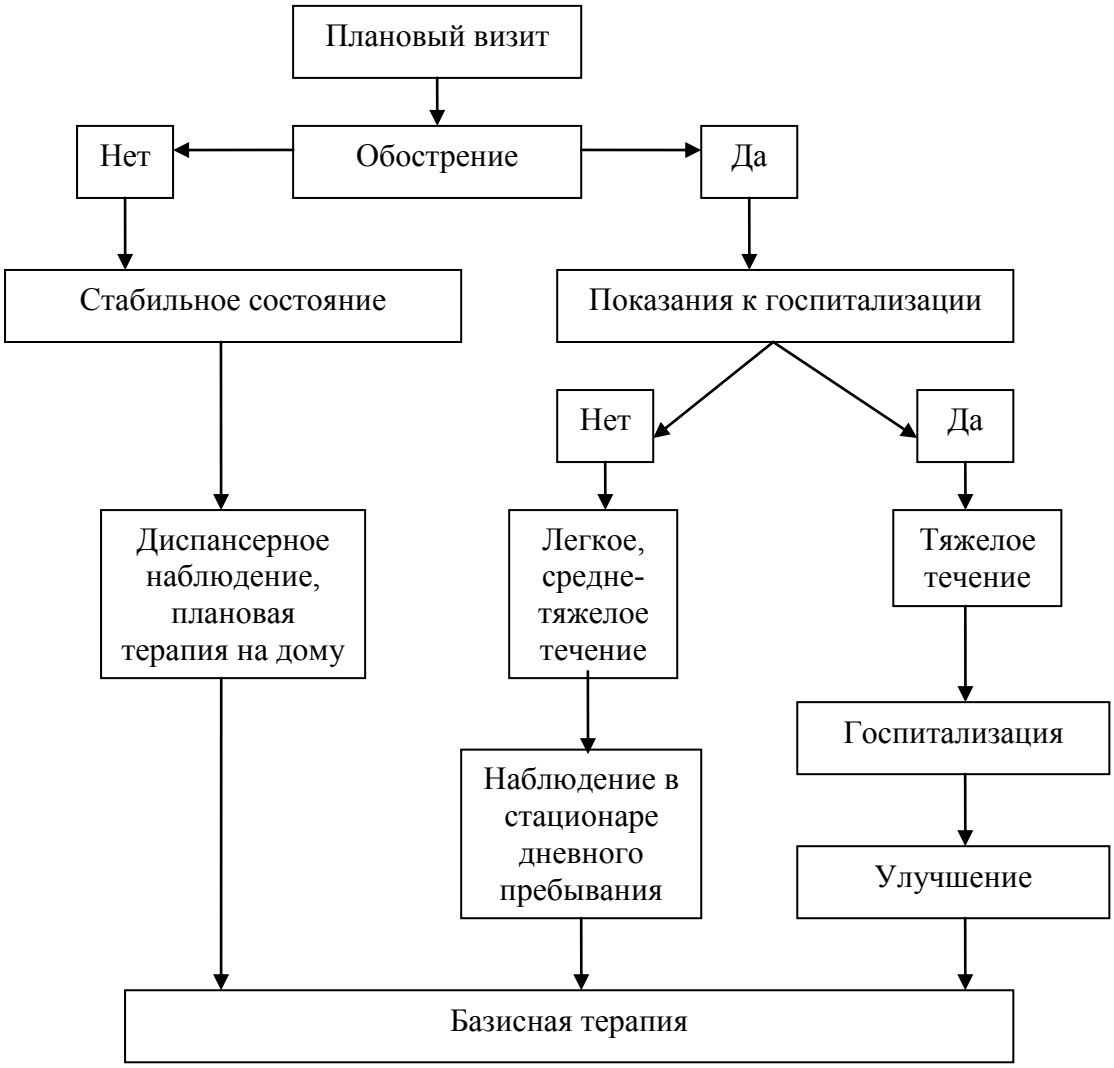


Рисунок 85 – Алгоритм диспансерного наблюдения пациента с ГБ

Таким образом, нами был разработан и на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России внедрен план регулярного ежеквартального и годового осмотров, а также алгоритм наблюдения пациентов с ГБ, на основании которых возможно составление нового актуального на сегодняшний день МЭС, позволяющего обеспечить преемственность в терапии, наладить схемы лекарственного обеспечения и реабилитации, гарантировать контроль над финансовыми затратами на лечение и, тем самым, оптимизировать и повысить качество ведения таких больных на разных этапах оказания медицинской помощи.

6.2. Организация психолого-педагогической помощи ребенку с гликогеновой болезнью и его родителям в медицинском стационаре

Психолого-педагогическая поддержка детей с ГБ, имеющих благоприятный прогноз развития личности, должна быть направлена на поддержание соответствия воспитательных требований их психофизическим возможностям, приверженности родителей лечению и профилактику ситуативных психолого-педагогических проблем, обусловленных процессом взросления, учебными трудностями или тяжелой жизненной ситуацией (например, потеря близкого, развод родителей). Психолого-педагогическую работу в данном случае следует реализовывать в виде диагностической консультации ребенка и его родителей (1-2 встречи продолжительностью по 60 мин каждая) и курса индивидуальных/групповых занятий (2-10 встреч по 60 мин) в процессе ежегодного наблюдения и/или восстановительного лечения (Таблица 65).

Психолого-педагогическая помощь детям с ГБ, имеющих риск неблагоприятного развития личности, должна быть направлена на оптимизацию социальной ситуации развития и снижение негативных социально-психологических последствий болезни (в т.ч. переключение внимания с негативных переживаний, болезненных ощущений на продуктивные виды деятельности и общение, развитие положительного отношения к телесному «Я», самостоятельности). Целесообразно проведение диагностической консультации ребенка и его родителей (1-2 встречи по 1,33 академического часа), индивидуальной/групповой психолого-педагогической работы с ребенком (2-3 встречи по 1,33 академического часа в неделю), а также ежедневных общеразвивающих занятий в отделении стационара (арт-терапия, библиотерапия, музыкотерапия, учебная деятельность, тренинг общения). Дополнительно психологами и педагогами должна проводиться работа с родителями с целью повышения их компетентности в вопросах воспитания и лечения больного ребенка (Приложение В), которая реализуется в виде индивидуальных встреч и семинаров в очной и дистанционной формах (2-6 консультации по 1,33 академического часа).

Психолого-педагогическая помощь детям с ГБ, имеющим неблагоприятное развитие личности, в ситуации частых и длительных госпитализаций должна быть направлена на создание специальных социальных условий в процессе лечения тяжелобольного пациента и снижения степени негативного влияния искаженных

социальных условий на состояние здоровья и психическое развитие ребенка (расширение социальных контактов, видов деятельности, помощь в построении ближайших жизненных перспектив).

Психолого-педагогическую работу следует реализовывать в виде индивидуальных психолого-педагогических занятий с ребенком (0,33-0,67 академического часа) и консультаций родителей (1 академический час) в режиме 3-4 занятий в неделю в период лечения в круглосуточном стационаре, еженедельных встреч с психологом после выписки. В силу высокой стрессогенности и специфичности социальных условий в процессе лечения практически все родители нуждаются в систематических занятиях по стабилизации своего психологического состояния и обучению оптимальным формам взаимодействия и ухода за тяжелобольным ребенком (2-4 занятия в неделю).

Таблица 65 – Направления психологической помощи ребенку с ГБ

Виды помощи, продолжительность занятия	**Прогноз развития личности, кратность оказания услуг за 1 госпитализацию**		
	Благоприятный	Риск неблагоприятного	Неблагоприятный
Мониторинг (диагностика) психологического состояния ребенка и социальной ситуации развития (1,33 академического часа)	1	2	2
Психолого-педагогическое консультирование родителей по вопросам воспитания (1,33 академического часа)	1	2	4
Индивидуальные занятия ребенка с психологом/педагогом (0,67-1 академический час)	5	8	15
Групповые занятия ребенка с психологом/педагогом (1,33 академического часа)	-	8	-

Окончание Таблицы 65

Виды помощи, продолжительность занятия	**Прогноз развития личности, кратность оказания услуг за 1 госпитализацию**		
	Благоприятный	Риск неблагоприятного	Неблагоприятный
Групповые общеразвивающие занятия в отделении (1,33 академического часа)	-	6	-
Психолого-педагогическое занятие с родителями (0,67-1 академический час)	2	4	2
Мониторинг приверженности родителей лечению (1 академический час)	1	2	2
Общее количество услуг (min-max)	2-10	8-32	15- 35
Общее количество курсов психолого-педагогической реабилитации в год (min-max)	1	1-2	2-3

Отдельным важным направлением работы членов междисциплинарной команды (врачей, психологов, педагогов) с родителями детей, страдающих ГБ (вне зависимости от прогноза развития личности ребенка), является поддержание/повышение приверженности лечению (Приложение В).

При высоком уровне приверженности родителей специалистам достаточно осуществлять периодический контроль отношения к лечению, а также информировать взрослых о дальнейшей тактике лечения в зависимости от изменений физического, соматического и неврологического состояния ребенка.

При среднем уровне приверженности родителей требуется больший объем медицинского контроля и психологической помощи. Помимо просвещения и дополнительного обучения близких взрослых важным направлением помощи становится восстановление их психоэмоциональных ресурсов, ориентирование на решение краткосрочных задач, а также рекомендации по привлечению других родственников или профессиональных помощников к уходу за ребенком.

Наибольший объем медицинского и психологического вмешательства требуется при низком уровне приверженности. Такие родители нуждаются в систематическом обучении и регулярном контроле качества выполнения врачебных рекомендаций. При этом больший объем ответственности за лечение ребенка необходимо взять на себя среднему медицинскому персоналу, постепенно, повышая их осведомленность, готовность следования врачебным назначениям с помощью обучения, делегируя ее родителям. При недостаточной зрелости родителей, выраженных личностных особенностях важно организовать регулярную социальную и медицинскую помощь, привлекать и мотивировать других родственников к лечению и уходу за больным ребенком. В отдельных случаях пренебрежения медицинскими рекомендациями, грубого нарушения диеты следует обращаться в соответствующие социальные органы для решения вопроса о способности выполнения родителями своих функций.

Психолого-педагогическая работа с ребенком, страдающим ГБ, и его родителями является важным звеном восстановительного лечения. Она должна начинаться с момента верификации диагноза и оказываться на всех этапах лечения. Содержание, объем и формы психолого-педагогической помощи ребенку должны определяться его физическим и психологическим состоянием, степенью соответствия социальных условий среды психофизическим возможностям, уровнем приверженности родителей рекомендациям специалистов (врача и психолога), а также организацией процесса оказания медицинской помощи. Систематическая психолого-педагогическая поддержка семьи ребенка с ГБ способствует профилактике возникновения либо устранения/сглаживания негативных социально-психологических последствий болезни, повышению приверженности лечению и качества жизни ребенка и его родителей. К сожалению, далеко не всегда у родителей детей с ГБ есть возможность получить консультацию психолога, поэтому на основе проведенного исследования приводим психолого-педагогические рекоменадации (Приложение Г).

Таким образом, нами были обозначены направления психолого-педагогической помощи детям с ГБ и их родителям в зависимости от прогноза развития личности больного, а также даны рекомендации участникам междисциплинарной команды (врачам, психологам, педагогам) по поддержанию/повышению приверженности лечению пациентов и членов их семей.

6.3. Создание первой благотворительной организации семей пациентов с гликогеновой болезнью

В 2013 г. по инициативе администрации и сотрудников ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России и активном участии президента «Союза пациентов и пациентских организаций с редкими заболеваниями» С.А. Митиной была создана первая в РФ Межрегиональная благотворительная общественная организация инвалидов (МБООИ) «Союз семей пациентов с гликогеновой болезнью» (Рисунок 86 А, Б), в который было включено 6 семей из г. Москвы и Московской области, 3 – из Татарстана, по одной – из Вологодской, Самарской, Мурманской областей и Приморского края.


МИНИСТЕРСТВО ЮСТИЦИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации некоммерческой организации

Межрегиональная благотворительная общественная организация инвалидов «Союз семей пациентов с гликогеновой болезнью»

117628, г. Москва, ул. Грина, д. 28, кв. 26

Решение о государственной регистрации некоммерческой организации при создании принято "26" сентября 2013 г. Главным управлением Министерства юстиции Российской Федерации по Москве.

Запись о некоммерческой организации внесена в Единый государственный реестр юридических лиц "02" октября 2013 г. за основным государственным регистрационным номером:

1 1 3 7 7 9 9 0 1 8 1 5 8

Исполняющий обязанности начальника Главного управления Министерства юстиции Российской Федерации по Москве — В.А. Титов

Учетный N 7 7 1 2 0 1 7 2 7 0

Дата выдачи "11" октября 2013 г.

А


Форма № 51003

Федеральная налоговая служба

СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации юридического лица

В Единый государственный реестр юридических лиц в отношении юридического лица

МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ БЛАГОТВОРИТЕЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ИНВАЛИДОВ "СОЮЗ СЕМЕЙ ПАЦИЕНТОВ С ГЛИКОГЕНОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ"

(полное наименование юридического лица)

внесена запись о создании юридического лица

"02" (число) октября (месяц прописью) 2013 (год) года

за основным государственным регистрационным номером (ОГРН)

1 1 3 7 7 9 9 0 1 8 1 5 8

Запись содержит сведения, приведенные в прилагаемом к настоящему свидетельству листе записи Единого государственного реестра юридических лиц.

Свидетельство выдано налоговым органом Управление Федеральной налоговой службы по г.Москве

(наименование регистрирующего органа)

"02" (число) октября (месяц прописью) 2013 (год) года

Главный государственный налоговый инспектор — Д.В. Волчков

(подпись, фамилия, инициалы)

МП

серия 77 № 015100942

Б

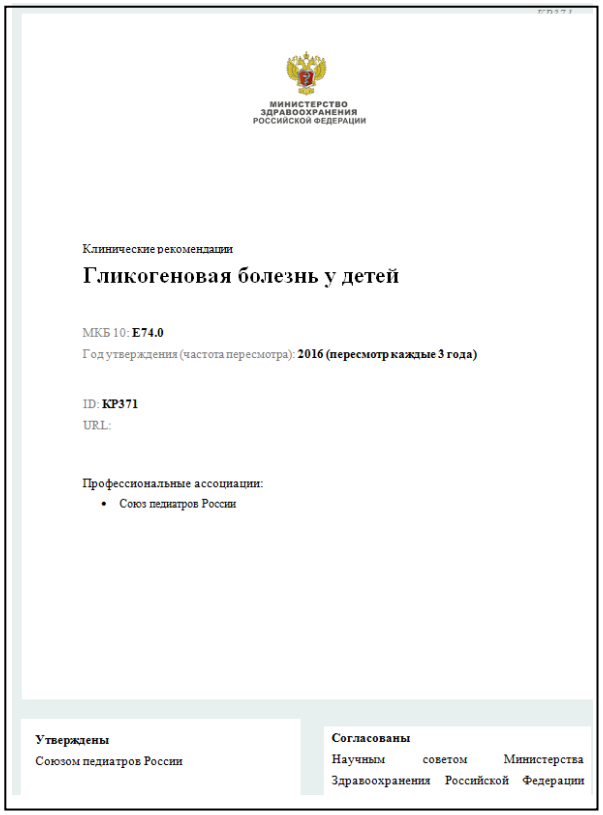
Рисунок 86 А, Б – Свидетельства о государственной регистрации некоммерческой организации (А) МБООИ «Союз семей пациентов с гликогеновой болезнью» и о государственной регистрации юридического лица в Единый государственный реестр юридических лиц

Таким образом, впервые в РФ была создана МБООИ «Союз семей пациентов с гликогеновой болезнью», призванная способствовать повышению социализации детей с ГБ, способствовать поиску методов диагностики и лечения этого заболевания,

содействовать реализации конституциональных прав пациентов и оказанию им высококвалифицированной медицинской и психолого-педагогической помощи.

6.4. Создание Федеральных клинических рекомендаций по ведению детей с гликогеновой болезнью

В 2015-2016 гг. нами и другими специалистами профессиональной ассоциации детских врачей «Союз педиатров России» на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России впервые в стране были разработаны Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с печеночными формами ГБ (Рисунок 87 А, Б), размещенные в Рубрикаторе клинических рекомендаций Минздрава России (cr.rosminzdrav.ru, ID: КР371, 2016 г.). В состав рабочей группы вошли сотрудники ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России: акад. РАН Баранов А.А., акад. РАН Намазова-Баранова Л.С., к.м.н. Сурков А.Н., проф., д.м.н. Потапов А.С.



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Гликогеновая болезнь у детей

МКБ 10: **E74.0**

Год утверждения (частота пересмотра): **2016 (пересмотр каждые 3 года)**

ID: **КР371**

URL:

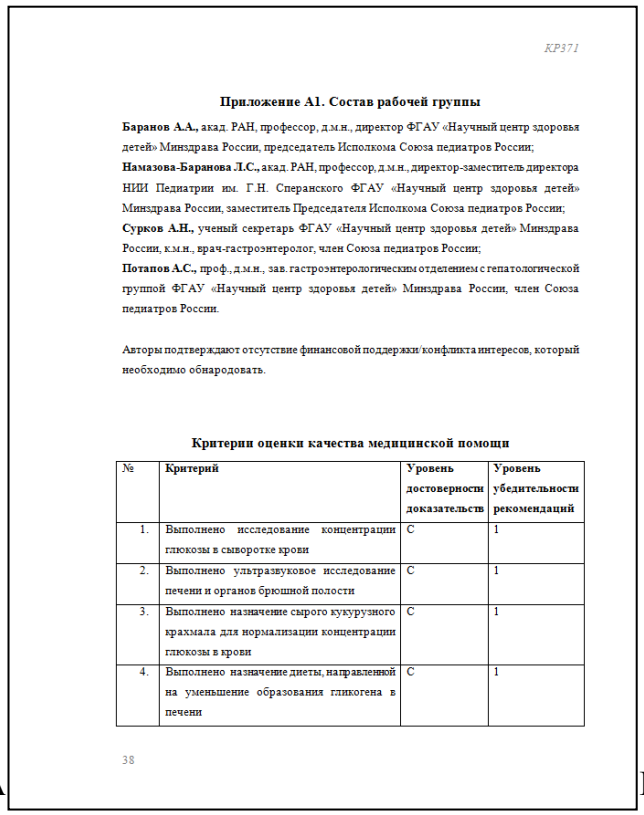
Профессиональные ассоциации:

- Союз педиатров России

Утверждены
Союзом педиатров России

Согласованы
Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации

А



КР371

Приложение А1. Состав рабочей группы

Баранов А.А., акад. РАН, профессор, д.м.н., директор ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, председатель Исполкома Союза педиатров России;
Намазова-Баранова Л.С., акад. РАН, профессор, д.м.н., директор-заместитель директора НИИ Педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, заместитель Председателя Исполкома Союза педиатров России;
Сурков А.Н., ученый секретарь ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, к.м.н., врач-гастроэнтеролог, член Союза педиатров России;
Потапов А.С., проф., д.м.н., зав. гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, член Союза педиатров России.

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

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерий	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1.	Выполнено исследование концентрации глюкозы в сыворотке крови	С	1
2.	Выполнено ультразвуковое исследование печени и органов брюшной полости	С	1
3.	Выполнено назначение сырого кукурузного крахмала для нормализации концентрации глюкозы в крови	С	1
4.	Выполнено назначение диеты, направленной на уменьшение образования гликогена в печени	С	1

38

Б

Рисунок 87 А, Б – Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с печеночными формами ГБ

Согласно современным требованиям, данный документ содержит информацию, ранжированную по силе рекомендации и уровню достоверности доказательств, о классификации, патогенезе, клинико-лабораторных, инструментальных и морфологических изменениях, особенностях терапии при различных типах ГБ.

В течение 3,5 лет на ежегодных конгрессах и конференциях, организованных «Союзом педиатров России», основным принципам диагностики и терапии ГБ у детей, изложенным в указанных Федеральных клинических рекомендаций, обучено более 230 педиатров из разных регионов страны.

Таким образом, впервые в РФ были созданы Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с печеночными формами ГБ, содержащие современную информацию о классификации, патогенезе, клинико-лабораторных, инструментальных и морфологических изменениях, особенностях терапии при различных типах этого заболевания, что позволяет медицинским работникам различных регионов страны получить своевременный доступ к самой актуальной информации по принципам ведения пациентов с ГБ.

6.5. Издание специальной литературы по вопросам гликогеновой болезни у детей

По нашей инициативе в 2012 г. было издано первое в России учебно-методическое пособие для врачей по вопросам этиологии, патогенеза, клинической картины, инструментальных и морфологических проявлений, современным методам диагностики и лечения ГБ у детей[13].

В 2016 г. также впервые в России нами издано пособие для родителей детей, страдающих ГБ (Рисунки 88 А, Б; 89 А, Б), содержащее актуальные медико-психолого-педагогические рекомендации[14].

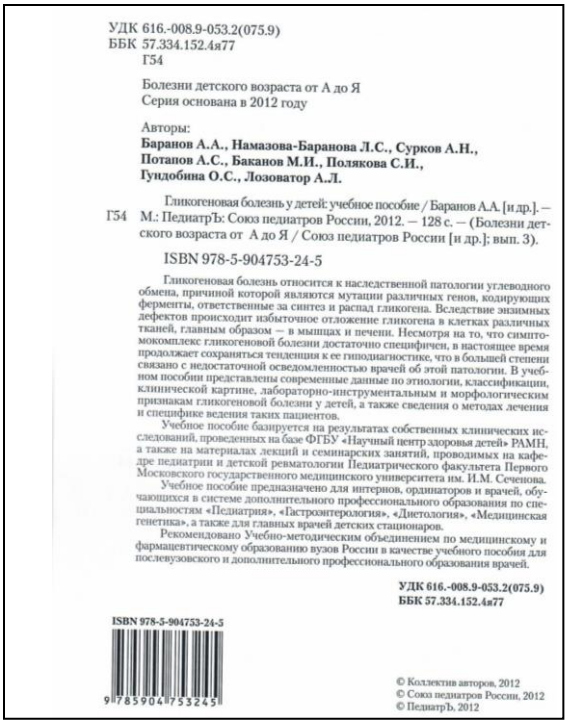
---

[13] 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. М.: ПедиатрЪ, 2012: 128 с.

[14] Сурков А.Н., Свиридова Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Лазуренко С.Б. Гликогеновая болезнь: советы родителям. М.: ПедиатрЪ, 2016: 24 с.



А


УДК 616.-008.9-053.2(075.9)
ББК 57.334.152.4я77
Г54

Болезни детского возраста от А до Я
Серия основана в 2012 году

Авторы:
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.

Г54 Гликогеновая болезнь у детей: учебное пособие / Баранов А.А. [и др.]. – М.: ПедиатрЪ: Союз педиатров России, 2012. – 128 с. – (Болезни детского возраста от А до Я / Союз педиатров России [и др.]; вып. 3).

ISBN 978-5-904753-24-5

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

Учебное пособие базируется на результатах собственных клинических исследований, проведенных на базе ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, а также на материалах лекций и семинарских занятий, проводимых на кафедре педиатрии и детской ревматологии Педиатрического факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

Учебное пособие предназначено для интернов, ординаторов и врачей, обучающихся в системе дополнительного профессионального образования по специальностям «Педиатрия», «Гастроэнтерология», «Диетология», «Медицинская генетика», а также для главных врачей детских стационаров.

Рекомендовано Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей.

УДК 616.-008.9-053.2(075.9)
ББК 57.334.152.4я77

ISBN 978-5-904753-24-5

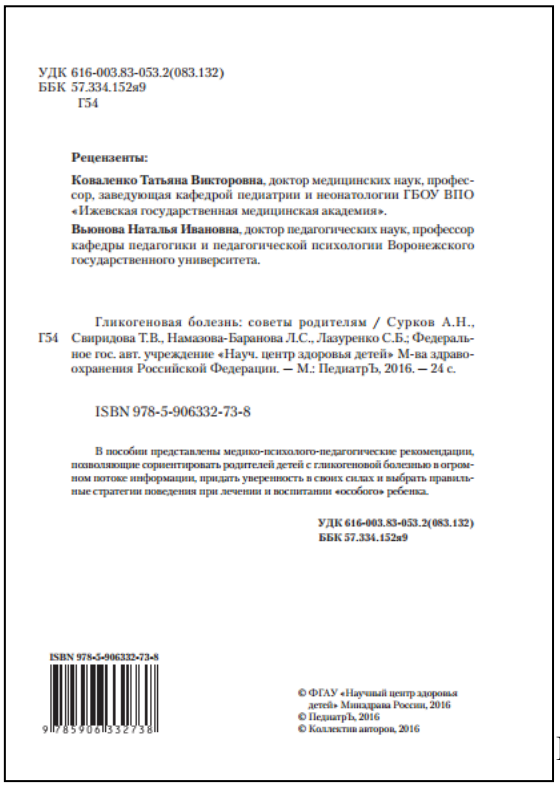
© Коллектив авторов, 2012
© Союз педиатров России, 2012
© ПедиатрЪ, 2012

Б

Рисунок 88 А, Б – Учебно-методическое пособие для врачей по вопросам ГБ



А


УДК 616-003.83-053.2(083.132)
ББК 57.334.152я9
Г54

Рецензенты:
Коваленко Татьяна Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия».
Вьюнова Наталья Ивановна, доктор педагогических наук, профессор кафедры педагогики и педагогической психологии Воронежского государственного университета.

Г54 Гликогеновая болезнь: советы родителям / Сурков А.Н., Свиридова Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Лазуренко С.Б.; Федеральное гос. авт. учреждение «Науч. центр здоровья детей» М-ва здравоохранения Российской Федерации. – М.: ПедиатрЪ, 2016. – 24 с.

ISBN 978-5-906332-73-8

В пособии представлены медико-психолого-педагогические рекомендации, позволяющие сориентировать родителей детей с гликогеновой болезнью в огромном потоке информации, придать уверенность в своих силах и выбрать правильные стратегии поведения при лечении и воспитании «особого» ребенка.

УДК 616-003.83-053.2(083.132)
ББК 57.334.152я9

© ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, 2016
© ПедиатрЪ, 2016
© Коллектив авторов, 2016

Б

Рисунок 89 А, Б – Медико-психолого-педагогические рекомендации для родителей детей с ГБ

Кроме того, в помощь практикующим педиатрам нами были выделены основные дифференциально-диагностические критерии I, III, IV, VI и IX типов ГБ (Приложение Б, справочное).

Таким образом, нами были опубликованы пособия для медицинских работников и родителей детей с ГБ, в которых в доступной форме изложены современные сведения об этом заболевании, основные принципы диетотерапии, медикаментозного лечения, а также психолого-педагогической помощи, что будет способствовать повышению осведомленности о ГБ не только практикующих врачей, но и самих пациентов, а также членов их семей.

6.6. Создание сайта по актуальным вопросам гликогеновой болезни

В 2014 г. на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России нами был создан электронный ресурс glycogenosis.info (Рисунки 90-92), посвященный наиболее актуальным вопросам ГБ. Это первый в РФ сайт, который создан по инициативе Федеральной государственной медицинской организации III уровня и фактически работает как референс-центр страны по редким болезням, в том числе и ГБ, где пациенты могут не только общаться между собой, но и официально обратиться с вопросом к ведущим врачам-специалистам.

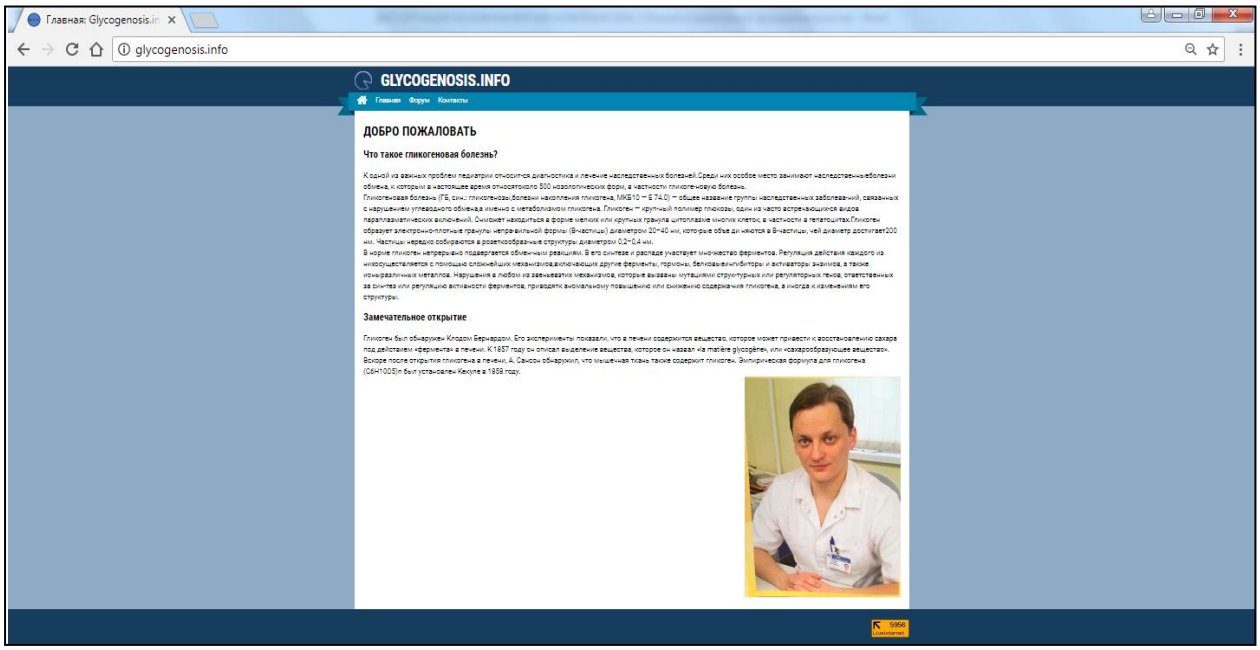


Рисунок 90 – Главная страница сайта glycogenosis.info, посвященного ГБ, созданного по инициативе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

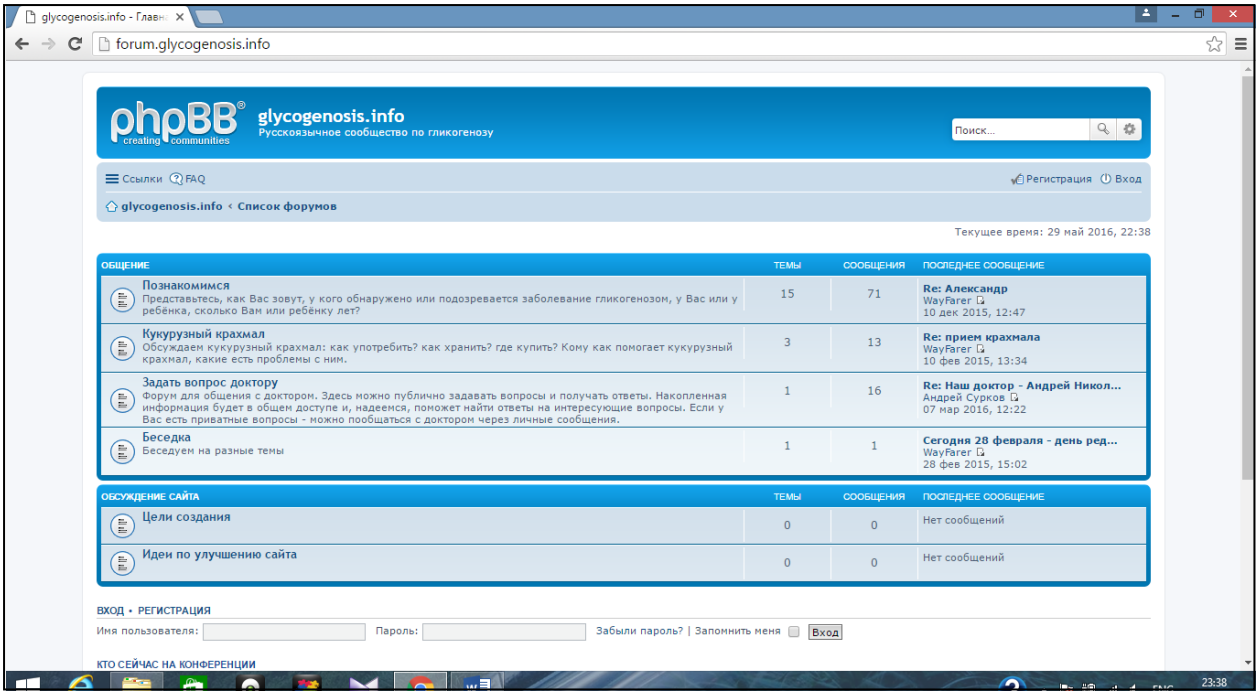


Рисунок 91 – Страница форума сайта glycogenosis.info с наиболее актуальными темами для обсуждения

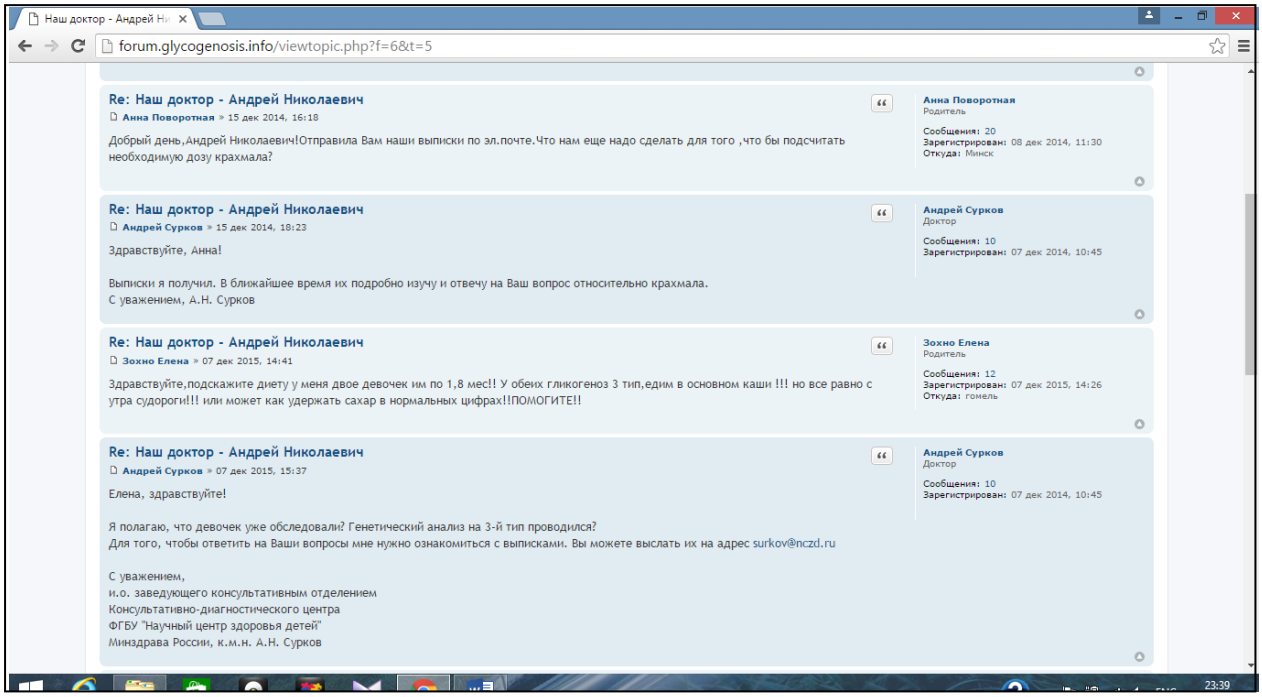


Рисунок 92 – Страница форума сайта glycogenosis.info для общения пациентов с врачом

За период работы сайта в течение 3,5 лет было осуществлено более 5900 его просмотров. По информации, содержащейся в письмах, присланных родителями, нами

выявлены 6 детей с ГБ, которые были приглашены на госпитализацию в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, где продолжают регулярно наблюдаются и по настоящее время. Кроме того, посредством данного электронного ресурса удается поддерживать связь с 6 пациентами, которые по достижении возраста старше 18 лет вышли из-под нашего наблюдения и проходят обследование в медицинских организациях по месту жительства, но сообщают о состоянии своего здоровья.

Таким образом, впервые в РФ по инициативе Федеральной государственной медицинской организации III уровня был создан сайт, фактически работающий как референс-центр страны по редким болезням, в том числе и ГБ, где пациенты могут не только общаться между собой, но и официально обратиться с вопросом к ведущим врачам-специалистам, что повышает их социализацию, позволяет своевременно получить интересующую информацию о своем состоянии, тем самым, улучшая приверженность лечению.

Таким образом, нами был разработан и на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России внедрен план регулярного ежеквартального и годового осмотров, а также алгоритм наблюдения пациентов с ГБ, на основании которых возможно составление нового актуального на сегодняшний день МЭС, позволяющего обеспечить преемственность в терапии, наладить схемы лекарственного обеспечения и реабилитации, гарантировать контроль над финансовыми затратами на лечение и, тем самым, оптимизировать и повысить качество ведения таких больных на разных этапах оказания медицинской помощи. Кроме того, были обозначены направления психолого-педагогической помощи детям с ГБ и их родителям в зависимости от прогноза развития личности больного, а также даны рекомендации участникам междисциплинарной команды (врачам, психологам, педагогам) по поддержанию/повышению приверженности лечению пациентов и членов их семей.

Также впервые в РФ была создана МБООИ «Союз семей пациентов с гликогеновой болезнью», призванная способствовать повышению социализации детей с ГБ, способствовать поиску методов диагностики и лечения этого

заболевания, содействовать реализации конституциональных прав пациентов и оказанию им высококвалифицированной медицинской и психолого-педагогической помощи. Разработанные впервые в РФ Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с печеночными формами ГБ, содержащие современную информацию о классификации, патогенезе, клинико-лабораторных, инструментальных и морфологических изменениях, особенностях терапии при различных типах этого заболевания, позволят медицинским работникам различных регионов страны получить своевременный доступ к самой актуальной информации по принципам ведения пациентов с ГБ.

Опубликованные нами пособия для медицинских работников и родителей детей с ГБ, в которых в доступной форме изложены современные сведения об этом заболевании, основные принципы диетотерапии, медикаментозного лечения, а также психолого-педагогической помощи, будут способствовать повышению осведомленности о ГБ не только практикующих врачей, но и самих пациентов, а также членов их семей. Также впервые в РФ по инициативе Федеральной государственной медицинской организации III уровня был создан сайт, фактически работающий как референс-центр страны по редким болезням, в том числе и ГБ, где пациенты могут не только общаться между собой, но и официально обратиться с вопросом к ведущим врачам-специалистам, что повышает их социализацию, позволяет своевременно получить интересующую информацию о своем состоянии, тем самым, улучшая приверженность лечению.

ГЛАВА 7. КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

7.1. Клинический случай №1[15]

Случай множественных аденом печени у подростка с низкой приверженностью лечению, страдающего тяжелым течением гликогеновой болезни Ib подтипа

Пациент Б. 13 лет 7 мес.

Ребенок от 2-й беременности (1-я беременность – мальчик 16 лет, здоров), протекавшей на фоне ОРИ и с отеками на 38-й неделе. Роды на 42-й неделе, оценка по шкале APGAR – 7/8 баллов, масса тела – 4020 г, длина – 53 см, из родильного дома ребенок выписан на 5-е сутки. На грудном вскармливании находился с рождения до 3 мес.

С рождения мама отмечала, что у ребенка увеличенный живот, сильная потливость во время сна, частый жидкий стул, одышка. В возрасте 5 мес ребенку впервые выполнено УЗИ органов брюшной полости, при котором выявлены эхо-признаки гепатоспленомегалии. В возрасте 8 мес отмечался эпизод рвоты «кофейной гущей», при осмотре печень определялась на +9 см от края правой реберной дуги по средне-ключичной линии, селезенка +4 см. В возрасте 10 мес тахипноэ до 70 в минуту, печень +10 см, впервые проведено биохимическое исследование крови, по результатам которого была выявлена гипогликемия до 3,1 ммоль/л (норма – 3,3-5,5 ммоль/л), повышение АЛТ до 72 МЕ/л (норма – 5-40 МЕ/л), АСТ до 105 МЕ/л (норма – 5-42 МЕ/л), ЩФ до 668 МЕ/л (норма – 60-500 Ед/л), холестерина до 10,6 (норма – 1,3-6,5 ммоль/л), триглицеридов до 3,25 ммоль/л (норма – 0,34-1,6 ммоль/л).

В возрасте 1 года 3 мес пациент был впервые консультирован специалистами ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, когда на основании клинико-лабораторных данных была диагностирована ГБ Ib подтипа. В 2008 г. диагноз был подтвержден молекулярно-генетически. Классическим методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру были исследованы все кодирующие экзоны

[15] При написании настоящего раздела использованы фрагменты собственного текста, впервые опубликованные ранее в работе: Сурков А.Н., Намазова-Баранова Л.С., Потапов А.С., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Никитин А.Г., Полякова С.И., Рязанов М.В., Кустова О.В., Барский В.И., Степанян М.Ю. Случай множественных аденом печени у подростка с тяжелым течением гликогеновой болезни типа Ib. Вестник Российской академии медицинских наук. 2014; 11-12: 54-59.

и прилегающие интронные области гена *SLC37A4*, выявлены мутации *c.1042_1043delCT (p.Leu348Valfs*53)* и *c.817G>A (p.Gly273Ser)* в компаунд-гетерозиготном состоянии. Интересно отметить, что мутация *c.817G>A (p.Gly273Ser)* ранее не описана в базе данных Human Gene Mutation Database (HGMD), а по данным компьютерного анализа (Alamut Visual, version 2.4) может являться патогенной. Через 5 лет, то есть в 2013 г., Wang J. с соавт. обнаружили точно такой же гаплотип у девочки 1,5 лет с клинико-лабораторными проявлениями ГБ Ib подтипа: гепатомегалией и отставанием в физическом развитии, гиперлактатемией и гиперлипидемией [521].

После верификации диагноза пациенту была назначена терапия СКК и гепатопротекторами. Далее ребенок регулярно проходил стационарное обследование в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, врачебные рекомендации выполнял, хотя периодически отмечались погрешности в диете. По данным биохимических анализов крови сохранялся выраженный лактат-ацидоз (до 17 ммоль/л), цитолиз (АЛТ до 100 Ед/л, АСТ до 195 Ед/л), гиперхолестеринемия (12,2 ммоль/л), по данным УЗИ органов брюшной полости, печень была выраженно увеличена, ее паренхима – гиперэхогенна и диффузно мелкоочагово неоднородна (стеатоз), дополнительные объемные образования не визуализировались.

В возрасте 9 лет пациенту впервые проведена КТ органов брюшной полости: печень значительно увеличена в размерах, контуры ее ровные, паренхима гомогенная, рентгеновская плотность ее незначительно снижена до +47 - +51 ед. Х. Дополнительные объемные образования в паренхиме печени не визуализировались (Рисунок 92).



Рисунок 92 – Компьютерная томограмма органов брюшной полости пациента с ГБ Ib подтипа в возрасте 9 лет (аксиальная проекция). Печень значительно увеличена в размерах, контуры печени ровные, рентгеновская плотность незначительно снижена (+47-51 ед. Х.). Дополнительные объемные образования в паренхиме печени не визуализируются

Затем в течение 3 лет мать по собственной инициативе на плановые обследования с ребенком не являлась, метаболический самоконтроль не проводили, врачебные рекомендации не выполняли, диету пациент не соблюдал, не принимал СКК. Отсутствие приверженности лечению было связано с тем, что семья была неполной, у старшего брата пациента отмечалась тяжелая компьютерная зависимость с развитием десоциализации, что в итоге привело к психическому расстройству у матери, потребовавшему длительной госпитализации.



А



Б

Рисунок 93 А, Б – Внеший вид пациента с ГБ Ib подтипа в возрасте 13 лет. Резко увеличенный в размерах живот, усиление венозного рисунка на передней брюшной стенке, выраженная гепатомегалия (пунктирными линиями обозначены реберные дуги и нижняя граница печени)

В возрасте 13 лет пациент был активно вызван на госпитализацию в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. При осмотре подросток имел типичный вид больного гликогенозом (Рисунок 93 А, Б): большой выступающий живот, «кукольное» лицо, короткая шея, тонкие конечности, походка вперевалку. Физическое развитие низкое, дисгармоничное. Рост – 110 см (соответствует 5 годам), масса тела – 23 кг (соответствует 7 годам). Кожные покровы чистые, бледные, периорбитальный цианоз, выраженная капиллярная сеть на щеках, ушных раковинах, усиление венозного рисунка на груди, передней брюшной стенке, спине, синяки на голенях, повышенная потливость. Дефекты зубной эмали, нарушение осанки, развернутая нижняя апертура грудной клетки, диффузная мышечная гипотония. При аускультации в легких дыхание

везикулярное, проводится во все отделы равномерно, хрипов нет. ЧД 20 в минуту. Тоны сердца звучные, ритмичные, систолический шум на верхушке средней интенсивности с иррадиацией в левую подмышечную область. Выраженный систолический и короткий диастолический шум на основании сердца, больше слева, стоя сохраняется. ЧСС – 108 в минуту. АД покоя – 115/70 мм рт.ст. Язык обложен, живот резко увеличен в объеме, окружность живота – 73 см, при перкуссии нижняя граница печени: +12+17+20+12+13+7+4 см (начиная с правой средней подмышечной линии), при пальпации печень уплотнена, край ее закруглен, ровный, безболезненный, по правым средней и передней подмышечным линиям в области печени определяется локальное округлое уплотнение до 5 см в диаметре; селезенка +5см (оттеснена книзу увеличенной левой долей печени). Стул жидкий до 3-4 раз в сутки, без патологических примесей.

По результатам клинического анализа крови имела место гипохромная железодефицитная анемия средней степени, анизоцитоз, микроцитоз, пойкилоцитоз, нейтропения, тромбоцитоз. По данным биохимического анализа крови отмечался синдром цитолиза и холестаза (АЛТ – 100 Ед/л, АСТ – 195 Ед/л, ГГТ – 154 Ед/л (норма – 5-35 Ед/л), гиперлипидемия: холестерин – 12,2 ммоль/л (норма – 1,3-6,5 ммоль/л), триглицериды – 31,79 ммоль/л (норма 0,34 - 1,6 ммоль/л), гиперлактатемия – 8,1 ммоль/л (норма – 0,5-2,2 ммоль/л).

При УЗИ органов брюшной полости выявлены следующие изменения: печень выраженно увеличена (левая доля – 87 мм, 1-й сегмент 28, правая доля – 151 мм), контур ее ровный, угол висцерального края закруглен, увеличен до 58-60 град.; паренхима печени диффузно неоднородная, резко повышенной эхогенности, сосудистый рисунок выраженно обеднен, фиброзный компонент не усилен, в V-VI сегментах печени визуализируется округлое гиперэхогенное образование до 16х15 мм с четким ровным контурами, в VI сегменте – округлое образование с четким ровным контуром, размерами 32х29 мм, пониженной эхогенности по сравнению с основной паренхимой печени, аналогичное образование размером до 43х29 мм в III сегменте (Рисунок 94 А-В). Диаметр ствола воротной вены – 8,2 мм, кровоток при цветовом допплеровском картировании не изменен; отмечается вертикализация печеночных вен, кровоток по ним монофазный. Селезенка среднего размера (93х54 мм), паренхима резко неоднородная, сосудистый рисунок усилен, стенки сосудов уплотнены, диаметр ствола селезеночной вены 5,5 мм, кровоток не изменен, ламинарный; желчный пузырь не увеличен, форма

его правильная, стенки уплотнены, просвет эхонегативен. Поджелудочная железа увеличена в размерах (16х14х20 мм), паренхима повышенной эхогенности, резко неоднородная, Вирсунгов проток не расширен. Таким образом, у пациента на фоне выраженной гепатомегалии и диффузных изменений печени впервые были выявлены эхо-признаки аденом печени.

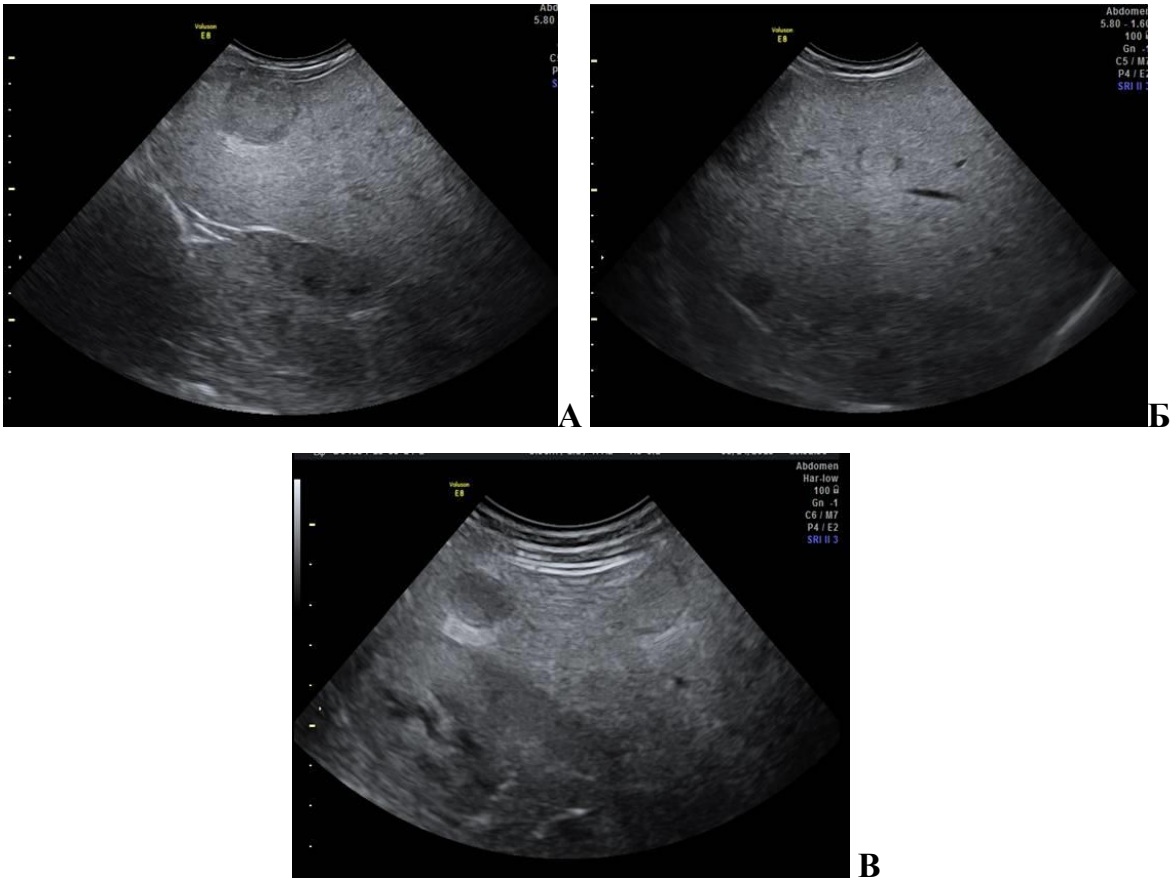


Рисунок 94 А-В – Эхограммы печени пациента с ГБ Ib подтипа в возрасте 13 лет. Печень увеличена в размерах, паренхима ее диффузно неоднородная, резко повышенной эхогенности, сосудистый рисунок выраженно обеднен, визуализируются множественные округлые образования различной эхогенности

С целью уточнения характера очагов была проведена компьютерная томография органов брюшной полости: по сравнению с предыдущим исследованием, выполненным 5 лет назад, отмечалась отрицательная динамика в виде еще большего увеличения размеров печени, снижения рентгеновской плотности ее паренхимы до +32 ед. Х (нарастание выраженности стеатоза). Во всех отделах печени определялись множественные округлые образования (аденомы) максимальным диаметром до 30 мм,

некоторые из них однородной мягкотканной плотности (+50 ед.Х), другие – с центральными зонами пониженной плотности. Вокруг отдельных образований в V и VI сегментах определялись тонкие зоны отека паренхимы печени (Рисунок 95 А-Д).



Рисунок 95 А-Д – Компьютерные томограммы органов брюшной полости пациента с ГБ Ib подтипа в возрасте 13 лет (А-Б – аксиальная, В-Д – горизонтальная проекции). Печень выраженно увеличена в размерах, контуры печени ровные, рентгеновская плотность значительно снижена (+32 ед. Х.). Во всех отделах печени определяются множественные округлые образования максимальным диаметром до 30 мм, некоторые из них однородной мягкотканной плотности, другие – с центральными зонами пониженной плотности. Вокруг отдельных образований определяются тонкие зоны отека паренхимы печени

Пациенту выполнена ТЭП: медиана составила 6,3 кПа, что соответствовало слабому ФП (F1) по шкале METAVIR, в то же время в отдельных участках печени определялись очаги с выраженно повышенными значениями: 10,7, 17,3, 13,5, 14,3, 16,9 кПа (что может соответствовать аденомам), а при проведении измерений в области пальпируемого образования печени плотность оказалась резко повышенной до 63,9-66,4 кПа (норма – до 5,9 кПа). Для исключения злокачественного характера новообразований было проведено исследование онкомаркеров в сыворотке крови, содержание которых оказалось нормальным: альфа-фетопротеин – 1,12 МЕ/мл (норма – 0-3,2 МЕ/мл), раково-эмбриональный антиген – 1,04 нг/мл (норма – 0-4 нг/мл).

Ввиду тяжелого состояния ребенка, связанного с декомпенсацией основного заболевания, выполнение прицельной биопсии очагов печени было противопоказано. В настоящее время проводятся лечебные мероприятия, направленные на купирование метаболических нарушений, после чего будет решен вопрос о возможности диагностической пункционной биопсии печени для окончательного суждения о характере новообразований.

Данный случай показателен тем, что у ребенка на фоне полного отказа от выполнения врачебных рекомендаций в течение 3 лет происходило естественное течение ГБ, что привело к образованию множественных аденом в печени.

ГЦА относятся к известным осложнениям ГБ I типа, они развиваются в возрасте 10-30 лет с частотой от 16 до 75% [451]. Механизмы их развития до конца не выяснены. В последнее время ведущая роль придается хромосомным и генетическим аномалиям. Так, в исследовании Kishnani P.S. и соавт. (2009) сообщалось об одновременном приобретении локуса хромосомы *6p* и потере *6q* у пациентов с ГБ Ia подтипа, имеющим ГЦА. Причем более крупные ГЦА были сопряжены с аберрациями 6-й хромосомы, а сниженная экспрессия *IGFR2R* и *LATS1* (генов-кандидатов на роль супрессоров опухолевого роста) в положении *6q* в более чем 50% случаев ГЦА была ассоциирована с наличием ГБ Ia подтипа [334]. В свою очередь Zucman-Rossi J. и соавт. (2006), проводившие исследование опухолевых образований у людей с различными заболеваниями печени, показали, что аденомы, сопряженные с активацией β-катенина, имеют более высокий риск малигнизации [552]. Froissart R. и соавт. (2011) сообщили о

трех выявленных случаях активированного β-катенина у пациентов с ГЦА, страдающих ГБ Ia подтипа, причем в одном случае развилась гепатоцеллюлярная карцинома [264]. Также появились данные о том, что повышенная сывороточная концентрация одного из белков, индуцированных отсутствием витамина К (PIVKA-II), может свидетельствовать о злокачественном перерождении аденом [468]. Кроме того, обсуждается роль качества метаболического контроля в отношении риска формирования ГЦА [241]. Другой механизм возникновения аденом может быть связан с нарушениями иммунного ответа, которые развиваются у пациентов с ГБ I типа на фоне длительного повреждения печени. Так, Kim S.Y. и соавт. (2007) сообщают, что в экспериментальной модели ГБ Ia подтипа у мышей отмечается стойкое повышение количества нейтрофилов в периферической крови, наряду с повышенными уровнями гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и цитокин-индуцируемого хемоаттрактанта нейтрофилов [333].

Нами представлен случай тяжелого течения ГБ Ib подтипа у подростка, неприверженного лечению, на фоне чего у пациента за 3 года развились множественные аденомы печени, которые в случае дальнейшего отсутствия строгого самоконтроля, неадекватного питания и невыполнения врачебных рекомендаций могут прогрессировать, а риск их малигнизации – повышаться.

В зарубежной медицинской литературе вопрос о роли качества метаболического контроля как одного из основных факторов динамики ГЦА продолжает оставаться дискутабельным. Например, еще Parker P. и соавт. (1981) описали случаи регресса аденом печени у пациентов с ГБ I типа на фоне строгого приема СКК, самоконтроля уровня гликемии и ведения пищевого дневника [436]. Имеется сообщение Iijima H. и соавт. (2001) об исчезновении ГЦА у пациентки, которой в течение 8 лет проводился гемодиализ в связи с тяжелым течением I типа ГБ, осложнившейся почечной недостаточностью [313].

На основании данных ретроспективного анализа 117 пациентов с ГБ Ia подтипа Wang D.Q. и соавт. (2011) определили, что 5-летняя средняя концентрация триглицеридов в сыворотке крови >500 мг/дл является фактором риска быстрого прогрессирования ГЦА, тем самым подтверждая необходимость строгого метаболического контроля у таких пациентов [521].

С другой стороны, Di Rocco M. и соавт. (2008), на основании проведенного ретроспективного исследования «случай-контроль», не выявили данных, которые бы

свидетельствовали о роли метаболического контроля в развитии ГЦА у пациентов с ГБ I типа [241].

Заслуживают внимания данные, представленные Calderaro J. и соавт. (2011), которые описали молекулярный профиль 25-ти аденом, выявленных у 15-ти пациентов с ГБ I типа: 52% имели воспалительный характер, связанный с мутациями либо интерлейкин-6 сигнального трансдуцера (IL6ST, гликопротеин 130), либо GNAS комплексного локуса, 28% – были β-катенин-активированными, 20% – неклассифицируемыми. При этом интересно, что в отличие от спорадических случаев развития ГЦА, при ГБ не было выявлено опухолей, связанных с инактивацией гепатоцитарного ядерного фактора 1-α (HNF1A), что авторы объясняют сходными метаболическими дефектами, наблюдаемыми как при HNF1A-инактивации, так и при дефиците глюкозо-6-фосфатазы, лежащего в основе развития ГБ I типа. Относительно высокая частота встречаемости у пациентов с ГБ β-катенин-активированных ГЦА увеличивает риск их малигнизации [203].

Как видно из представленных данных, возможность развития ГЦА с их последующей трансформацией в ГЦК хорошо известна лишь при I типе ГБ. В этой связи интересно сообщение Manzia T.M. и соавт. (2011), впервые в мировой практике выявивших морфологически подтвержденную ГЦК у пациента с VI типом ГБ [382].

Согласно клиническим рекомендациям, разработанным на основании результатов Европейского исследования по ГБ I типа (European Study on Glycogen Storage Disease Type I), нашему пациенту требуется проведение регулярного визуализационного контроля: УЗИ печени должно проводиться не реже, чем один раз в 6 месяцев, а МРТ печени – ежегодно. Исследование уровней альфа-фетопротеина и раково-эмбрионального антигена в сыворотке необходимо выполнять каждые 3 месяца для исключения злокачественной трансформации ГЦА. Проведение КТ информативно в случае планирования хирургической резекции аденом [451].

Таким образом, развитие аденом печени и высокий риск их малигнизации у детей с ГБ I типа является серьезной проблемой практической педиатрии. В связи с этим врачам следует иметь настороженность в плане своевременного выявления объемных образований печени у таких пациентов для избрания верной тактики лечения.

7.2. Клинические случаи №№ 2 и 3

Особенности течения гликогеновой болезни Ib подтипа у сибсов

Пациент В., 12 лет 11 мес (Рисунок 96 А). Из анамнеза известно, что ребёнок от 2-й беременности, протекавшей на фоне ОРИ в 1-м триместре, 2-х срочных родов. Масса тела при рождении – 3050 г, рост – 50 см, оценка по шкале APGAR – 7/8 баллов. До 12 месяцев наблюдался неврологом по поводу перинатальной энцефалопатии. Вакцинирован по календарю прививок. Сведения о раннем детстве отсутствуют, так как с 7 лет мальчик проживал в приюте для несовершеннолетних. Обращало на себя внимание, что ребенок трудно просыпается после ночного сна, в течение дня при длительных перерывах между кормлениями мальчик был вялым, сонливым. Примерно с того же времени стали беспокоить боли в левом коленном суставе умеренной интенсивности, возникающие без видимой причины, по поводу чего был впервые комплексно обследован. При осмотре отмечались гиперемия кожных покровов и высыпания на лице, припухлость левого коленного сустава, некоторое ограничение активных и пассивных движений в нем. Тогда же впервые была зафиксирована выраженная гепатомегалия – при перкуссии нижняя граница печени определялась на уровне гребня правой подвздошной кости, селезенка не пальпировалась. В клиническом анализе крови отмечалось повышение СОЭ до 58 мм/ч. С учетом клинико-лабораторных данных была заподозрена системная красная волчанка. Проведено УЗИ органов брюшной полости, гепатомегалия была подтверждена. Проводилась дифференциальная диагностика вирусных гепатитов В и С: HBsAg, anti-HCV – отрицательные.

Одновременно по поводу выраженной гепатомегалии была обследована младшая сестра мальчика (Рисунок 96 Б), находившаяся в другом приюте для несовершеннолетних. Дети осмотрены генетиком, заподозрена ГБ.

С целью уточнения диагноза и определения тактики лечения мальчик впервые поступил в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в возрасте 8 лет 6 мес.



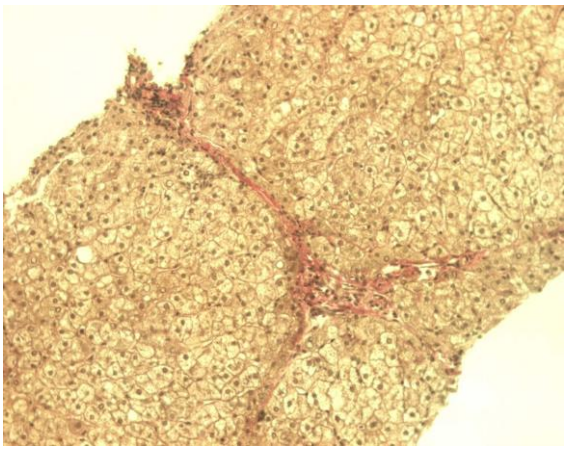
Рисунок 96 А, Б – Внешний вид сибсов с ГБ Ib подтипа в возрасте 11 лет 3 мес (слева) и 6 лет (справа). Выраженная гепатомегалия (пунктирными линиями отмечены реберные дуги и нижняя граница печени)

При осмотре было отмечено, что живот увеличен в объеме за счёт выраженной гепатомегалии, усилена венозная сеть на груди, животе; при пальпации печень уплотнена, безболезненная, с ровной поверхностью, закругленным краем, при перкуссии нижняя ее граница выступает из-под края реберной дуги на +7 см (по правой аксиллярной линии), +10 см (по правой среднеключичной), +9 см (по правой парастернальной), +8 см (по срединной), +8 см (по левой парастернальной), +6 см (по левой среднеключичной линии); селезенка не пальпировалась.

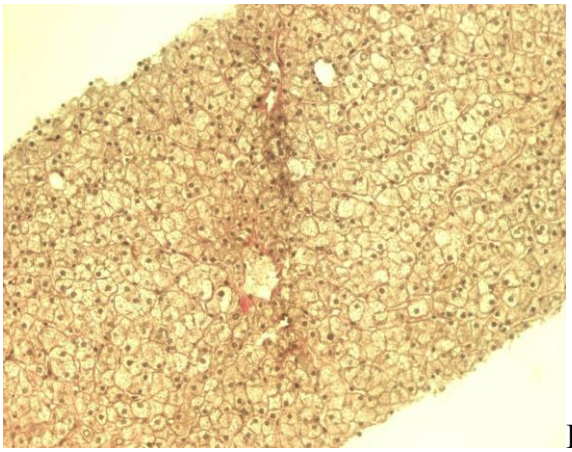
При проведении обследования были выявлены характерные изменения: анемия, нейтропения, повышение СОЭ, гипогликемия, гиперлактатемия, цитолиз, холестаз, гиперурикемия, гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия, метаболический ацидоз. При УЗИ органов брюшной полости и почек выявлены следующие признаки: выраженная гепатомегалия, диффузная эхонеоднородность и гиперэхогенность паренхимы печени, нефромегалия.

При морфологическом исследовании гепатобиоптата, полученного методом ПБП, отмечались следующие изменения (Рисунок 97 А-Е): хронический перипортальный гепатит низкой степени гистологической активности (без учета фиброза). Индекс гистологической активности по Knodell 1-A, 2-C, 3-B без учета фиброза – 5 баллов.

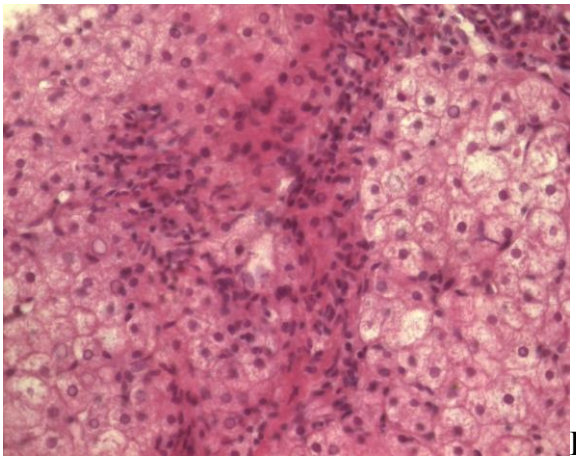
Гистологический индекс склероза по Desmet – 2 балла (умеренный). При проведении ШИК-реакции в гепатоцитах отмечается неравномерное, местами интенсивное, накопление ШИК-позитивного вещества, которое вымывается при контроле амилазой, что в совокупности с клинико-лабораторными и инструментальными данными говорило в пользу ГБ.



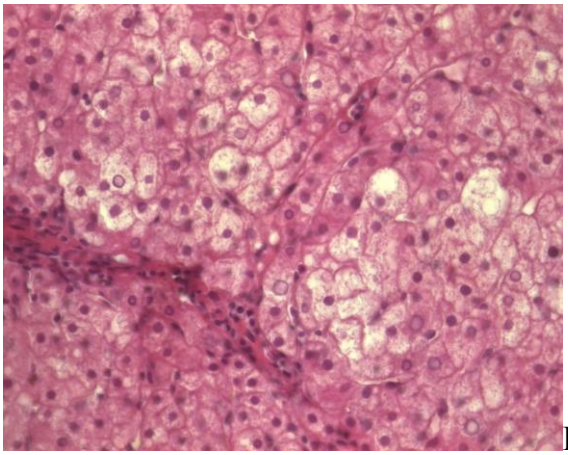
А



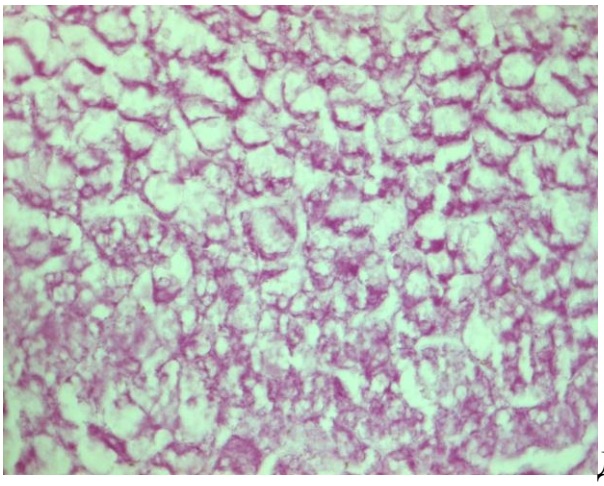
Б



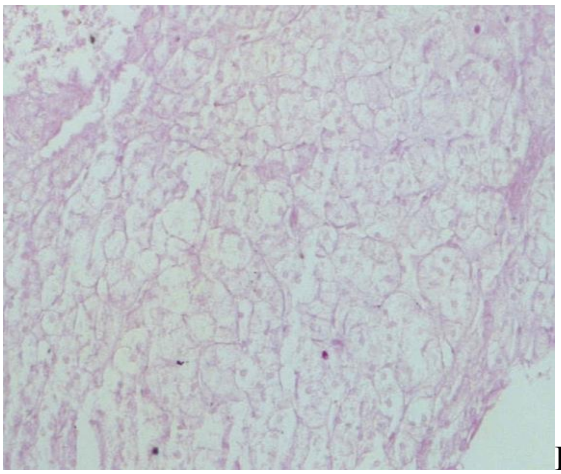
В



Г



Д



Е

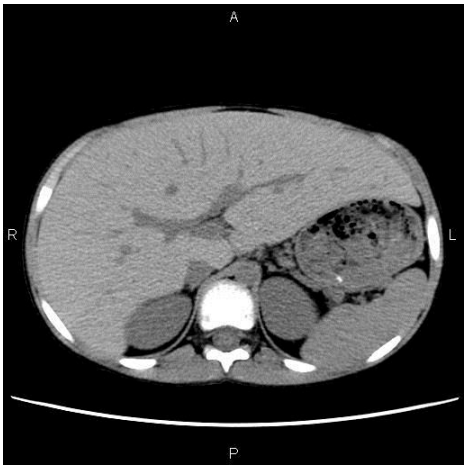
Рисунок 97 А-Е – Гистопатологические изменения печени у пациента В. с ГБ Ib подтипа по данным световой микроскопии. А, Б – портальные тракты неравномерно расширены за счет фиброза, обнаружены тонкие порто-портальные соединительнотканные септы и неполные тонкие септы, отходящие от портальных трактов; неравномерно выраженный фиброз центральных вен с относительным расширением их просветов; В, Г – в портальных трактах неравномерно выраженная лимфоидная инфильтрация с примесью макрофагов и единичных эозинофильных лейкоцитов, единичные клетки инфильтрата проникают через пограничную пластинку в дольку; местами в перипортальных зонах фиброза – пролиферация желчных капилляров; гепатоциты полиморфные, преимущественно крупные, округлой формы со светлой мелкозернистой цитоплазмой и четко контурированной мембраной («растительные клетки»), единичные гепатоциты в состоянии баллонной дегенерации; отдельные гепатоциты перипортальных зон с крупными гиперхромными ядрами, а также наличием в ядрах крупных вакуолей; Д, Е – при проведении ШИК-реакции в гепатоцитах отмечается неравномерное, местами интенсивное, накопление ШИК-позитивного вещества, которое вымывается при контроле амилазой

Диагноз был подтвержден молекулярно-генетическим методом. В гене *SLC37A4* были выявлены две мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии: *c.1042_1043del, p.Leu348Valfs*53* и *c.1099G>A, p.Ala367Thr*.

Ребенку была назначена специализированная диета с исключением пищевого сахара, добавлением СКК и глюкозы, а также терапия гепатопротекторами, ферментными и желчегонными препаратами. Кроме того, проводилась терапия Г-КСФ ввиду выраженной нейтропении. Однако диету и режим питания пациент категорически не соблюдал, от употребления СКК отказывался, в клинике наблюдался нерегулярно.

В возрасте 11 лет 3 мес ребенку проведена КТ органов брюшной полости: паренхима печени была гомогенной, ее рентгеновская плотность находилась в пределах

нормальных величин (Рисунок 98 А, Б). Рентгенологическое исследование костей кистей зафиксировало выраженное отставание костного возраста от календарного, признаки разрежения костной ткани, истончение кортикального слоя, расширение зон препараторного обызвествления.



А



Б

Рисунок 98 А, Б – Компьютерные томограммы пациента В. с ГБ Ib подтипа в возрасте 11 лет 3 мес (А – аксиальная, Б – фронтальная проекции). Печень выраженно увеличена в размерах, контуры ее ровные, структура гомогенная, рентгеновская плотность в пределах нормальных значений (+66-+68 ед.Х).

По данным эзофагогастродуоденоскопии варикозного расширения вен пищевода не отмечалось.

Динамика клинико-лабораторных и инструментальных показателей пациента представлена в Таблицах 66, 67.

Таблица 66 – Динамика некоторых клинических и инструментальных параметров у пациента В.

Параметр	**№ госпитализации**				
	1	**2**	**3**	**4**	**5**
Возраст	8л 6мес	9л 3мес	11л 3мес	11л 11мес	12л 11 мес
Длина тела, см	115,5	119	129	132	137
Масса тела, кг	21	22,5	26	28	31
Граница печени ниже реберной дуги при перкуссии по правой среднеключичной линии, см	+10	+8	+7	+7	+7

Окончание Таблицы 66

Параметр	№ госпитализации				
	1	2	3	4	5
УЗ-размеры правой/левой доли печени, мм	104/133	142/129	135/105	148/101	135/105
Костный возраст по данным рентгенографии костей кистей, годы	5	5,5-6	-	7,5-8,5	10,5

Таблица 67 – Динамика некоторых лабораторных показателей у пациента В.

Параметр	Норма	№ госпитализации				
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
Возраст	-	8л 6мес	9л 3мес	11л 3мес	11л 11мес	12л 11 мес
Гемоглобин, г/л	110-147	117	110	105	100	108
Нейтрофилы, 10^9/л	>1,2	0,6	0,3	1,86	0,8	0,8
СОЭ, мм/час	до 10	48	47	45	30	62
Глюкоза, ммоль/л	3,3-5,5	2,9	3,6	4,2	4,2	3,3
Лактат, ммоль/л	0,7-2,4	7,8	-	3,5	5,4	4,8
АЛТ, МЕ/л	5-40	83	132	52	32	33
АСТ, МЕ/л	5-42	67	121	65	41	42
ГГТ, МЕ/л	5-35	48	45	27	45	49
Триглицериды, ммоль/л	0,3-1,6	8,69	5,94	6,34	3,26	-
Холестерин, ммоль/л	3,1-5,2	7,1	5,9	6,5	5,3	6,6
Мочевая кислота, мкмоль/л	120-320	432	-	305	406	419
Содержание буферных оснований (BE), ммоль/л	-2,0 – +2,0	-5,1	-6,8	-9,0	-4,6	-

Как видно из представленных данных, в связи с отсутствием у пациента мотивации к лечению течение заболевания нестабильное, с периодическим развитием лабораторных синдромов цитолиза и холестаза, сохраняется гиперлактатемия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, метаболический ацидоз, анемия, нейтропения разной степени выраженности, что связано с недостаточным самоконтролем вне стационара. Кроме того, отмечается отставание в росте. Однако,

несмотря на это, все же удалось добиться некоторой положительной динамики в состоянии ребенка. На фоне проводимой терапии сократились перкуторные размеры печени, несколько улучшились показатели гликемии.

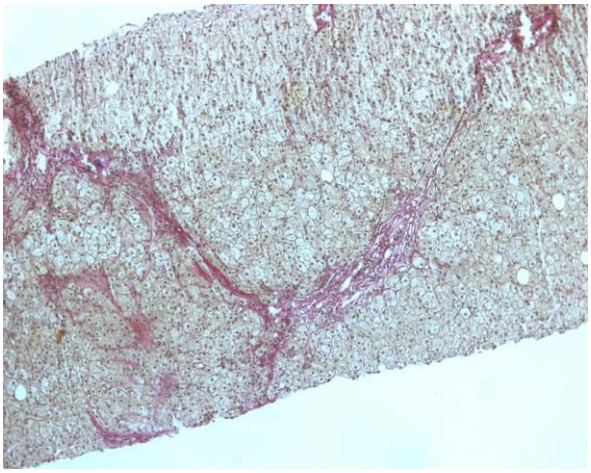
Пациентка А., 8 лет 8 мес, родная сестра описанного выше мальчика. Из анамнеза известно, что ребенок от 5-й беременности, 3-х срочных родов. Масса тела при рождении – 2940, рост – 51 см, оценкой по шкале APGAR – 7/8 баллов. Выписана из родильного дома на 8-е сутки с диагнозом: церебральная ишемия I степени, задержка внутриутробного развития, гипотрофия I степени. На естественном вскармливании находилась до 12 мес. Росла и развивалась нормально. Вакцинирована по календарю прививок. Сведения о периоде раннего детства отсутствуют, ввиду того, что девочка с 3 лет проживала в приюте для несовершеннолетних. По причине обследования старшего брата была также осмотрена педиатром – выявлена гепатомегалия. Консультирована генетиком, заподозрена наследственная болезнь накопления. С целью уточнения диагноза и определения тактики лечения девочка впервые поступила в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в возрасте 4 лет 2 мес.

При осмотре пациентка, как и ее брат, имела типичный внешний вид ребенка, страдающего ГБ. Печень при пальпации была уплотненной, безболезненной, имела ровную поверхность и закругленный край, нижняя ее граница при перкуссии определялась на +10 см (по правой аксиллярной линии), +8,5 см (по правой среднеключичной), +8 см (по правой парастернальной), +8 см (по срединной), + 4 см (по левой парастернальной). Результаты лабораторного обследования свидетельствовали о наличии анемии, гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, гиперурикемии, холестаза, метаболического ацидоза.

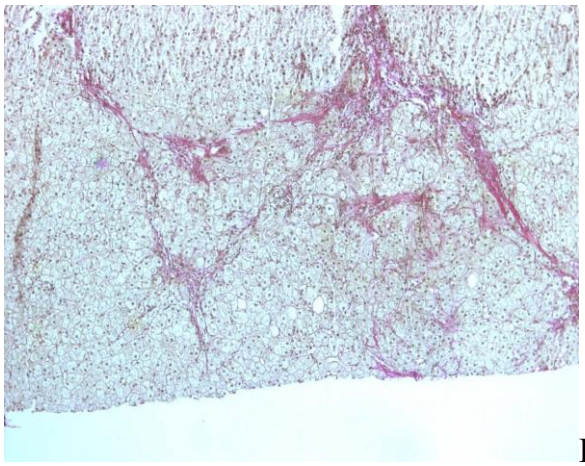
При УЗИ органов брюшной полости отмечалась выраженная гепатомегалия с диффузными изменениями паренхимы в виде умеренной гиперэхогенности и мелкоочаговой неоднородности, нефромегалия.

При морфологическом исследовании гепатобиоптата выявлены следующие изменения (Рисунок 99 A-E): хронический перипортальный гепатит низкой степени гистологической активности (без учета фиброза). Индекс гистологической активности по Knodell 1-A, 2-C, 3-B без учета фиброза – 5 баллов. Гистологический индекс склероза по Desmet – 2 балла (умеренный). Однако при сравнении с биоптатом печени брата у

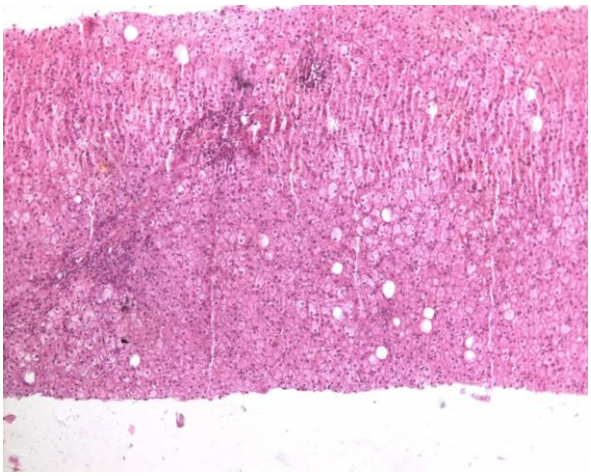
девочки отмечались более серьезные изменения в виде более выраженной распространенности фиброза и дистрофии гепатоцитов.



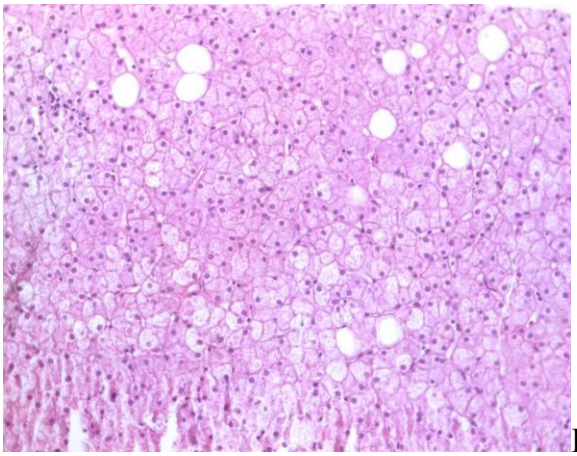
А



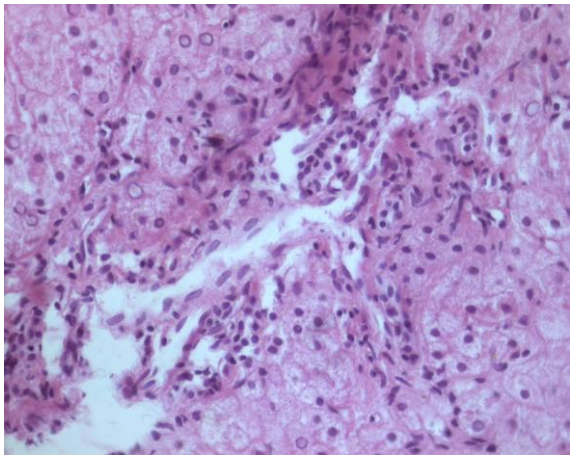
Б



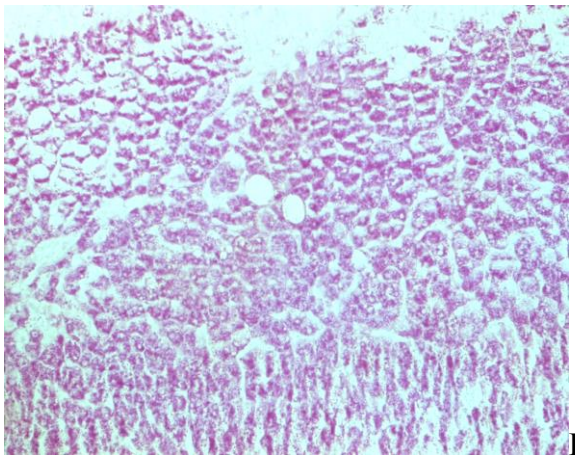
В



Г



Д



Е

Рисунок 99 А-Е – Гистопатологические изменения печени у пациентки А. с ГБ Ib подтипа по данным световой микроскопии. А, Б – портальные тракты неравномерно расширены за счет фиброза, определяются порто-портальные соединительнотканные септы, а также множество септ, слепо заканчивающихся в дольке; отмечаются очаги перигепатоцеллюлярного фиброза, пролиферация желчных капилляров; В, Г, Д – в портальных трактах умеренно выраженная лимфоидная инфильтрация, гепатоциты крупные, преимущественно округлой формы с очень светлой мелкозернистой цитоплазмой и четко контурированной мембраной («растительные клетки»), часть гепатоцитов в состоянии баллонной дегенерации, в гепатоцитах перипортальной зоны отмечается вакуолизация ядер, в центральных отделах долек, в синусоидальных пространствах, отмечается очаговое скопление лимфоцитов и единичных эозинофильных лейкоцитов; Е – при проведении ШИК-реакции в гепатоцитах отмечается неравномерное накопление ШИК-позитивного вещества, которое полностью вымывается при контроле амилазой

Проведенное молекулярно-генетическое исследование у девочки также подтвердило ГБ Ib подтипа. В гене *SLC37A4* были выявлены две мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии: *c.1042_1043del, p.Leu348Valfs*53* и *c.1099G>A p.Ala367Thr*.

Пациентке назначена специализированная диета с исключением пищевого сахара, добавлением СКК и глюкозы, а также терапия гепатопротекторами, ферментными и желчегонными препаратами. Однако пациентка рекомендации выполняла нестрого и не в полном объеме, часто пропускала приемы СКК, отмечались погрешности в питании. Впоследствии регулярно наблюдалась в клинике. Динамика основных клинико-лабораторных и инструментальных показателей приведена в Таблицах 68, 69.

Таблица 68 – Динамика некоторых клинических и инструментальных показателей у пациентки А.

Параметр	№ госпитализации			
	1-я	2-я	3-я	4-я
Возраст	4г 2мес	6л	7л 6мес	8л 8мес
Длина тела, см	91,5	104	112	120
Масса тела, кг	14	16,5	19,5	22
Граница печени ниже реберной дуги при перкуссии по правой среднеключичной линии, см	+8,5	+8	+7	+7
УЗ-размеры правой/левой доли печени, мм	100/122	129/105	114/84	114/87
Костный возраст по данным рентгенографии костей кистей, годы	4-4,5	6-6,5	6,5	8

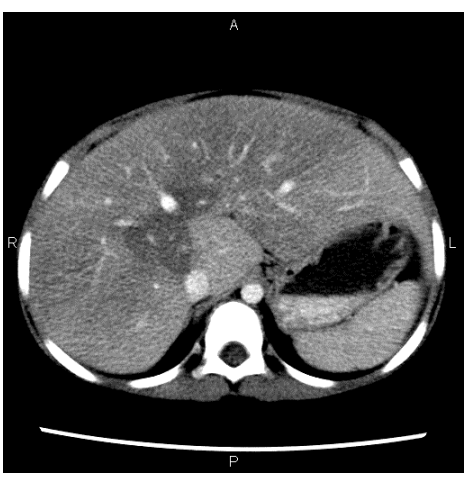
Таблица 69 – Динамика некоторых лабораторных показателей у пациентки А.

Параметр	Норма	№ госпитализации			
		1-я	2-я	3-я	4-я
Возраст	-	4г 2мес	6л	7л 6мес	8л 8мес
Гемоглобин, г/л	110-147	113	105	101	106
Нейтрофилы, 10^9/л	>1,2	1,6	2,1	1,6	0,5
СОЭ, мм/час	до 10	22	31	10	24
Глюкоза, ммоль/л	3,3-5,5	3,1	4,4	4,5	3,2
Лактат, ммоль/л	0,7-2,4	7,8	5,4	2,7	5,4
АЛТ, МЕ/л	5-40	38	166	16	15
АСТ, МЕ/л	5-42	45	168	26	16
ГГТ, МЕ/л	5-35	232	44	19	17
Триглицериды, ммоль/л	0,3-1,6	8,62	6,7	-	3,0
Холестерин, ммоль/л	3,1-5,2	7,7	8,0	5,7	6,4
Мочевая кислота, мкмоль/л	120-320	387	-	386	359
Содержание буферных оснований (BE), ммоль/л	-2,0 – +2,0	-5,3	-	-1,6	-4,4

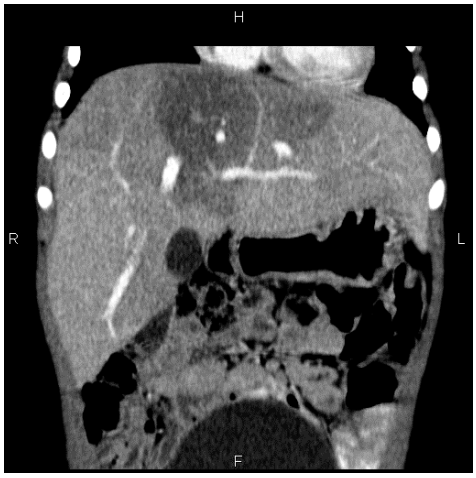
Как видно из представленных данных, течение заболевания у девочки, так же, как и у ее брата, нестабильное, с периодическим развитием лабораторных синдромов цитолиза и холестаза, сохраняется гиперлактатемия, гипертриглицеридемия,

гиперхолестеринемия, гиперурикемия, метаболический ацидоз, анемия разной степени выраженности. Имеется отставание в росте. Следует отметить, что нейтропения практически не фиксировалась в отличие от брата пациентки, что при отсутствии возможности молекулярно-генетического исследования могло бы осложнить верификацию типа ГБ только по лабораторным данным.

По данным КТ органов брюшной полости, выполненной в возрасте 6 лет, печень значительно увеличена в размерах, имеет ровный контур, паренхима негомогенная, плотность ее неоднородно снижена за счет наличия обширных участков фокального гепатоза (Рисунок 100 А, Б). При этом у брата, как уже указывалось выше, при КТ паренхима печени была гомогенной.



А



Б

Рисунок 100 А, Б – Компьютерные томограммы пациентки А. с ГБ Ib подтипа в возрасте 7 лет 6 мес (А – аксиальная, Б – фронтальная проекции). Печень выраженно увеличена в размерах, контуры ее ровные, структура негомогенная, рентгеновская плотность неоднородно снижена до +31-+35 ед. Х за счет обширных участков фокального гепатоза

В возрасте 8 лет 8 мес проведена эзофагогастродуоденоскопия, при которой выявлено варикозное расширение вен пищевода I степени без угрозы потенциального кровотечения, что свидетельствовало о развивающейся портальной гипертензии. Напомним, что у брата данных за варикозное расширение вен не получено.

Интерес представленного наблюдения заключается в том, что несмотря на схожую в целом клиническую симптоматику при ГБ Ib подтипа, идентичность выявленных мутаций, у детей-сибсов могут наблюдаться существенные различия в течении заболевания, что подтверждается данными инструментальных и морфологических исследований и диктует необходимость индивидуального подхода к выбору тактики лечения каждого пациента с ГБ, однако при отсутствии у пациентов мотивации к лечению прогноз неблагоприятный, заболевание будет прогрессировать с развитием различных осложнений, в том числе и цирроза печени.

7.3. Клинический случай № 4[16]

Две новых мутации в гене SLC37A4 у ребенка с гликогеновой болезнью Ib подтипа.

Мальчик С., от 4-й беременности (1-я – самопроизвольный выкидыш, 2-я – здоровый ребенок, 3-я – медицинский аборт), протекавшей с угрозой прерывания в 1-м триместре на фоне ОРИ и обострения цистита, токсикозом 2-й половины. Роды 2-е, срочные. Масса тела при рождении – 3300 г, длина – 50 см. Оценка по шкале APGAR – 8/9 баллов. Ухудшение состояния наступило на 2-е сутки жизни, когда ребенок стал отказываться от еды, появилась одышка, акроцианоз. На 4-е сутки – бледность кожных покровов, экспираторная одышка до 80 дыхательных движений в минуту, ребенок стал беспокойным, появились судороги лицевой мускулатуры. Ребенок был интубирован и в течение 4-х последующих суток находился на аппарате искусственной вентиляции легких. При осмотре выявлено увеличение печени, нижняя ее граница выступала на +4 см ниже края реберной дуги по правой срединно-ключичной линии. При биохимическом исследовании крови выявлено повышение уровней АЛТ – до 204 МЕ/л (норма – до 40), АСТ – до 196 МЕ/л (норма – до 42), ГГТ – до 172 МЕ/л (норма – до 35). На 7-е сутки жизни развился правосторонний конъюнктивит. В возрасте 4 мес у ребенка на фоне течения респираторной инфекции развилась дыхательная недостаточность и судороги, в связи с чем в течение суток находился на аппарате искусственной вентиляции легких. В анализах крови неоднократно фиксировалась гипогликемия от 0,39 до 2,9 ммоль/л (норма – 3,3-5,5). Уровень лактата составлял 10,2 ммоль/л (норма – 0,5-2,2). Отмечена нейтропения до 0,66-1,25*10^9/л (норма – 1,5-8). По данным ультразвукового исследования выявлена гепатомегалия. Проводилась коррекция метаболических нарушений. Ребенок был переведен на непрерывное капельное питание через назогастральный зонд, получал препараты урсодезоксихолевой кислоты, фенобарбитал, антибактериальную терапию. По данным контрольного биохимического анализа крови сохранялось повышение АЛТ до 126 МЕ/л, АСТ – до 261 МЕ/л, ГГТ – до

[16] При написании настоящего раздела использованы фрагменты собственного текста, впервые опубликованные ранее в работе: Сурков А.Н., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Журкова Н.В., Кустова О.В., Потапов А.С., Мовсисян Г.Б., Геворкян А.К., Волынец Г.В., Скворцова Т.А. Две новые мутации в гене *SLC37A4* у ребенка с гликогеновой болезнью Ib типа. Молекулярная медицина. 2017; 15 (1): 40-44.

134 МЕ/л, а также выявлена гиперлипидемия: триглицериды – 6,98 ммоль/л (0,34-1,6), холестерин – 5,39 ммоль/л (норма – 1,8-5,4).

В возрасте 6 мес впервые направлен в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России для дообследования и уточнения диагноза. При поступлении масса тела ребенка составляла 7790 г (75-й перцентиль), рост – 64 см (25-й перцентиль). Обращала на себя внимание выраженная бледность кожных покровов, диффузная мышечная гипотония, тахипноэ до 60 дыхательных движений в минуту, тахикардия до 140 ударов в минуту, увеличение в размерах живота за счет гепатомегалии. По данным перкуссии нижняя граница печени выступала на +6 см из-под края реберной дуги по правой срединно-ключичной линии, отмечался правосторонний крипторхизм. В клиническом анализе крови – нейтропения 1,1*10^9/л. Данные биохимического анализа крови: гипогликемия до 2,29 ммоль/л, повышение уровней АЛТ до 101-162 МЕ/л, АСТ – до 132-225 МЕ/л, ГГТ – до 189-314 МЕ/л, триглицеридов – до 3,3-5,6 ммоль/л, лактата – до 4,3 ммоль/л. Сывороточная концентрация мочевой кислоты находилась в пределах 155-209 мкмоль/л (норма – 140-210). Проведена сахарная кривая с нагрузкой глюкозой: 0 мин – 2,6, 30 мин – 4,7, 60 мин – 3,8, 90 мин – 2,6, 120 мин – 1,2 ммоль/л. При проведении ультразвукового исследования выявлено, что печень выраженно увеличена в размерах (левая доля – 75 мм, правая доля – 110 мм), паренхима ее гиперэхогенна и диффузно неоднородна; почки умеренно увеличены (левая – 68х36 мм, правая 68х37 мм). Также отмечены эхо-признаки гипоплазии щитовидной железы, аплазии правого яичка. Отмечено повышение сывороточной концентрации тиреотропного гормона до 6,1 мМЕ/л (норма 0,46-4,68) при нормальных уровнях свободного трийодтиронина и свободного тироксина, по поводу чего назначен препарат левотироксина. Учитывая клинико-лабораторные и инструментальные данные, у ребенка заподозрена ГБ I типа.

При проведении молекулярно-генетического исследования в экзонах 04 и 09 гена *SLC37A4* были обнаружены мутации *c.345dup* (*p.Leu116Alafs*15*) и *c.1077_1078insG* (*p.Asn360Glufs*42*), соответственно (Рисунок 101 А, Б).

Обе мутации приводят к преждевременной терминации трансляции аминокислотной последовательности кодируемого белка. На момент обследования (2016 г.) мутации не были описаны в базе HGMD, и по данным *silico* анализа, проведенного с помощью компьютерной программы Alamut Visual со встроенным модулем mutation tester (Interactive Biosoftware), обе мутации являются патогенными.

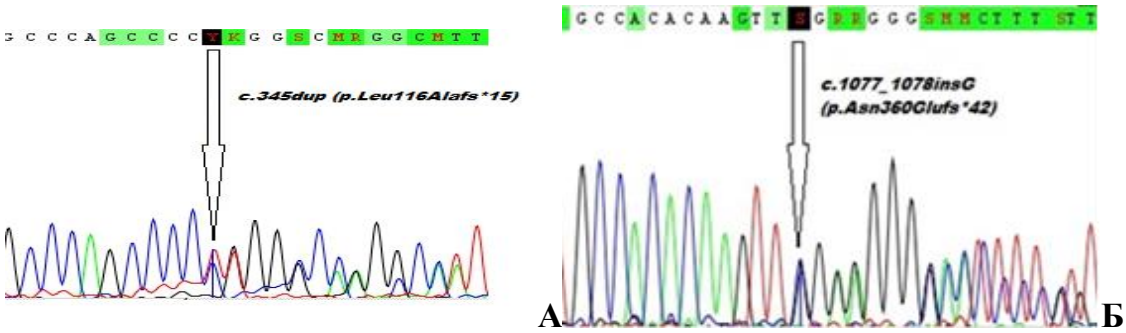


Рисунок 101 А, Б – Фрагмент сиквенса экзонов 4 и 9 гена *SLC37A4* у пациента С., содержащий выявленные мутации *c.345dup* (А) и *c.1077_1078insG* (Б)

Кроме того, было проведено исследование ДНК обоих родителей ребенка на наличие выявленных мутаций, продемонстрировавшее передачу этих мутаций по одной от отца и матери ребенку (Таблица 69).

Таблица 69 – Наследование мутаций гена *SLC37A4* в семье пациента С. с ГБ Ib подтипа

Пациент	**Мутация**	
	Аллель 1	*Аллель 2*
Ребенок	***c.345dup*** (*p.Leu116Alafs*15*)	***c.1077_1078insG*** (*p.Asn360Glufs*42*)
Мать	***c.345dup*** (*p.Leu116Alafs*15*)	нет
Отец	нет	***c.1077_1078insG*** (*p.Asn360Glufs*42*)

Примечание. Обе мутации не описаны

Несмотря на то, что патогенность данных мутаций к настоящему моменту еще не доказана на клеточных моделях, данные *silico* анализа, отсутствие других мутаций в кодирующих областях гена *SLC37A4* у пациента, носительство и передача этих же мутаций от родителей, а также данные клинической картины и характер лабораторных и инструментальных изменений говорят о значимости выявленных мутаций в развитии ГБ Ib подтипа.

С целью поддержания нормогликемии ребенку был назначен СКК в дозе 10 г каждые 4 часа и обязательные кормления каждые 2 часа. На этом фоне наступила относительная стабилизация состояния, значительно улучшилось общее самочувствие

ребенка, судорог не было, однако отмечались частые респираторные заболевания, гингивиты, кандидоз кожи и слизистых оболочек, рецидивирующий гнойный парапроктит. В 4,5 года проведена цистолитотомия по поводу конкрементов мочевого пузыря.

В настоящее время возраст пациента составляет 5 лет 8 мес. У ребенка отмечается задержка физического развития. Масса тела – 20,3 кг (50-й перцентиль), длина – 105 см (3-й перцентиль). Развился множественный кариес зубов (Рисунок 102). Сохраняется гепатомегалия, нижняя граница печени выступает на +9 см из-под края реберной дуги по правой срединно-ключичной линии (Рисунок 103 А, Б). Количество нейтрофилов в периферической крови колеблется в пределах 0,22-1,27*10^9/л, в связи с чем пациент регулярно получает лечение гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. В биохимическом анализе крови: АЛТ – 30 МЕ/л, АСТ – 29 МЕ/л, ГГТ – 20 МЕ/л, глюкоза – 4,26 ммоль/л, лактат – 3,69 ммоль/л, мочевая кислота – 397 мкмоль/л, триглицериды – 6,66 ммоль/л, холестерин – 3,18 ммоль/л. Сохраняется повышение сывороточного уровня тиреотропного гормона до 6,75 мМЕ/л.



Рисунок 102 – Множественный кариес, дефекты зубной эмали, неровный зубной ряд у пациента С. с ГБ Ib подтипа

По данным УЗИ сохраняются гепато- и нефромегалия, отмечается гипоплазия щитовидной железы, аплазия правого яичка. При проведении ТЭП медиана эластичности составила 3,5 кПа, IQR – 0,7 кПа, что соответствует отсутствию фиброза (F0 по шкале METAVIR). Проведена КТ органов брюшной полости: печень выраженно увеличена (поперечные размеры 103х204 мм, вертикальный – 160 мм), контуры ее ровные, паренхима гомогенная, рентгеновская плотность не изменена (60-69 ед.Х);

отмечается диспропорциональность сегментов левой доли. Селезенка, поджелудочная железа и желчный пузырь – не изменены (Рисунок 104 А, Б).

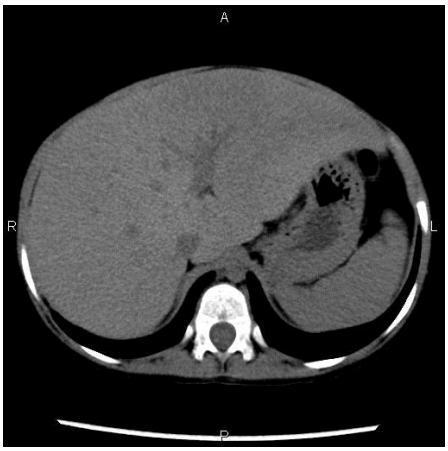


А

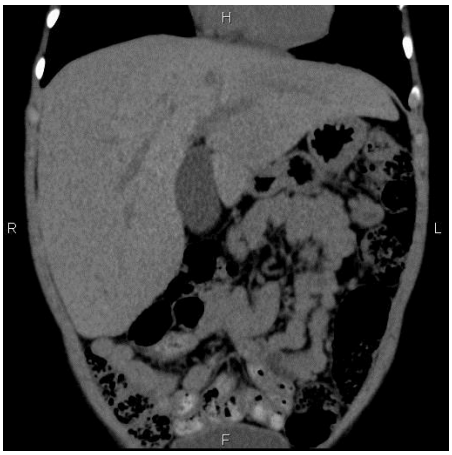


Б

Рисунок 103 А, Б – Внешний вид пациента С. с ГБ Ib подтипа в возрасте 5 лет 8 мес. Увеличенный в размерах живот, выраженная гепатомегалия (пунктирными линиями обозначены реберные дуги и нижнияя граница печени)



А



Б

Рисунок 104 А, Б – Компьютерная томограмма органов брюшной полости пациента С. с ГБ Ib подтипа в возрасте 5 лет 8 мес (а – аксиальная проекция, б – фронтальная проекция). Выраженная гепатомегалия

У описанного нами ребенка имеет место классическое течение ГБ Ib подтипа, в дебюте которой отмечалась выраженная гепатомегалия, нефромегалия, нейтропения,

гипогликемия, метаболический лактат-ацидоз, гиперлипидемия, синдромы цитолиза и холестаза.

Родители пациента врачебные рекомендации выполняют строго, приверженность лечению достаточно высокая. С учетом этого прогноз заболевания относительно благоприятный, однако необходима регулярная врачебная курация пациента с проведением контрольных лабораторных тестов и визуализационных методов исследования.

В настоящее время на фоне проводимой терапии и адекватного режима питания у ребенка отмечается положительная динамика в виде нормализации концентраций АЛТ, АСТ, ГГТ, но сохраняется повышенное содержание триглицеридов и мочевой кислоты в сыворотке крови. Продолжает сохраняться и нейтропения.

Наличие нейтропении типично для пациентов с ГБ Ib подтипа. В рамках Европейского исследования ГБ I типа (European Study on Glycogen Storage Disease type I), проведенного в 12 странах, был создан ретроспективный регистр, включавший всех известных пациентов с ГБ I типа, родившихся в период 1960-1995 гг. Среди выявленных 288 больных подтип Ib имели 57 человек, из которых нейтропению имели 54 пациента. При этом в 64% случаев она была документально зафиксирована в возрасте до 1 года (у нашего пациента – в 4 мес), а в 18% – впервые отмечена уже в возрасте 6-9 лет. Нейтропения была персистирующей у 5 пациентов, интермиттирующей – у 45. У 18 больных была исследована функция нейтрофилов, которая во всех случаях была нарушена. Периоральное инфицирование отмечено у 37 человек, перианальное – у 27 [517].

В свою очередь, Kure S. и соавт. (2000) описали 2 пациентов с атипичным течением ГБ Ib подтипа без нейтропении и склонность к рецидивирующим инфекциям [344]. К настоящему времени описаны более 90 патогенных мутаций гена *SLC37A4* в базе данных HGMD [307].

Представленный нами клинический случай интересен тем, что у данного ребенка были выявлены 2 неописанные ранее мутации. При этом, важно отметить, что у нашего пациента на фоне персистирующей нейтропении развилось генерализованное кандидозное поражение кожи и слизистых оболочек. Также к особенностям течения заболевания у ребенка следует отнести первичный гипотиреоз на фоне гипоплазии щитовидной железы, аплазию правого яичка и камни мочевого пузыря.

7.4. Клинический случай № 5[17]

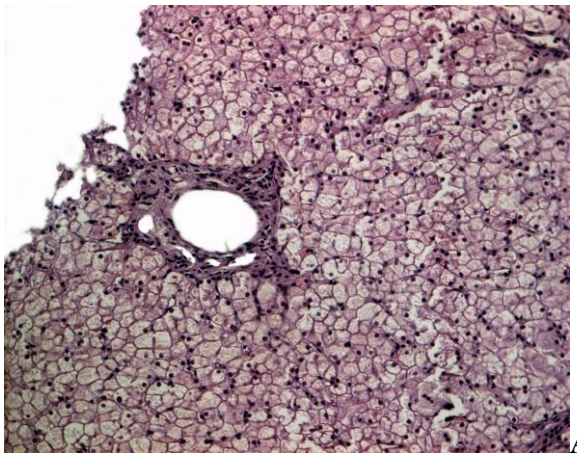
Особенности течения гликогеновой IXa1 подтипа у ребенка на фоне длительной терапии

Пациент С., 4 лет 2 мес. Ребенок от 2-й беременности (1-я – мальчик, здоров), протекавшей с токсикозом в 1-й половине; 2-х срочных родов. Оценка по шкале APGAR – 8/9 баллов. Масса тела при рождении – 3300 г, рост – 53 см. Психомоторное развитие без особенностей. На грудном вскармливании находился до 12 мес, прикормы введены с 6 мес.

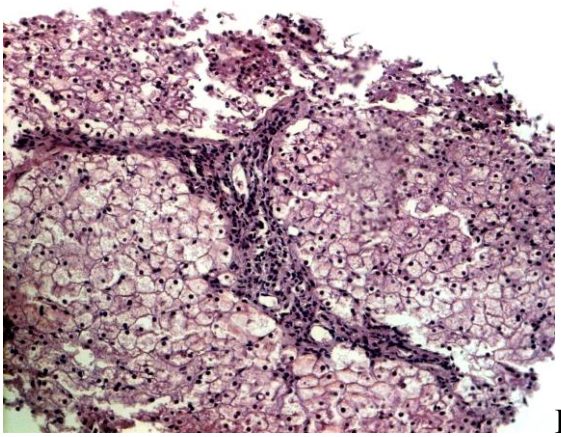
В возрасте 1 года 1 мес родители впервые обратили внимание на увеличение у ребенка размеров живота, по поводу чего осмотрен педиатром по месту жительства, выявлена гепатомегалия, а в биохимическом анализе крови зафиксировано повышение сывороточных концентраций трансаминаз до 10 норм, а также гипогликемия – 2,6 ммоль/л (норма – 3,3-5,5 ммоль/л). Самочувствие мальчика при этом не страдало. Методом иммуноферментного анализа были исключены вирусные гепатиты В и С. Для уточнения диагноза пациент был госпитализирован в стационар по месту жительства. При поступлении отмечалась гепатомегалия (нижняя граница печени при перкуссии определялась на 5 см ниже края реберной дуги) при отсутствии увеличения селезенки. В биохимическом анализе крови: повышение АЛТ до 1251 МЕ/л (норма – 5-40 МЕ/л), АСТ до 1169 МЕ/л (норма – 5-42 МЕ/л), ГГТ до 177 МЕ/л (норма – 5-35 МЕ/л), ЛДГ до 370 МЕ/л (норма – 91-225 МЕ/л), снижение уровня глюкозы до 2,8 ммоль/л. При этом сывороточные уровни холестерина, триглицеридов, лактата до и после нагрузки глюкозой находились в пределах допустимых значений. На основании лабораторных тестов были исключены альфа-1-антитрипсиновая недостаточность, болезнь Вильсона, вирусные гепатиты A, B, C и D. С целью уточнения этиологии, определения степени гистологической активности процесса и стадии фиброзирования печени ребенку была проведена пункционная биопсия печени. При гистологическом исследовании полученного образца ткани печени (Рисунок 105 А-Е) выявлена картина

[17] При написании настоящего раздела использованы фрагменты собственного текста, впервые опубликованные ранее в работе: Сурков А.Н., Гундобина О.С., Лозоватор А.Л., Рязанов М.В., Кустова О.В., Комарова Н.Л., Семенова Н.Н. Динамика клинико-лабораторных и инструментальных показателей у ребенка с фосфорилазной недостаточностью на фоне патогенетической терапии. Вопросы диагностики в педиатрии. 2010; 2 (5): 32-36.

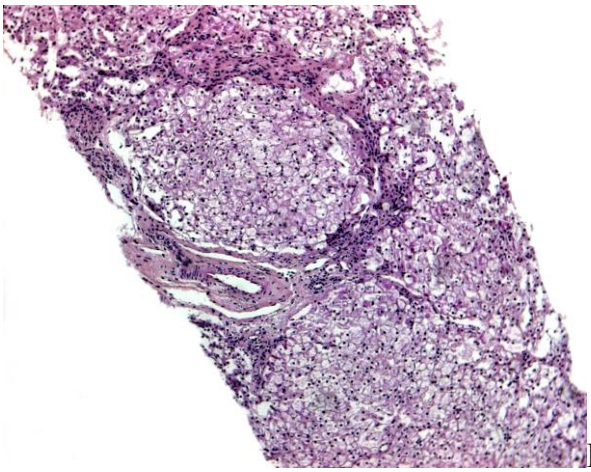
формирующегося монолобулярного ЦП с портальной гипертензией, стадия умеренной активности.



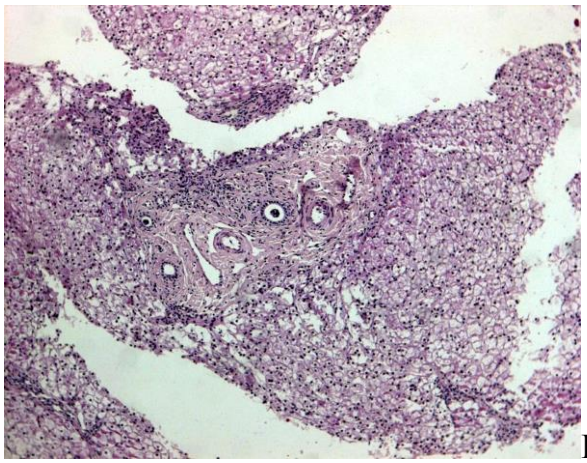
А



Б



В



Г

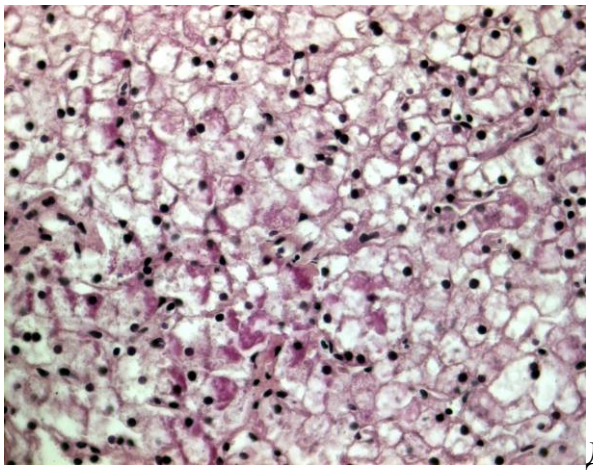
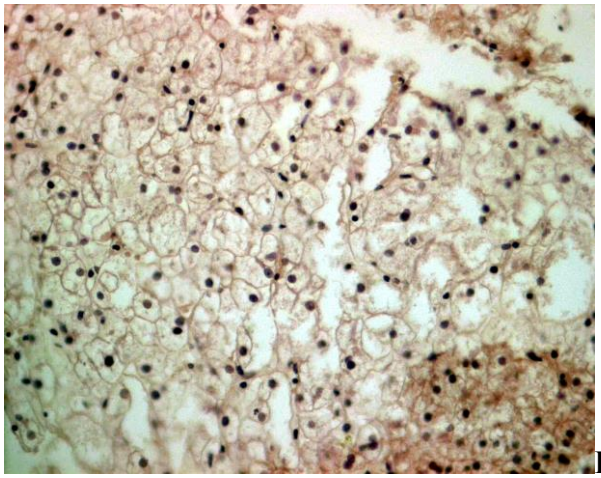

Д

Е

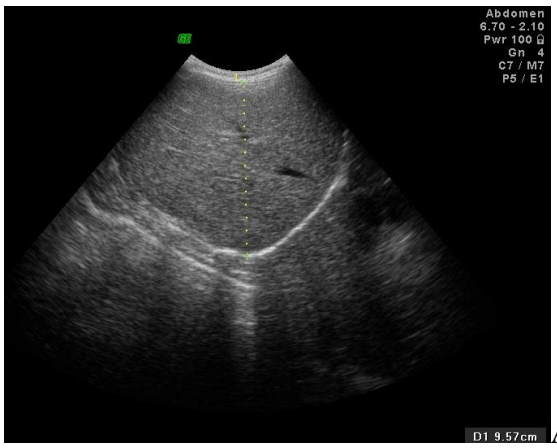
Рисунок 105 А-Е. Гистопатологическая картина печени пациента С. с ГБ IXa1 подтипа в возрасте 4 лет 2 мес, по данным световой микроскопии. А – гепатоциты имеют вид «растительных клеток» с четко контурированной мембраной; дискомплектация печеночных балок; портальные тракты расширены и удлинены как за счет фиброза, так и за счет умеренной лимфогистиоцитарной инфильтрации с примесью единичных эозинофильных лейкоцитов; инфильтрат портального тракта выходит в периферические отделы дольки с разрушением единичных гепатоцитов пограничной пластинки; расширение просвета портальной вены, х200, окраска гематоксилином и эозином; Б – от портальных трактов отходят тонкие соединительнотканные септы, большей частью слепо заканчивающиеся в дольке, определяются порто-портальные и порто-центральные фиброзные септы, х200, окраска гематоксилином и эозином; В – ложная печеночная долька, х100, ШИК-реакция; Г – портальные вены частью умеренно расширены, отмечается пролиферация желчных протоков с перидуктальным фиброзом, х100, ШИК-реакция; Д – ШИК-позитивный материал в цитоплазме дистрофически измененных гепатоцитов, х400, ШИК-реакция; Е – Синусоиды неравномерно расширены и полнокровные, местами отмечаются очаговые скопления лимфоидных элементов и единичных эозинофилов в зонах некроза гепатоцитов (2-3 клетки), гипертрофия купферовских клеток, х400, окраска пикрофуксином по Ван-Гизону

Таким образом, результаты проведенного обследования свидетельствовали о наличии у пациента печеночной формы ГБ. Учитывая диагноз, для поддержания нормогликемии была увеличена частота кормлений ребенка, в рацион питания введены СКК и глюкоза в порошке, исключен пищевой сахар, с гепатопротекторной целью назначен препарат урсодезоксихолевой кислоты в возрастной дозировке. На этом фоне при контрольном обследовании по месту жительства через 3 мес отмечалась значительная положительная динамика в виде уменьшения выраженности лабораторного синдрома цитолиза (АЛТ – 205 МЕ/л, АСТ – 163 МЕ/л); уровень глюкозы натощак был нормальным и составлял 4,0 ммоль/л.

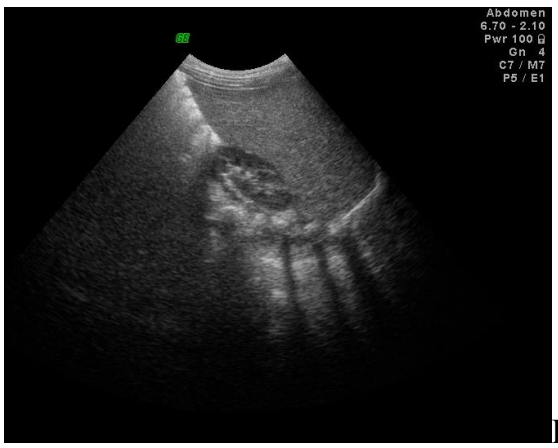
С 1 года 8 мес ребенок наблюдается в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. При первичном осмотре мальчик имел характерный внешний вид: низкий рост, короткая шея, круглое лицо с избыточным развитием подкожной жировой клетчатки в области щек («кукольное лицо»), увеличенный за счет выраженной гепатомегалии живот, усиленная сосудистая сеть на передней грудной и брюшной стенке, тонкие конечности, переваливающаяся походка. При перкуссии нижняя граница печени определялась на +6+8+7+7+5+4,5 см ниже края ребер, начиная с правой передней подмышечной линии, при пальпации печень была умеренно уплотнена, поверхность ее гладкая, край ровный, закруглен, безболезненный; селезенка не была увеличена.

В биохимическом анализе крови отмечалось минимальное повышение сывороточных концентраций печеночных трансаминаз, ГГТ и ЛДГ, а содержание глюкозы, холестерина, триглицеридов, КФК и мочевой кислоты было нормальным.

При ультразвуковом исследовании (Рисунки 106 А, Б; 107): печень увеличена в размерах, край ее ровный, угол висцерального края острый, паренхима печени мелкоочагово диффузно неоднородна и гиперэхогенна, селезенка не увеличена, диаметры стволов воротной и селезеночной вен не расширены, кровоток по ним не изменен.



А



Б

Рисунок 106 А, Б – Эхограммы правой доли печени пациента С. с ГБ IXa1 подтипа в возрасте 4 лет 2 мес. А – гепатомегалия, мелкоочаговая диффузная неоднородность и гиперэхогенность паренхимы органа; Б – край печени ровный, угол висцерального края острый

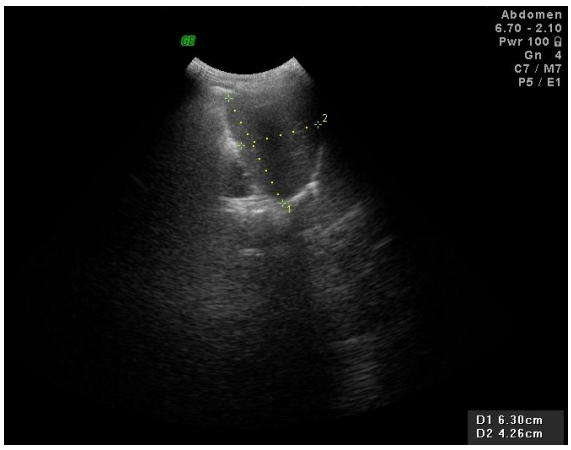


Рисунок 107 – Эхограмма селезенки пациента С. с ГБ IXa1 подтипа в возрасте 4 лет 2 мес. Размеры селезенки нормальные, изменения в паренхиме органа отсутствуют

При проведении КТ органов брюшной полости (Рисунок 108) обращало на себя увеличение печени в размерах (поперечные размеры 153х57 мм), значительное повышение рентгеновской плотности ее паренхимы до +91+98 ед. Х. (норма – 55-70 ед.Х).



Рисунок 108 – Компьютерная томограмма органов брюшной полости пациента С. с ГБ IXa1 подтипа в возрасте 4 лет 2 мес, аксиальная проекция. Гепатомегалия, диффузное повышение рентгеновской плотности паренхимы печени до +91+98 ед. Х.; селезенка не увеличена, рентгеновская плотность ее паренхимы не изменена

При проведении молекулярно-генетического исследования в гене PHKA2 выявлена мутация *c.133C>T, p.R45W* в гемизиготном состоянии, что подтвердило наличие у ребенка ГБ IXa1 подтипа.

Пациент регулярно наблюдается в клинике, по жизненным показаниям продолжает получать СКК и глюкозу, гепатопротекторы и ферментные препараты, а

также щелочные минеральные воды для коррекции кислотно-основного состояния. Динамика клинико-лабораторных и инструментальных показателей пациента на фоне терапии представлена в Таблицах 70, 71.

Таблица 70 – Динамика клинических и ультразвуковых показателей пациента С. с ГБ IXa1 подтипа на фоне терапии

Показатель	№ госпитализации					
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я
Возраст	1г 1мес	1г 8мес	2г 2мес	2г 8мес	3г 6мес	4г
Длина тела, см	-	81	87	91	98	99
Масса тела, кг	-	11	12	13	15	16
Нижняя граница печени, см (при перкуссии по правой среднеключичной линии)	+5	+8	+6	+8	+2,5	+1,5
УЗ-размеры левой/правой долей печени, мм	-	77/106	86/96	98/100	69/107	50/97

Таблица 71 – Динамика лабораторных показателей пациента С. с ГБ IXa1 подтипа на фоне терапии

Показатель	Норма	№ госпитализации					
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я
Возраст	-	1г 1мес	1г 8мес	2г 2мес	2г 8мес	3г 6мес	4г
АЛТ, МЕ/л	5-40	1251	78	83	35	31	47
АСТ, МЕ/л	5-42	1169	79	91	44	41	49
ГГТ, МЕ/л	5-35	177	38	31	17	18	15
Глюкоза натощак, ммоль/л	3,3-5,5	2,8	3,8	4,3	3,9	4,0	4,3
Гликемия до/после нагрузки глюкозой, ммоль/л	3,3-5,5	-	4,1/4,7	3,8/2,7	5,0/6,0	-	-
Лактат до/после нагрузки глюкозой, ммоль/л	0,7-2,4	-	2,1/5,2	1,9/2,7	2,1/1,7	-	-

Окончание Таблицы 71

Показатель	Норма	№ госпитализации					
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я
ЛДГ, МЕ/л	91-225	370	300	276	201	189	225
Холестерин, ммоль/л	3,1-5,2	-	4,1	4,2	3,7	3,2	3,1
Триглицериды, ммоль/л	0,34-1,6	-	1,5	2,35	1,75	0,77	0,46
Мочевая кислота, мкмоль/л	120-320	-	137	124	146	148	178
КФК, МЕ/л	25-194	-	74	69	62	109	141
Содержание буферных оснований (BE), ммоль/л	-2,0 – +2,0	-	-3,8	-4,0	-0,9	-	-0,8

Как видно из представленных данных, на фоне строгого соблюдения диеты и длительной терапии в состоянии мальчика отмечалась выраженная положительная динамика в виде уменьшения размеров печени, снижения сывороточных уровней трансаминаз практически до нормальных значений, купирования гипогликемии натощак, гиперлактатемии и метаболического ацидоза, лишь иногда выявлялась незначительная гипертриглицеридемия, а однократно – снижение уровня глюкозы на 120-й минуте после нагрузки.

По результатам контрольных УЗИ, изменений со стороны почек и сердца за весь период наблюдения не отмечалось. По антропометрическим показателям от сверстников не отстает. В настоящее время данных за прогрессирование заболевания, в частности, фиброзирования печени не имеется.

Пациенту показано дальнейшее регулярное наблюдение в клинике, плановое проведение контрольной пункционной биопсии печени, строгое соблюдение рекомендаций по питанию и приему препаратов. Прогноз в данном случае благоприятный.

Данное клиническое наблюдение интересно тем, что у ребенка в возрасте 4 лет 2 мес при гистологическом исследовании ткани печени, выполненном еще до назначения терапии, уже были выявлены выраженные изменения паренхимы органа вплоть до начальных признаков цирроза, что редко встречается при IXa1 подтипе ГБ. Несмотря на то, что чаще всего при этой форме болезни отмечается стихание симптоматики с возрастом, у данного пациента без своевременного назначения терапии имел место высокий риск прогрессирования склеротических изменений печени, что могло привести к печеночно-клеточной недостаточности и декомпенсации цирроза.

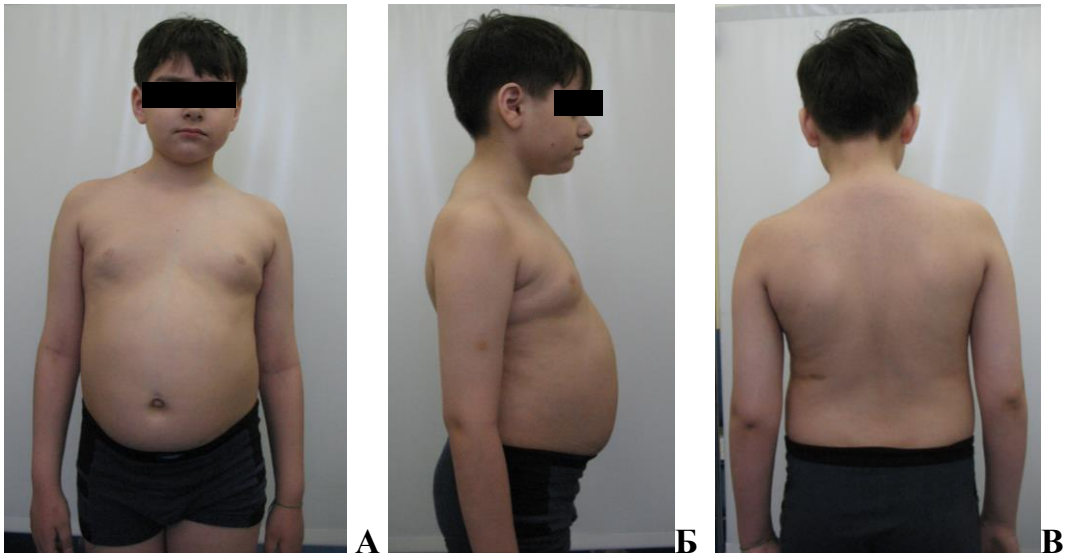
7.5. Клинические случаи №№ 5 и 6.

Возможности ортопедической коррекции поражений позвоночника у детей с гликогеновой болезнью.

Пациент А., 11 лет 11 мес. С 6 мес ребенок наблюдается в гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, где на основании молекулярно-генетического исследования крови была верифицирована ГБ Ia подтипа: в гене *G6PC* выявлена мутация *c.247C>T, p.Arg83Cys* в гомозиготном состоянии.

Пациент И., 9 лет 3 мес. С 3 лет 9 мес наблюдается в гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, где на основании молекулярно-генетического исследования крови была верифицирована ГБ III типа: в гене *AGL* выявлены мутации *c.1289T>C, p.Phe430Ser* и *c.3980G>A, p.Trp1327X* в компаунд-гетерозиготном состоянии.

Жалобы пациентов заключались в быстрой утомляемости, болях в спине (в поясничной области). При осмотре ортопедом у обоих пациентов имела место сколиотическая осанка (Рисунки 109 А-В; 110 А-В), раскачивающаяся походка, умеренная болезненность при пальпации остистых отростков поясничного отдела позвоночника.



А **Б** **В**

Рисунок 109 А-В – Внешний вид пациента А. с ГБ Ia подтипа в возрасте 11 лет 11 мес до использования ортопедического корсета. Сколиотическая осанка: асимметрия надплечий, слева ниже, левая лопатка ниже правой, увеличение грудного кифоза

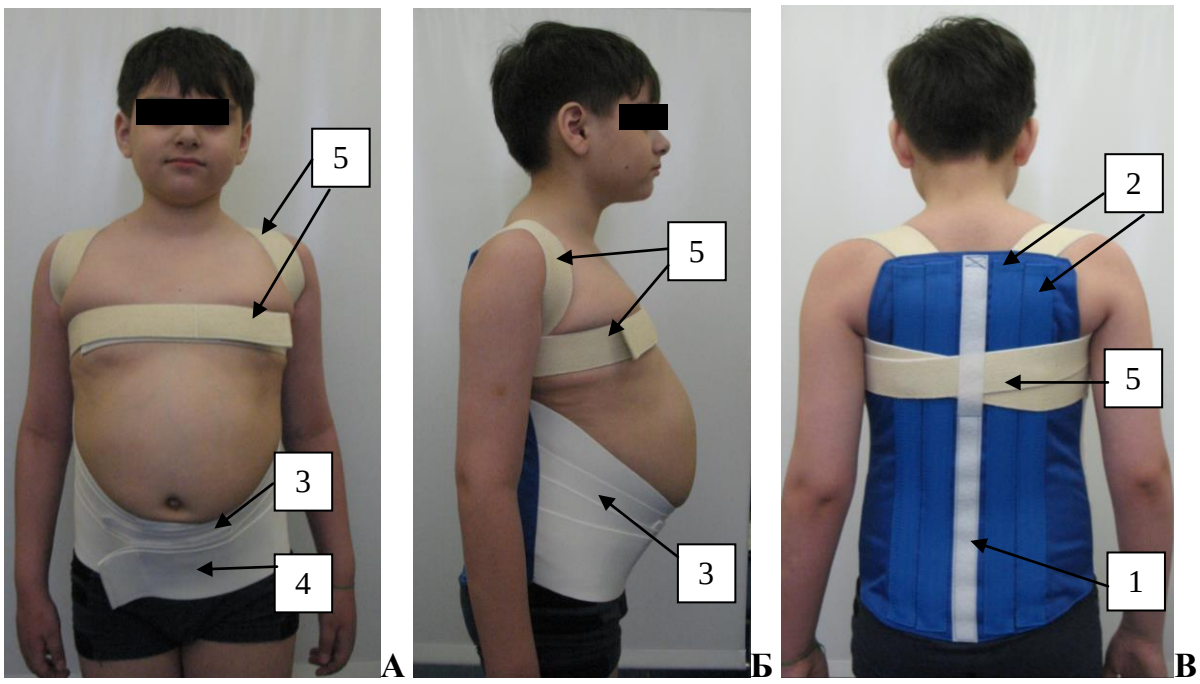


Рисунок 109 Г-Е – Внешний вид пациента А. с ГБ Iа подтипа при использовании ортопедического корсета, имеющего заднюю опору (1), ребра жесткости (2), передние широкие стяжки (3), ленты-усилители (4), передние стяжки (5)



Рисунок 110 А-В – Внешний вид пациента И. с ГБ III типа в возрасте 9 лет 3 мес до использования ортопедического корсета. Сколиотическая осанка: левая лопатка ниже правой, увеличен поясничный лордоз



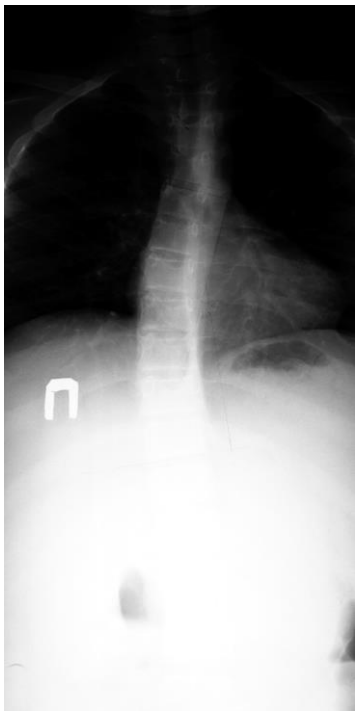
А Б В

Рисунок 110 Г-Е – Внешний вид пациента И. с ГБ III типа при использовании ортопедического корсета

По данным УЗИ, у обоих пациентов отмечалась выраженная гепатомегалия с признаками диффузного паренхиматозного процесса, а у пациента И., кроме того, признаки ЦП и спленомегалии. У пациента А. результаты ДЭРА (в пересчете на костный возраст) свидетельствовали о снижении МПК относительно нормативных значений (Z-score= -1,8), что в конечном итоге могло привести к остеопорозу.

Рентгенограммы позвоночника пациентов А. и И. приведены на Рисунке 111 А, Б.

Таким образом, пациенты нуждались в ортопедической коррекции поражения позвоночника, однако корсетов, разработанных специально для детей с ГБ в РФ, не существовало.


А


Б

Рисунок 111 А, Б – Рентгенограммы позвоночника в прямой проекции: А – грудо-поясничного отдела пациента А. – правосторонний грудной сколиоз II степени; Б – пояснично-крестцового отдела пациента И. – левосторонний поясничный сколиоз I степени (вершина сколиоза LIII, угол отклонения – 6-7 град.)

Несколько выявленных нами корсетов, а именно: ортопедический грудопоясничный корсет, разработанный Паршиковым М.В. (патент РФ № 2205616) и ортопедический корсет (патент РФ № 2201725), разработанный Петраковой Р.К. и Логиновой Л.В. [88, 89], в данной ситуации имели существенный недостаток – сильное сдавление стяжками, проходящими по передней брюшной стенке, выраженно увеличенного за счет гепатомегалии живота у детей с ГБ, что создавало риск нарушения кровообращения органа и усиления его дисфункции. Также при сдавлении живота может возникать болевой синдром, увеличение внутрибрюшного давления, что приводит к высокому стоянию диафрагмы и создает предпосылки к развитию гастроэзофагального рефлюкса и одышки, а также к нарушению функции внешнего дыхания у таких пациентов.

Еще один, выявленный нами ортопедический корсет (патент РФ № 2268024), разработанный Василевичем М.В. и соавт., был апробирован у больных при консервативном лечении переломов позвоночника и в послеоперационном периоде у больных вертебрологического профиля как вспомогательный метод лечения. Изобретение позволяет повысить удобство эксплуатации корсета и обеспечить

эффективную фиксацию грудного и/или поясничного отделов позвоночника, а также коррекцию сагиттальной, и/или фронтальной, и/или ротационной деформации позвоночника [90]. Однако к недостатку данного корсета следует отнести невозможность разработанной конструкции поддерживать увеличенный живот ребенка с ГБ, что приводит к смещению центра тяжести в саггитальном направлении и, как следствие, к увеличению поясничного лордоза, что вызывает болевой синдром в пояснично-крестцовом отделе, а также создает предпоссылки для разивтия спондилолистеза.

Таким образом, задача изобретения оптимального корсета для пациентов с ГБ представлялась весьма актуальной. Нами был разработан специальный корсет, способствующий стабилизации поясничного отдела позвоночника у детей с гликогеновой болезнью, имеющих остеопороз и выраженную гепатомегалию. Техническим решением поставленной задачи являлось обеспечение декомпрессии поясничного отдела позвоночника для предотвращения болевого синдрома и возможного компрессионного перелома тел позвонков на фоне сниженной МПКТ у детей с ГБ. Поставленная задача была осуществлена путем создания конструкции ортопедического корсета, который имеет эластичные стяжки, проходящие под животом, способные увеличивать или уменьшать объем обхвата, а также наличием ребер жесткости.

На Рисунках 110 Г-Е и 110 Г-Е изображен разработанный нами ортопедический корсет, который содержит заднюю опору (1), проходящую по спине от верхнего угла лопаток до IV-V крестцовых позвонков, вертикально расположенные друг от друга ребра жесткости (2) на протяжении грудного и пояснично-крестцового уровней. Задняя опора на поясничном уровне переходит в передние широкие стяжки (3) с текстильными застежками, имеющими ленты-усилители (4), снизу охватывающие увеличенный живот больного и способные за счет эластичности усиливать или ослаблять поддержку живота, объем которого у пациентов с ГБ непостоянен при различных положениях тела. На уровне грудного отдела позвоночника задняя опора переходит в передние стяжки (5), охватывающие грудную клетку на уровне V-VI ребер, также с текстильными застежками. Ортопедический корсет снабжен фиксированной по телу больного задней опорой с вертикально расположенными друг от друга ребрами жесткости на протяжении грудного и пояснично-крестцового уровней.

Мышцы брюшного пресса играют очень важную роль в стабилизации поясничного отдела позвоночника. Сокращаясь, мышцы брюшного пресса и диафрагмы повышают давление в брюшной полости, создавая эффект «шинирования»» позвоночника [136]. В связи с особенностью течения ГБ мышцы брюшного пресса слабые, дряблые и функцию стабилизации поясничного отдела позвоночника они не выполняют.

Разработанное нами устройство (патент РФ № 2539166 от 10.01.2015) применяется следующим образом: корсет одевают и снимают в положении лежа, при этом ноги согнуты в коленных и тазобедренных суставах под углом 90 градусов, закрепляют с натяжением под животом. В положении стоя передние стяжки оборачивают вокруг плеч пациента, умеренно разводя их, с перекрестом на спине, и закрепляют с помощью липучек спереди на груди. Ленты-усилители широких стяжек корсета дают дополнительную фиксацию, поэтому они затягиваются в последнюю очередь на передне-боковых поверхностях туловища под животом.

Новизна устройства заключается в распределении поддерживающей силы на разных уровнях, учитывая особенности фигуры детей с гликогеновой болезнью: косой веерообразный ход эластических стяжек под животом создает максимальную фиксацию увеличенного живота.

При использовании корсета, после коррекции ребер жесткости по спине, эластических стяжек под увеличенным животом и на уровне грудной клетки, пациент отмечал исчезновение чувства дискомфорта на уровне поясницы, исчезновение тяжести внизу живота, появление чувства легкости при передвижении и улучшение общего самочувствия. При осмотре ребенка через 3 месяца была отмечена положительная динамика: поясничный лордоз уменьшился, осанка улучшилась, плечи при осмотре расправлены, пальпация остистых отростков поясничного отдела позвоночника безболезненна.

Устройство может быть использовано у всех больных ГБ, независимо от их анатомических особенностей пояснично-крестцовой области для лечения деформаций и заболеваний поясничного отдела позвоночника, например, при спондилолистезе позвонка вследствие дистрофических процессов в межпозвонковых дисках, при остеохондрозе позвоночника.

Предлагаемый ортопедический корсет удобен в эксплуатации, придает необходимую жесткость при фиксации тела больного ГБ и обеспечивает декомпрессию поясничного отдела позвоночника для предотвращения болевого синдрома и возможного компрессионного перелома тел позвонков на фоне сниженной МПКТ.

Наше изобретение, впервые разработанное для пациентов с ГБ, может быть использовано для лечения и профилактики сколиоза у детей с этой патологией, а также для профилактики компрессионного перелома тел позвонков поясничного отдела позвоночника у детей с остеопорозом.

ГЛАВА. 8. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Гликогеновая болезнь – гетерогенная группа наследственных патологических состояний с разнообразной симптоматикой, объединенная общим патогенезом – нарушением углеводного обмена в связи с генетическими дефектами, приводящими к дефициту ферментов, участвующих в процессах гликогеногенеза, гликогенолиза и глюконеогенеза [39]. Особенности патогенеза ГБ приводят к выраженным нарушениям многих метаболических путей в организме человека, среди которых доминирующее место по значимости занимает гипогликемия. На фоне хронически низкой концентрации глюкозы в крови и избыточного отложения гликогена в печени начинает повышаться синтез лактата, жиров и пуриновых оснований, что приводит к метаболической декомпенсации, резко ухудшающей состояние пациентов с ГБ, повышает риск развития осложнений и летального исхода [431]. Без сомнения, все это влияет на КЖ детей, страдающих данной патологией, и отражается на особенностях детско-родительских отношений [63].

Ввиду редкости ГБ, отсутствия единых отечественных стандартов диагностики и лечения на практике продолжает отмечаться факт гиподиагностики этого заболевания в РФ. Между тем, в мире продолжают появляться все новые и новые методики, которые при достаточном объеме систематизированных данных позволили бы осветить многие аспекты ГБ, имеющие фундаментальное и прикладное значение как для глобального, так и для отечественного здравоохранения, например: молекулярные особенности механизмов апоптоза, фиброзирования и костного ремоделирования; выраженность структурно-функциональных изменений печени; особенности углеводного обмена при ГБ; молекулярно-генетическая характеристика российской популяции пациентов с ГБ, их КЖ, особенности отношения к своей болезни и т.п. Все эти новые знания должны стать основой для организации рациональной медицинской помощи детям с печеночными формами ГБ в РФ.

8.1. Создание системы учета пациентов детского возраста с гликогеновой болезнью

В настоящее время создание электронной системы учета пациентов с тем или иным заболеванием чрезвычайно актуально во всем мире. Такие регистры, как правило,

позволяют мониторировать состояние больных путем оценки клинической симптоматики, лабораторных и инструментальных изменений для подбора индивидуальной терапии и оценки ее эффективности [153]. Так, например, существует «Общероссийский регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой», регистр пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом, муковисцидозом и др. [2, 60, 74]. По мнению Ашеровой И.К., Капранова Н.И. (2012), наиболее значимыми результатами внедрения регистров может быть: накопление данных об исходах заболевания на функциональном, нутритивном, микробиологическом уровнях, выживаемости пациентов с последующим их использованием для сравнения терапевтических стратегий. Выявление тревожных тенденций способствует созданию алгоритмов действий в определенных клинических ситуациях. Длительный мониторинг основных клинико-функциональных параметров помогает определить основные прогностические факторы течения заболевания. Данные регистров позволяют получать эпидемиологические показатели, необходимые для улучшения системы помощи пациентов, выработки консенсусных решений и рекомендаций [5].

Несмотря на очевидную пользу электронных регистров, подобной системы учета пациентов с ГБ в РФ до сегодняшнего дня не существовало. Нами был разработан регистр, позволяющий осуществлять мониторинг за состоянием детей, страдающих этим заболеванием, путем внесения данных физикального осмотра, клинико-лабораторных, инструментальных изменений, параметров качества жизни, психолого-педагогических особенностей, результатов молекулярно-генетического исследования и др. В настоящее время в регистр внесены сведения о 134 пациентах с ГБ, на основании которых были получены данные, изложенные в нашем исследовании.

8.2. Эпидемиологические данные о гликогеновой болезни у детей в Российской Федерации

Нами была впервые в РФ предпринята попытка проведения эпидемиологического анализа с целью получения приблизительных данных о количестве пациентов с ГБ в различных регионах и об их общей численности в стране.

На основании анализа историй болезней 120 пациентов, поступавших в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России за период с января 2006 г. по январь 2016 г.,

оказалось, что 8 детей проживали в странах СНГ: по три в Беларуси и Казахстане и по одному в Азербайджане и Таджикистане, которых из дальнейшего анализа исключили. Таким образом, на основании результатов, полученных из 112 историй болезней установлено, что за 10-летний период в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России больше всего детей с ГБ поступало из Центрального и Приволжского федеральных округов – 38,4% и 21,4%, соответственно; наименьшее – из Северо-Западного и Дальневосточного федеральных округов – 4,5% и 3,6%, соответственно. Такие различия могут, с одной стороны, быть связаны с более высоким качеством диагностики и ведения пациентов в медицинских организациях первых двух федеральных округов, а с другой – с более значимыми трудностями транспортировки пациентов из отдаленных территорий.

Ориентировочные данные о численности ГБ в РФ были получены на основании анализа места проживания 100 детей с ГБ, учтенных как наблюдавшихся в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России на момент 1 января 2016 г.

Оказалось, что в городах-областных административных центрах или столицах республик проживали 48 (48,0%) пациентов, в других городах – 33 (33,0%), в сельской местности – 19 (19,0%) человек.

С учетом численности детского населения (до 17 лет 11 мес 29 дней) в каждом федеральном округе на момент 1 января 2016 г., рассчитанной Федеральной службой государственной статистики РФ, наибольшие показатели выявлены в Дальневосточном федеральном округе – 0,46 : 100 000 детского населения, Центральном и Уральском федеральных округах – по 0,45 : 100 000, а наименьшие в Северо-Западном – 0,24 : 100 000 и Сибирском федеральных округах – 0,17 : 100 000. Общая ориентировочная численность детей с ГБ на территории РФ составила 0,34 : 100 000 или 1 : 294 117. Полученный результат значительно отличается от международных данных, свидетельствующих о том, что общая частота встречаемости ГБ составляет 1 : 20 000 – 43 000 живых новорожденных [431]. Скорее всего, наши данные несколько занижены, поскольку к ограничениям нашего исследования необходимо отнести ряд факторов: учет детей с ГБ, наблюдавшихся только в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, исключение взрослой когорты пациентов с ГБ, недостаточная осведомленность врачей и населения в отношении редких наследственных болезней обмена веществ,

приводящая к гиподиагностике, а, соответственно, и низкой выявляемости данной патологии в РФ.

Таким образом, с учетом указанных ограничений, полученные нами данные не могут в полной мере свидетельствовать об истинной распространенности ГБ в РФ, но отражают ориентировочную численность детей с ГБ в настоящее время в российской популяции как в целом по стране, так и по отдельным федеральным округам. При использовании полученного показателя возможно определить территории с наибольшей и наименьшей численностью детей с ГБ и дать характеристику эпидемиологической ситуации в отношении ГБ среди пациентов детского возраста в РФ.

В данном случае важен и социальный статус семей пациентов с ГБ. Нами было установлено, что большинство обследованных семей были полными – 49 (71,0%) из 69, в которых 41 (83,7%) отец был «трудоустроен». Количество «трудоустроенных» матерей было меньше – 32 (46,4%) из 69, что связано с необходимостью ухода за ребенком-инвалидом.

8.3. Особенности анамнестических данных детей с гликогеновой болезнью

По результатам проведенного исследования нами было установлено, что большинство детей – 30 (42,3%) из 71 – были рождены от I беременности, причем трое из них (4,2%) зачаты путем экстракорпорального оплодотворения (двое детей – однояйцевые близнецы из одной семьи). У 32 (45,1%) из 71 женщин беременность протекала физиологично; у 18 (25,4%) – с токсикозом I половины, у 11 (15,5%) женщин отмечалась угроза прерывания беременности.

У 12 (16,9%) матерей из 71 имел место неблагоприятный акушерский анамнез. Ранние смерти детей от предыдущих беременностей (5 из 71, 7,0%), самопроизвольные выкидыши и замершие беременности в анамнезе у матерей обследованных нами детей, наличие в семьях сибсов (у 8 из 71, 11,3%), страдающих ГБ, рождение детей с данным заболеванием у супругов, находящихся в близкой степени кровного родства (в 2-х семьях 3 ребенка из 71, 4,3%), лишь подтверждают генетическую природу ГБ. Нельзя не отметить и наличие в анамнезе медицинских абортов у 5 (7,0%) из 71 женщин, предшествовавших настоящим беременностям, что также могло повысить риск рождения больного ребенка.

Интересно, что большинство обследованных нами детей – 54 (76,1%) – были доношенными по гестационному сроку, также основному числу была выставлена нормальная оценка по шкале APGAR в 7/8 и 8/9 баллов (64 ребенка, 90,1%).

У 56 (78,9%) из 71 обследованных нами детей показатели массы тела при рождении находились в пределах референсных значений, нормальная длина тела зафиксирована у 67 (94,4%), что совпадает с результатами ESGSD I – лишь у 15% больных при рождении масса тела составляла менее 2500 г, из них у 5% - менее 1500 г [451]. Возможно, это связано с более коротким периодом грудного вскармливания у матерей из европейской популяции.

Более половины обследованных детей – 41 из 71 (57,8%) с рождения находились на смешанном или искусственном вскармливании, 21 (29,6%) ребенок был отлучен от груди в возрасте до 12 мес, на фоне чего выраженность гипогликемий могла усиливаться, что и приводило к раннему дебюту заболевания с развитием характерной клинической картины ГБ. Поэтому в структуре обследованных пациентов при первичной госпитализации в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России преобладали дети в возрасте 21,0 [11,04; 36,96] мес. Результаты Европейского исследования ГБ I типа (ESGSD I) свидетельствуют о еще более высокой частоте дебюта ГБ у детей в возрасте до 1 года: 80% при Ia и 90% при Ib подтипе [451].

Нами установлено, что началом развития заболевания у 25 (35,2%) детей из 71 родители считали увеличение объема живота. У 15 пациентов дебют ГБ был ассоциирован с возникновением судорог, которые в подавляющем большинстве случаев возникали на первом году жизни – у 13 (86,7%) детей. Причем наиболее часто судороги возникали после перерыва между кормлениями в течение 3-4 часов – у 4 (26,7%) или после ночного сна – у 9 (60,0%) детей. У некоторых пациентов признаки ГБ были впервые выявлены случайно при обследовании в стационаре по поводу другого заболевания. Так, по поводу ОРИ было госпитализировано 9 детей, у 5 из них была зафиксирована гипогликемия от 0,5 до 2,5 ммоль/л, у 4 – синдром цитолиза, у 8 – гепатомегалия. При плановом осмотре педиатром в декретированные сроки у 3 детей перкуторно выявлена гепатомегалия, при профилактическом лабораторном обследовании – синдром цитолиза у 4 детей, при УЗИ органов брюшной полости – гепатомегалия у 8 детей. Гипогликемия (от 0,5 до 2,95 ммоль/л) в анамнезе как начальный признак развития ГБ был выявлен у 15 пациентов с рождения до 2 лет 10

мес. Однако наиболее часто снижение уровня глюкозы в крови отмечено в возрасте до 12 мес – у 12 (80,0%) пациентов. У 20 (28,2%) детей с ГБ из 71 в дебюте заболевания родители отмечали повышенный аппетит, у 6 (8,5%) – пониженный.

Обращения в стационар детей старше 3 лет, как правило, были связаны с наблюдением этих пациентов в других лечебных учреждениях с неверифицированными диагнозами. Так, до верификации ГБ дети наблюдались по месту жительства с различными диагнозами (некоторые пациенты с 2-мя и более диагнозами). Наиболее часто изменения со стороны печени связывали с наличием вирусных гепатитов А, В и С – в 22 из 71 случая. Диагноз «криптогенный гепатит» имели 16 детей. Герпесвирусный гепатит ошибочно диагностировали в 5-ти, аутоиммунный гепатит – в 4-х случаях. Также предполагались наследственные болезни накопления: альфа-1-антитрипсиновая недостаточность – в 7-ми, болезнь Вильсона – в 5-ти, болезнь Гоше – в 3-х, болезнь Нимана-Пика – также в 3-х случаях, болезнь Вольмана, ганглиозидоз, гемохроматоз – по 1 случаю, соответственно. Аминоацидопатии, органические ацидурии, дефекты митохондриального бета-окисления были исключены в 10-ти случаях. Ввиду судорожного синдрома дети изначально ошибочно состояли на учете у невролога с диагнозами: «перинатальное поражение ЦНС» в 9-ти случаях, «криптогенная эпилепсия» – в 4-х, по поводу чего получали противосудорожную терапию – без эффекта. В качестве причины развития заболевания рассматривали паразитарные инвазии в 4-х случаях. Ошибочно диагноз «рахит» был установлен в 4-х случаях (все дети получали терапию препаратами витамина D), «лекарственный гепатит» – в 1-м случае.

Приведенные нами данные подтверждают факт гиподиагностики ГБ. К сожалению, потенциальная возможность гиподиагностики наследственных болезней обмена веществ в настоящее время продолжает оставаться одной из основных проблем в реальной клинической практике не только в РФ, но и зарубежом [234, 246, 458]. Что касается ГБ, то, например, Shieh J.J с соавт. (2012) описали родных брата и сестру, которые длительное время наблюдались с ошибочным дианозом: «стеатогепатит», в то время как на самом деле имели легкое течение ГБ Ia подтипа [485]. В свою очередь, Iorio R. с соавт. (1994) сообщили о пациентке с ГБ, ранее проходившей лечение с диагнозом: «хронический вирусный ни-А, ни-В гепатит» [314], а Zhang B. и Zeng X. (2016) впервые верифицировали ГБ Ia подтипа у 27-летней беременной женщины с

подагрическими тофусами, развившимися еще в детстве и имевшими выраженные клинические проявления [550].

Интересен и проведенный нами анализ совпадений типов ГБ, установленных на основании клинико-лабораторных данных и на основании молекулярно-генетического анализа, проведенного в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, который показал следующее: у 43 (60,6%) детей отмечалось совпадение, а у 28 (39,4%) – несоответствие типов заболевания. Причем, наиболее часто несовпадения были отмечены для ГБ IX типа (*n*=18) в связи с вариабельностью клинической симптоматики и относительно легким течением заболевания. Реже всего не распознавали ГБ I типа (*n*=1) ввиду характерных ярких проявлений этой формы патологии.

В зарубежной литературе нами найдено сообщение Minen F. с соавт. (2012) наблюдавших больную, которой изначально на основании клинико-лабораторных данных был установлен III тип ГБ, а через 21 год результаты молекулярно-генетического исследования позволили верифицировать у нее I тип [400].

В связи с вышеизложенным следует подчеркнуть – педиатрам необходимо иметь настороженность в отношении ГБ при обследовании детей с «неверифицированным гепатитом», имеющим увеличенный живот, гепатомегалию, изменения аппетита, судороги и гипогликемию.

8.4. Клинико-лабораторные и ультразвуковые особенности у детей с гликогеновой болезнью

Нами было выявлено, что типичными клиническими признаками ГБ у детей являются: «кукольное» лицо и увеличенный в размерах живот, а также гепатомегалия, которые были выявлены у всех 74 (100,0%) пациентов. Менее часто встречались следующие симптомы: диффузная мышечная гипотония – у 25 (33,8%), кариес – у 21 (28,4%), повышенный аппетит – у 17 (23,0%), усиление венозного рисунка на передней грудной и брюшной стенке – у 14 (18,9%), обложенность языка – 10 (13,5%), пальмарная эритема – также у 10 (13,5%) пациентов.

Наименьшая частота встречаемости отмечена для следующих признаков: телеангиоэктазии – у 8 (10,8%), периорбитальный цианоз и цианоз носогубного треугольника – у 5 (6,8%), желтушность кожных покровов и склер – у 3 (4,1%) детей.

При лабораторном обследовании было выявлено, что медианы показателей клинического анализа крови не выходили за рамки нормальных значений. По данным биохимического анализа крови нами было отмечено повышение медиан концентраций следующих показателей: лактата, АЛТ, АСТ, ГГТ, холестерина и триглицеридов относительно нормы. Содержание глюкозы, наоборот, было снижено, при этом выраженность гипогликемии при разных типах ГБ была сходной. Однако концентрация лактата была достоверно выше при ГБ Ia и Ib подтипов по сравнению с ГБ III и IX типов (p1-3=0,009, p1-4=0,007, p2-3=0,002, p2-4=0,001, соответственно), что отражает наиболее тяжелое течение именно I типа ГБ с точки зрения имеющихся метаболических нарушений. Кроме того, у этих больных нами зафиксирована наибольшая концентрация триглицеридов в крови.

Выраженность синдрома цитолиза (АЛТ, АСТ) была наибольшей при ГБ III типа, также, как и наивысшие концентрации КФК и ЛДГ, что с патогенетической точки зрения и отражает поражение мышечной ткани у больных именно с этим типом.

Нарушений гуморального звена иммунитета, а также явлений коагулопатии по медианам сывороточных концентраций соответствующих показателей выявлено не было. При исследовании кислотно-основного состояния крови зафиксирована ацидемия, дефицит буферных оснований и бикарбоната.

Выявленные лабораторные изменения полностью объясняются особенностями патогенеза ГБ. На фоне хронической гипогликемии возникает метаболический лактат-ацидоз и ацидемия, в связи с чем наблюдается дефицит буферных оснований и бикарбоната. Усиление липолиза ведет к гиперлипидемии, а в печени возникает воспалительная реакция и холестаз, отражающаяся в повышении содержания АЛТ, АСТ и ГГТ в сыворотке крови [39, 55, 431].

К особенностям эхографической картины печени при ГБ следует отнести выраженную гепатомегалию, преимущественно левой доли, повышение эхогенности паренхимы за счет мелкоочаговой диффузной неоднородности. Мелко- и крупнокапельная жировая, а также белковая дистрофия гепатоцитов создают препятствие для прохождения УЗ «луча», обусловливают его ослабление в дистальных отделах печени и скрывают истинные изменения паренхимы (фиброза) и сосудистого рисунка по периферии [30]. По-видимому, при традиционном УЗ исследовании небольшая разница в плотности паренхимы печени с жировой дистрофией гепатоцитов

и фиброзных тяжей не позволяет четко дифференцировать эти структуры. Нефромегалию мы наблюдали только при ГБ I типа, что связано с особенностями патогенеза – при этом типе болезни отмечается также дефицит глюкозо-6-фосфатазыи в почках пациентов [55, 431].

8.5. Эффективность длительной комбинированной терапии у детей с гликогеновой болезнью

Главная цель терапии – постоянное обеспечение достаточного экзогенного поступления глюкозы в организм с одновременным ограничением потребления сложных углеводов [326, 483]. В 1970-х гг. в качестве терапевтического метода у пациентов с ГБ было введено непрерывное ночное капельное кормление через назогастральный зонд. В 1980-х гг. предложен альтернативный вариант длительного поддержания нормогликемии при ГБ – употребление СКК, что позволило отказаться от ночных приемов пищи. В дальнейшем были показаны преимущества и недостатки обоих методов [237]. В последние годы был разработан модифицированный крахмал, который, согласно проведенным исследованиям, позволяет более длительно поддерживать нормальный уровень глюкозы в крови у пациентов с ГБ, чем обычный СКК [179, 224]. Однако данная форма крахмала пока еще не получила повсеместного распространения, в связи с чем многие больные в развивающихся странах продолжают использовать классический СКК. При этом, следует отметить, что в настоящее время появилось мнение о различной продолжительности нормогликемии на фоне приема СКК у разных пациентов ввиду их индивидуальных особенностей, что затрудняет оценку эффективности крахмала *in vivo* при ГБ [528]. Также некоторые исследователи наблюдают неодинаковый ответ при применении крахмала различных производителей [415].

Приверженность диетотерапии имеет у пациентов с ГБ первостепенное значение, способствуя достижению метаболического контроля и профилактике осложнений. Однако, по данным ВОЗ, установлено, что около 50% лиц, страдающих различной хронической патологией, не в полной мере следуют врачебным рекомендациям [538]. Ранее нами было показано, что до 60,8% детей с ГБ и их родителей не привержены проводимой терапии [54].

Результаты нашего исследования свидетельствуют об эффективности длительной терапии СКК и гепатопротекторами у детей с ГБ, что проявляется достоверным уменьшением степени гепатомегалии, нормализацией сывороточных концентраций глюкозы натощак, ЛДГ, ГГТ, холестерина и триглицеридов, значительным снижением содержания АЛТ, АСТ и говорит о достижении компенсации углеводного обмена, купировании синдрома холестаза, гиперлипидемии, снижению выраженности синдрома цитолиза. Указанные положительные изменения в состоянии пациентов подтверждаются и в других работах [17, 35, 135, 528].

Интересно, что по данным проведенного иследования ESGSD I, авторы отмечают, что на фоне проводимой терапии гиперхолестеринемия сохранялась у 53,4% пациентов с ГБ Ia подтипа и только у 14% – ГБ Ib подтипа. Гипертриглицеридемия выявлена авторами у 91,3% больных с подтипом Ia и у 78,6% - с подтипом Ib [451].

Однако применение СКК в сочетании с гепатопротекторами, хотя и оказывает явный положительный эффект на состояние пациентов с ГБ, но является лишь симптоматической (купирование гипогликемии на определенный промежуток времени), а не патогенетической терапией. Безусловно, лечение будущего – применение с ферментозаместительной целью генно-инженерных биологических препаратов, которые в настоящее время проходят испытания на животных моделях и показывают относительно хорошие результаты, однако постепенная потеря трансгенной экспрессии остается существенной проблемой для внедрения данной терапевтической методики в реальную клиническую практику [329, 493]. Применение стволовых клеток для лечения пациентов с ГБ также рассматривается учеными как потенциально возможное [233].

8.6. Особенности морфологических изменений печени у детей с гликогеновой болезнью

Результаты нашего исследования показали, что общими особенностями гистопатологической картины печени при ГБ является «растительный» вид печеночной ткани, частое отсутствие признаков воспаления или минимальные ее проявления, наличие дегенеративных изменений в гепатоцитах, а также умеренные признаки фиброза, что было показано нами и находит подтверждение в литературе. Так, например, цирроз чаще встречается при I и III типах ГБ. Дегенеративные изменения

гепатоцитов, а также воспалительная активность более выражены при I и VI типах. Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований [97, 431]. Кроме того, Jevon G.P. и Finegold M.J. (1994) показали, что при ГБ типа I чаще встречается гликогеновая вакуолизация ядер и жировая дистрофия гепатоцитов [317]. Также Göğüş S. с соавт. (2002) выявили, что при I типе ГБ мозаичность структуры печени за счет наличия гепатоцитов, сходных с растительными клетками, отмечалась в 100% случаев, при этом часто определялись гликогеновая дегерация ядер и наличие жировых вакуолей в гепатоцитах [275]. По данным Kishnani P.S. с соавт. (2010), при ГБ типа III одно из самых ранних проявлений заболевания – увеличение гепатоцитов за счет отложений гликогена и развитие перипортального фиброза, затем присоединяются стеатоз, баллонная дегенерация гепатоцитов, портальный фиброз [336].

Нами было выявлено отсутствие воспалительной активности у большинства пациентов – 64,71%, при этом все имели фибротические изменения паренхимы печени, а каждый пятый (19,71%) – гистологические признаки цирроза.

Одним из важных морфологических признаков ГБ I, III, VI, IX типов является накопление ШИК-позитивного материала в цитоплазме гепатоцитов и полное его вымывание при контроле амилазой. Исключение составляет тип IV, при котором ШИК-позитивные гранулы сохраняются и после проведения контроля с амилазой [439]. В связи с этим при подозрении на наличие у пациента ГБ при гистологическом исследовании биоптатов печени кроме стандартных окрасок микропрепаратов гематоксилином и эозином и пикрофуксином по методу ван Гизона необходимо проведение ШИК-реакции с обязательным последующим контролем амилазой.

Таким образом, ПБП играет важную роль в диагностике ГБ. Морфологическое исследование ткани печени позволяет обнаружить ряд специфических изменений, характерных для ГБ, что является необходимым для проведения дифференциальной диагностики, назначения адекватной терапии и оценки прогноза заболевания. С другой стороны, проведение ПБП у пациентов с ГБ, особенно при метаболической декомпенсации, не всегда возможно, поэтому необходим персонифицированный подход к каждому больному, в связи с чем имеется необходимость в применении альтернативных методов диагностики.

8.7. Оценка нарушения структурно-функционального состояния печени у детей с гликогеновой болезнью

Как уже говорилось, в качестве скринингового метода визуализации печени применяется УЗИ, однако в ряде случаев ввиду выраженной неоднородности поражения печени, данные УЗИ могут быть малоинформативны для получения истинной картины изменения структуры органа, особенно на ранних сроках заболевания и при разных типах ГБ, что и было показано в нашем исследовании – никаких достоверных различий по изменениям паренхимы печени и характеру гемодинамических нарушений, за исключением поражения почек только при ГБ I типа, нами выявлено не было.

Одним из альтернативных методов визуализации при ГБ может служить КТ органов брюшной полости и почек. Нами было показано, что общим КТ-признаком, характерным для всех типов ГБ, была выраженная гепатомегалия с преимущественным увеличением ЛД и индекса I сегмента. При этом важная особенность КТ-картины паренхимы печени у таких пациентов – изменение ее рентгеновской плотности в зависимости от типа заболевания. Так, при I типе мы часто отмечали ее снижение или нормальные показатели, а при III и VI/IX – наоборот, значительное повышение, что можно объяснить морфологическими изменениями паренхимы печени: отложением гликогена в гепатоцитах, мелко- и крупнокапельной жировой, а чаще – белковой дистрофией, нередко прогрессирующей до баллонной с некробиозом и некрозом групп клеток. По результатам ранее проведенных исследований, жировая инфильтрация чаще встречается у больных с I типом ГБ по сравнению с III и VI/IX, что связано с разным характером нарушений углеводного и жирового обмена при этих формах заболевания. При I типе происходит постоянный синтез жиров из углеводов, в то время как при III и VI типах образование жиров осуществляется в основном после экзогенного поступления углеводов [97]. Повышение денситометрических показателей коркового вещества почек, отмеченное только у детей с ГБ I типа, объясняется особенностями патогенеза этой формы заболевания – недостаток глюкозо-6-фосфатазы отмечается не только в печени, но и в почках, что приводит к избыточному накоплению в них гликогена [39].

Помимо этого, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что выраженность гепатомегалии и увеличение значений индекса I сегмента значимо больше у детей с ГБ (независимо от типа заболевания) по сравнению с пациентами с БВ,

которая также является болезнью накопления (в данном случае – меди). Показатели рентгеновской плотности паренхимы печени и ПСИ у детей с III и VI/IX типами ГБ оказались достоверно выше, чем при I типе ГБ, а также чем при БВ и у детей без патологии печени. При этом, данные показатели не различались между пациентми с III, VI/IX типами ГБ и детьми с I типом ГБ и БВ.

Следует отметить, что современных работ, посвященных изучению особенностей КТ-визуализации печени при ГБ, за исключением единичных описаний клинических случаев, нами в доступной литературе найдено не было, что, вероятно, связано с редкостью этой патологии и отсутствием систематизированных данных по данному вопросу.

Тем не менее, некоторые авторы ранее сообщали о выраженной гепатомегалии, как о наиболее частом КТ-признаке ГБ, но в то же время и о значительной вариабельности денситометрических показателей паренхимы печени у пациентов с I типом ГБ, что связывали с преобладанием одного из двух патологических процессов, протекающих в печени при этом заболевании: чем больше в ней откладывается гликогена, тем ее КТ-плотность выше, а чем сильнее выражен жировой гепатоз, тем паренхима гиподенсивнее [248, 265, 348].

Например, Doppman J.L. и соавт. (1982) обследовали 8 пациентов с ГБ I типа, у которых значения КТ-плотности печени колебались от +13 до +80 ед. Х. Также у 4 из 8 больных одновременно отмечалось повышение плотности коркового слоя почек, свидетельствовавшее об избыточном отложении гликогена не только в печени, но и в почках [244], что было выявлено и в нашем исследовании. Так, увеличение размеров почек зафиксировано только у пациентов с ГБ I типа: у 14 (77,8%) из 18 детей, у детей с другими типами ГБ и с БВ почки увеличены не были. При этом обращало на себя внимание изменение денситометрических показателей коркового вещества почек у 11 (61,1%) из 18 пациентов с ГБ I типа, которые были достоверно выше, чем у пациентов с III, VI/IX типами ГБ и БВ, а также у здоровых детей (p1-2=0,029, p1-3=0,033, p1-4=0,031, p1-5=0,027, соответственно).

Также Biondetti P.R. с соавт. (1980) сообщили о пациенте с I типом ГБ, у которого при проведении КТ в нативную фазу отмечалось диффузное снижение рентгеновской плотности печени, а после введения контрастного препарата в правой доле печени визуализировались гиперденсивные очаги [180].

Yamada T. с соавт. (1991) выполнили КТ органов брюшной полости 13 пациентам с ГБ. Плотность паренхимы в нативную фазу была различной, в 4 случаях визуализировались фокусы гепатоза, а у 3 больных выявлены аденомы [541].

Dwyer A. с соавт. (1993) провели исследование на макаках резус. Увеличение содержания гликогена в печени у животных, индуцированное нагрузкой глюкозой, сопровождалось повышением КТ-плотности и снижением содержания жира в печени. Напротив, голодание приводило к истощению запасов гликогена, чрезмерному накоплению жира и снижению КТ-плотности паренхимы печени. Острое снижение количества гликогена без влияния на жировой обмен индуцировали введением глюкагона, что приводило к уменьшению выраженности гиподенсивности ткани органа. При сопоставлении значений рентгеновской плотности и количественного содержания гликогена в ней у исследованных животных, авторы пришли к выводу, что увеличение содержания гликогена в печени на 1,0% соответствует повышению КТ-плотности ее паренхимы приблизительно на 3 ед. Х [245]. Согласно этому утверждению, у наших пациентов содержание гликогена в печени было повышено максимально на 6,0% от нормы. Известно также, что при диффузной жировой инфильтрации КТ-ослабление печени уменьшается примерно на 15 ед. Х на каждые 10,0% увеличения жира [100]. Таким образом, у некоторых из обследованных нами пациентов с ГБ I типа максимальное увеличение жира в печени составляло примерно 25,3%.

Таким образом, нами на достаточно большой выборке пациентов детского возраста с различными типами ГБ, являющейся редкой нозологией, была продемонстрирована возможность применения КТ для уточнения диагноза и верификации типа заболевания.

Бесспорно, при первичном КТ-исследовании детей с неустановленным диагнозом, имеющих гепатомегалию, могут возникнуть диагностические трудности, поскольку денситометрические показатели паренхимы печени у детей с ГБ I типа, протекающей со значительным накоплением липидов в гепатоцитах, могут не отличаться от таковых, например, при БВ. Дифференциально-диагностическими КТ-признаками, свидетельствующими в пользу ГБ, в этом случае могут быть значительно увеличенные размеры печени, особенно ее ЛД, а также нефромегалия и повышенная рентгеновская плотность коркового вещества почек.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что КТ органов брюшной полости в некоторых случаях может являться альтернативным, доступным, относительно недорогим по сравнению с ПБП и ДНК-исследованием, неинвазивным способом диагностики ГБ, что особенно актуально в педиатрической практике. КТ в комплексе с результатами других специальных методов исследования (определение концентраций глюкозы, лактата, холестерина, триглицеридов, мочевой кислоты в крови, исследование кислотно-основного состояния) позволяет не только уточнить локализацию, характер, распространенность патологических изменений в печени при ГБ, но и провести дифференциальную диагностику между некоторыми типами этого заболевания.

Исходя из этого, по нашему мнению, КТ органов брюшной полости должна быть включена в алгоритм обследования детей с подозрением на ГБ. С другой стороны, КТ не позволяет разграничить промежуточные стадии фиброза, а также не всегда позволяет выявить ЦП, особенно при наличии дистрофических изменений паренхимы органа. В этой связи использование неинвазивных УЗ методик, специально предназначенных для количественной оценки структуры паренхимы печени и степени выраженности фиброза, – ТЭП и ASQ – имеет большое практическое значение. К преимуществам данных методов, в первую очередь, относится неинвазивность, высокая воспроизводимость, быстрота и простота исследования (одно обследование занимает от 3 до 5 мин), измерение непосредственно в ткани печени. Так, измерения, произведенные в проекции других органов, автоматически расцениваются как неверные и не засчитываются, а измеряемый объем при проведении ТЭП в 100-200 раз больше чем при биопсии печени [70].

Для оценки возможностей ТЭП в диагностике выраженности фибротических изменений печени у детей с редкими наследственными болезнями нами были обследованы пациенты с ГБ, МВ и МПС. Полученные результаты показали, что у 46,3%, 29,8% и 28,0% детей, соответственно, формируются фибротические изменения паренхимы печени различной степени выраженности по шкале METAVIR, при этом 11,1% пациентов с ГБ, 12,1% с МВ и 12,0% с МПС имеют выраженный ФП или ЦП. Наши данные в целом соответствуют результатам немногочисленных зарубежных исследований.

Так, Wittes P. с соавт. (2009) обследовали 66 детей с МВ, средний возраст которых составлял 13,6±7,8 лет. Из них у 14 (21%) пациентов были зафиксированы повышенные значения ТЭП, которые достоверно увеличивались у детей с клиническими признаками поражения печени: 11,07±5,51 кПа против 5,08±3,45 кПа в контроле (p<0,0001), с лабораторными изменениями: 7,4±3,1 кПа против 5,42±4,08 кПа (p=0,013) и эхографическими признаками патологии печени: 8,19±5,96 против 4,27±0,94 кПа (p<0,0001). Трое пациентов, имевших максимальные значения ТЭП (13,6, 20,5 и 29,1 кПа) имели варикозное расширение вен пищевода (ВРВП). У одного ребенка с показателем ТЭП равном 11,6 кПа была проведена биопсия. При морфологическом исследовании выявлен перипортальный и порто-портальный фиброз [535].

Malburnot-Wagner A.C. с соавт. (2011) обследовали 18 детей с МВ в возрасте от 9 до 18 лет. Показатели ТЭП у них колебались от 3 до 75 кПа, а медиана соответствовала 16,4 [12,2; 23,7] кПа. При этом значения ТЭП были достоверно выше у детей, имевших ВРВП по сравнению с пациентами без такового: 22,4 [14,4; 30,4] кПа против 7,9 [4,4; 13,7] кПа (p=0,01). Минимальное значение медианы у детей с ВРВП соответствовало 12 кПа, максимальное при отсутствии ВРВП – 17,5 кПа. Показатели ТЭП достоверно не различались у детей без ВРВП и ВРВП I степени в сравнении с пациентами, имеющими ВРВП II-III степени [378].

Интересно, что у части обследованных нами детей с ГБ, МВ и МПС при нормальной медиане эластичности печени по данным ТЭП в отдельных участках отмечались повышенные значения, на основании чего мы можем предположить наличие у этих пациентов фокальных склеротических изменений печени и отнести их к группе риска по развитию диффузного поражения печеночной паренхимы.

В доступной литературе нами не было обнаружено данных о применении ТЭП у детей с МПС и ГБ, поэтому наше исследование является по сути первой попыткой осветить эту проблему. Локальное повышение отдельных значений ТЭП можно объяснить особенностями патогенеза: при МПС – избыточное отложение гликозаминогликанов, при ГБ – гликогена в паренхиме печени, а при МВ – закупоркой внутрипеченочных желчных протоков и развитием перидуктального фиброза [293, 410, 465, 466].

Таким образом, можно констатировать, что ТЭП – информативный, неинвазивный, безопасный, безболезненный метод диагностики различных стадий ФП у

детей с редкими болезнями (МВ, МПС, ГБ), который можно применять с периода новорожденности. ТЭП позволяет выявить пациентов из группы риска по формированию диффузного ФП. Использование ТЭП целесообразно для проведения мониторинга с целью оценки динамики состояния печени у детей с редкими болезнями как на амбулаторном, так и на стационарном этапе обследования.

При сопоставлении результатов ТЭП и ASQ оказалось, что у 11 (24,4%) из 45 больных с ГБ отмечалась разница в интерпретации данных ASQ и ТЭП, что было обусловлено жировой дистрофией гепатоцитов, особенностью проведения методик и иногда было связано с ранним возрастом и беспокойством детей. Показатели ТЭП напрямую зависят от жировой дистрофии гепатоцитов: чем больше жира, тем больше ослабление, рассеивание и поглощение УЗ. Отличительной чертой ASQ по сравнению с ТЭП является возможность выбора для исследования любой области в паренхиме печени на основании данных цветового кодирования. ИП зависит не от количества гликогена и жира в гепатоцитах, а именно от степени выраженности фиброза, поскольку метка может быть установлена непосредственно на участок фиброза.

Таким образом, обе методики дополняют друг друга и могут использоваться в алгортме обследования детей с ГБ для неинвазивной диагностики поражения печени.

Функциональное состояние печени было определено нами с помощью специально разработанной балльной системы оценки (патент № 2473904 от 27.01.2013 г.). Оказалось, что все обследованные пациенты с ГБ имеют нарушении функции органа, причем 78,1% – выраженные и лишь 21,9% – умеренные. Полученные результаты наглядно демонстрируют возможность сочетанного применения морфологических, визуализационных и лабораторных показателей для комплексной оценки структурно-функционального состояния печени у детей с ГБ.

8.8. Митохондриальная дисфункция у детей с гликогеновой болезнью

Одним из основных клинических критериев оценки тяжести состояния пациента с ГБ является выраженность гепатомегалии. Лабораторным критерием, например, может служить дефицит буферных оснований (Base-Excess, BE) – отклонение концентрации буферных оснований от нормального уровня. Дефицит оснований свидетельствует о наличии метаболического ацидоза, что очень характерно для пациентов с ГБ [39].

Повышенный синтез лактата влияет на процесс нормальной работы дыхательной цепи, а соответственно и на функцию митохондрий.

Нами было показано, что активность СДГ значимо снижена при всех типах заболевания относительно группы сравнения по общему продукту реакции (p_{1-2}=0,000, p_{1-3}=0,001, p_{1-4}=0,007, соответственно), как за счет снижения количества активного фермента (снижение площади очагов ферментной реакции), так и за счет уменьшения интенсивности его работы (снижение оптических плотностей). Кроме того, было выявлено, что наиболее выраженное снижение активности СДГ (по общему продукту реакции) отмечалось у пациентов с ГБ I типа (p_{2-3}=0,000, p_{2-4}=0,000, соответственно), что соотносится с более тяжелым клиническим течением этой формы болезни у детей.

При этом, активность НАДН-Д по общему продукту реакции у пациентов с ГБ не отличалась от таковой у здоровых детей и у пациентов с разными типами заболевания, но имело место нарушение соотношения между СДГ и НАДН-Д. Так, если у здоровых активность СДГ существенно превышала НАДН-Д, и медиана индекса их соотношения составляла 1,303 [1,197-1,407], то во всей выборке детей с разными типами ГБ наблюдалось достоверное снижение этого индекса (p_{1-2}=0,000, p_{1-3}=0,000, p_{1-4}=0,009, соответственно). Кроме того, выявлено достоверное его снижение в при ГБ I типа по сравнению с ГБ VI/IX типа (p_{2-4}=0,012). Возможно, это является отражением хронического воспалительного процесса, что совпадает с уже имеющимися данными [94]. Активность ЛДГ при ГБ не отличалась от таковой у здоровых. Скорее всего, такой результат связан с компенсаторной реакцией I этапа дыхательной цепи на снижение активности СДГ (II этапа дыхательной цепи).

Исследование, проведенное Garcia-Cazorla A. с соавт. (2006) показали, что нарушение активности дыхательной цепи митохондрий было связано с заболеваниями печени различной степени тяжести у младенцев и детей старшего возраста, причем у 52% из них имелась гиперлактатемия. Авторы предлагают использовать биопсию печени для исключения патологических состояний, сопровождающихся дефектами митохондриальной цепи [268].

Однако, как уже упоминалось выше, эта процедура является инвазивной и сопровождается болезненными ощущениями, имеет риск развития осложнений, в связи с чем применение данной методики в педиатрической практике у детей с ГБ ограничено и имеет ряд противопоказаний [14]. К одной из альтернативных методик, позволяющих

оценить выраженность метаболических изменений, можно отнести цитохимический анализ крови [93]. Например, Шищенко В.М. с соавт. (1998) было показано, что ферментный статус лимфоцитов отражает состояние клеток практически всех тканей организма: мозга, миокарда, печени, почек, селезенки, тимуса, мышц, слизистой оболочки желудка и кишечника [149].

Суслова Г.Ф. (1991) с помощью количественного гистохимического метода проводила определение активности дегидрогеназ, в частности, СДГ, НАДН-Д, ГФДГ в различных органах и, в том числе, в печени у детей с хроническими гепатитами и циррозом. Автором было выявлено, что активность этих ферментов в срезах печеночной ткани коррелирует с таковой в лимфоцитах периферической крови. Кроме того, ею же было показано, что при патологии печени у детей ферментный статус лимфоцитов и тромбоцитов крови коррелирует с сывороточными уровнями печеночных трансаминаз, билирубина, холестерина, перкуторными размерами печени. По ферментному статусу клеток крови можно прогнозировать исход заболевания [127].

Результаты нашего исследования, впервые проведенного у детей с ГБ в РФ, согласуются с вышеизложенными фактами, и доказывают, что у детей с печеночными формами ГБ имеет место митохондриальная дисфункция, выраженность которой зависит от типа заболевания. Наибольшие изменения характерны для пациентов с I типом ГБ, что соотносится с тяжестью состояния пациентов ввиду особенностей патогенеза [39].

При проведении корреляционного анализа нами были выявлены взаимосвязи между «традиционными» клинико-лабораторными параметрами, позволяющими оценить тяжесть состояния пациентов с ГБ, и активностью исследованных внутриклеточных ферментов лимфоцитов. Были выявлены взаимосвязи между активностью исследованных нами дегидрогеназ лимфоцитов (СДГ, НАДН-Д, ЛДГ и ГФГД) и важнейшими клинико-лабораторными характеристиками течения заболевания, а именно: выраженностью гепатомегалии (коэффициент множественной корреляции R=0,861) и дефицитом буферных оснований в сыворотке крови (коэффициент множественной корреляции R=0,987), что свидетельствует об информативности и объективности цитохимических показателей в оценке тяжести состояния детей с ГБ.

У тех детей с ГБ, которым было дополнительно проведено иммуноцитохимическое определение активностей СГД и ГФДГ в популяциях

лимфоцитов, выявлено, что популяции Т-Лф и NK-клеток характеризуются более высоким уровнем активности СДГ и ГФДГ, чем популяция В-Лф. Активность СДГ в субпопуляциях лимфоцитов у пациентов с ГБ была достоверно ниже таковой в группе сравнения. Активность ГФДГ была достоверно выше во всех исследованных популяциях, чем в группе сравнения, что может свидетельствовать об активации иммунокомпетентных клеток и переключении энергообмена на аэробный гликолиз (эффект Варбурга). В популяциях Th17-Лф и активированных хелперов (основных эффекторных клеток) активность СДГ была выше, чем активность ГФДГ, тогда как в популяциях регуляторных Т-клеток и Th2-Лф активности ферментов были приблизительно одинаковыми. Учитывая, что для активации эффекторных функций клетки требуется высокий уровень окислительного фосфорилирования, а у пациентов с ГБ отмечается сниженная активность СДГ, иммунокомпетентные клетки не могут выполнять свои эффекторные функции в полном объеме, что может повышать риск частых интеркуррентных заболеваний.

Таким образом, мы доказали высокую информативность определения ферментного статуса лимфоцитов крови у пациентов с ГБ, что подтверждается четкими корреляциями этих показателей с основными клинико-лабораторными параметрами оценки тяжести состояния больного. Активность ферментов лимфоцитов у детей с ГБ коррелирует с основными параметрами оценки тяжести состояния, что позволяет использовать данные показатели в качестве дополнительных диагностических критериев. Особое значение для практической медицины имеет изучение указанных нарушений в связи с разработкой в этой области эффективных методов терапевтической коррекции митохондриальных нарушений у пациентов с ГБ.

8.9. Молекулярно-генетические особенности гликогеновой болезни в Российской Федерации

Ранее отсутствие широкой возможности проведения молекулярно-генетического обследования в РФ делало в ряде случаев невозможным верификацию не только типа ГБ, но и самого заболевания, в связи с чем оставался неясным прогноз болезни в каждом конкретном случае. Нами впервые в РФ на относительно большой выборке пациентов с ГБ было показано, что в структуре ГБ среди детского населения РФ наиболее часто

встречается IX тип, выявленный в 35,1% случаев. Второй по частоте встречаемости формой заболевания оказалась ГБ I типа, обнаруженная в 29,7% случаев. ГБ III типа, считающаяся наиболее распространенным вариантом ГБ во многих странах [336], в нашем исследовании занимает третью по частоте позицию, встречаясь у 27,0% обследованных детей. Диагноз ГБ VI типа был верифицирован в 6,8%, ГБ IV типа – лишь в 1,4% случаев. Высокая частота встречаемости ГБ IX типа может указывать как на характерные особенности российской популяции, так и на недообследованность детей с этой патологией, приводящую к значительному количеству ошибочных диагнозов, устанавливаемых лишь на основании клинической картины болезни без лабораторного подтверждения.

Мутации *c.247C>T* гена *G6PC, c.1042_1043del* гена *SLC37A4*, *c.3980G>A* гена *AGL* и с.*884G>A* гена *PHKA2* обладают высокой частотой встречаемости и в других популяционных группах, тогда как высокая частота мутации *c.1423+1G>A* гена *AGL,* впервые описанной лишь в 2016 г. [307], характерна именно для российской популяции.

Среди 74 пациентов, которым в результате проведенного исследования удалось верифицировать диагноз ГБ, у 33 (44,6%) детей были выявлены новые мутации. В общей сложности нами было выявлено 58 различных патогенных вариантов исследованных генов, более половины из которых (31; 53,5%) оказались **не описанными** ранее в международной базе данных HGMD [307]. Высокий процент неописанных ранее мутаций может свидетельствовать о высокой гетерогенности и слабой изученности генетических причин развития ГБ у жителей, населяющих территорию современной РФ.

Проведенное исследование демонстрирует успешное применение технологии массивного параллельного секвенирования в диагностическом тестировании группы клинически и генетически разнородных заболеваний, объединенных дефектами в механизмах образования и распада гликогена в печени, мышцах и других тканях [207, 362, 443, 522]. Разработанная и валидированная технология позволяет осуществлять раннее выявление ГБ у детей, что имеет решающее значение для быстрой постановки корректного диагноза, своевременного назначения адекватного лечения, профилактики осложнений, а также увеличения продолжительности и качества жизни пациентов.

8.10. Особенности костного ремоделирования у детей с гликогеновой болезнью

Вопросы о состоянии костной ткани у пациентов с ГБ неоднократно поднимались в зарубежной литературе, однако единого мнения на этот счет до сих пор нет. Особенности метаболизма при ГБ заключаются в том, что на фоне гипогликемических состояний развивающийся лактат-ацидоз нейтрализуется с помощью натриево-бикарбонатного буфера, однако при прогрессировании метаболических нарушений последний истощается, и происходит переключение на кальциево-бикарбонатный буфер, что ведет к мобилизации кальция из депо [39]. В связи с этим может развиваться остеопороз. Например, Lee P.J. с соавт. (1995) обследовали 11 детей с ГБ I типа в возрасте от 3,4 до 12,6 лет. МПКТ предплечья оценивали с помощью однофотонной абсорбциометрии. Было зафиксировано колебание показателя Z-score от -2,0 до +0,68, в среднем: -0,72 [349]. В свою очередь, Rake J.P. с соавт. (2003) обследовали 29 пациентов с ГБ Ia подтипа. По данным ДЭРА, пациенты допубертатного возраста (*n*=8) имели нормальную МПКТ (медиана Z-score= -0,5), а подростки (*n*=12) и взрослые больные (*n*=9) – пониженную (медиана Z-score= -1,6 и -1,9, соответственно) [450]. При этом, Schwahn B. с соавт. (2002) провели периферическую количественную компьютерную томографию 19 пациентам с ГБ I типа (15 – с подтипом Ia, 4 – с подтипом Ib). Большинство больных имели нормальные денситометрические показатели губчатого вещества кости, а снижение зафиксировано лишь у 3 пациентов с ГБ Ia [476].

Обследовав 15 пациентов с ГБ III типа в возрасте 10-34 лет, Mundy H.R. с соавт. (2008) установили, что 64% пациентов имели пониженную (Z-score > -2,0) МПКТ в области поясничного отдела позвоночника и 40% – всего скелета, причем в последнем случае наибольшие изменения показателя отмечались у детей с ГБ IIIa подтипа (печеночно-мышечная форма) по сравнению с пациентами с ГБ IIIb (печеночная форма). По мнению авторов, патологические изменения в мышцах усиливали деминерализацию костей [411].

Eminoğlu F.T. с соавт. (2013) в течение 1990-2009 гг. обследовали 30 пациентов с ГБ I типа (27 – с Ia, 3 – с Ib) в возрасте от 5 мес до 20 лет. При проведении ДЭРА остеопения была выявлена у 6 (22,2%) пациентов, остеопороз – у 15 (55,6%), а нормальная МПКТ – у 6 (22,2%) [252].

Таким образом, большинство авторов признают факт снижения МПКТ при ГБ и предполагают, что в развитии остеопении/остеопороза при этом заболевании лежит мультифакториальный механизм, связанный с метаболическим и гормональным дисбалансом [394, 411].

Однако работы, в которых одновременно рассматриваются рентгеновские показатели МПКТ в сопоставлении с биомаркерами костного ремоделирования, единичны.

Так, Lee P.J. с соавт. (1995) установили, что у детей с ГБ I типа сывороточные показатели костного метаболизма (паратиреоидный гормон, 25-OH витамин D) и костеобразования (остеокальцин и костная фракция щелочной фосфатазы) не были повышены, что свидетельствовало об отсутствии компенсации костной резорбции [349].

В свою очередь, Cabrera-Abreu J. с соавт. (2004) обследовали 6 пациентов с ГБ I, 4 – с ГБ III и 4 – с ГБ IX типов. При проведении ДЭРА установлено, что незначительное и выраженное снижение МПКТ имело место только у пациентов с ГБ I и III типов. Повышение соотношения свободного пиридинолина к креатинину в моче было повышено у 4 пациентов с ГБ I и 2 пациентов с ГБ III типа, в то время как сывороточное содержание P1NP у них было значительно снижено. Разницы в концентрациях β-CrossLaps и костной изоформы ЩФ не зафиксировано, равно как и корреляций между ними, а также P1NP и МПКТ [200].

По данным Minarich LA с соавт. (2012), у 23 (55%) из 42 пациентов с ГБ Ia и у 8 (66,7%) из 12 с ГБ Ib подтипом отмечалось снижение МПКТ, причем при ГБ Ia выявлена ассоциация со снижением концентрации 25-OH витамина D (p=0,03) в отличие от Ib подтипа (p=0,63) [399].

Melis D. с соавт. (2016) также выполнили ДЭРА поясничного отдела позвоночника на уровне L2-L4 у 9 пациентов с ГБ III типа в возрасте 2-20 лет. У всех больных выявлено снижение МПКТ, а также сниженные концентрации инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), свободного ИФР-1, инсулина, кальцитонина и остеокальцина, но повышенное содержание β-CrossLaps. При этом показатели Z-score отрицательно коррелировали с концентрациями холестерина и триглицеридов в сыворотке крови [394].

Те же авторы на основании результатов мультицентрового перекрестного исследования по типу «случай-контроль», в котором участвовало 38 пациентов с ГБ I

типа (29 человек имели Ia, 9 – Ib подтип), показали, что при ГБ Ia подтипа показатель МПКТ коррелирует с приверженностью диетотерапии и биохимическими индикаторами метаболического контроля. У пациентов с ГБ Ib значения МПКТ соотносятся со сроком первого введения и длительностью применения Г-КСФР [393].

В нашем исследовании было показано, что у подавляющего числа детей с ГБ (*n*=46; 75,4%) отмечалось отставание костного возраста от паспортного от 3 мес до 5 лет 4 мес, медиана составила –1 год 5 мес [–2 года 3 мес; –1 год 0 мес]. При этом, отставание костного возраста наиболее часто встречалось у детей с ГБ VI, III и Ib типов, реже всего – при ГБ Ia и IX типов.

По данным ДЭРА, у 13 (39,4%) детей МПКТ была нормальной, 15 (45,5%) пациентов находились в группе риска по развитию остеопороза и только 5 (15,2%) имели уже развившийся остеопороз. Наиболее часто снижение МПКТ отмечалось при III и IX типах ГБ.

В связи с этим у детей с ГБ часто отмечается снижение МПКТ, вплоть до развития остеопороза, в связи с чем необходимо проводить регулярный метаболический контроль на фоне строгого соблюдения диетотерапии с применением СКК для принятия своевременных мероприятий с целью предотвращения повышенной костной резорбции.

8.11. Особенности программируемой клеточной гибели и эндотелиальной дисфункции у детей с гликогеновой болезнью

ГБ является одной из тех нозологических форм, при которой роль апоптоза, например, в процессах фиброзирования печени может быть вполне вероятной, но на сегодняшний день однозначного мнения на этот счет нет.

Интересно, что Kuijpers T.W. с соавт. (2003) выявили повышение содержания аннексина V в нейтрофилах у 5 обследованных пациентов с ГБ Ib подтипа, на основании чего высказали мнение, что апоптоз может быть причиной нейтропении при данной патологии [343].

В свою очередь, Kim S.Y. с соавт. (2008), исследуя нокаутированных мышей с моделью ГБ Ib, у которых, как и у больных людей, отмечалась нейтропения (вплоть до агранулоцитоза), выявили повышение содержания аннексина V, каспазы-3 и каспазы-9 в нейтрофилах, объясняя это активацией митохондриального пути апоптоза, что в

совокупности с эндогенным дефицитом глюкозы и приводило к миелоидной дисфункции [331, 332].

Впоследствии гипотезу о влиянии процессов апоптоза на миелоидную дисфункцию при ГБ Ib подтипа поддержал Jun H.S. с соавт. (2014), указав в качестве активаторов механизма ПГК индуцированный гипоксией фактор-1α и рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором-γ (hypoxia-inducible factor-1α/peroxisome-proliferators-activated receptor-γ) [320].

Таким образом, до настоящего времени вопрос о молекулах-биомаркерах апоптоза при ГБ не решен окончательно. Часто термином «маркер апоптоза» обозначают морфологический или биохимический признак, свидетельствующий о том, что совокупность клеток в тканях вступила в апоптоз [12, 247, 430].

К частым проявлениям ГБ относят стеатогепатоз, механизм апоптоза при котором в рамках как неалкогольной жировой болези печени, так и при стеатогепатите довольно хорошо изучен. Так, апоптоз происходит по двум молекулярным путям, внешнему и внутреннему, которые связаны с дисрегуляцией экспрессии белков, ассоциированным со стрессом эндоплазматического ретикулума [352]. Внешний путь включает вызванную лигандом активацию рецепторов, приводящую к образованию «комплекса смерти». Внутренний путь активируется клеточным стрессом и дисфункцией митохондрий. Стресс эндоплазматического ретикулума может индуцировать апоптоз через C-Jun N-концевую киназу (JNK) и фактор транскрипции CHOP (C/EBP гомологичный белок), которые активируют проапоптотический белок *Bax*, приводя к митохондриальной дисфункции. Оба апоптотических пути активируют внутриклеточные протеазы, каспазы, которые упорядоченно расщепляют компоненты клеток. Поглощение полученного апоптотического тела клетками Купфера способствует ФП и воспалению за счет активации звездчатых клеток и высвобождения цитокинов [159, 435].

Таким образом, можно предполагать, что механизмы ПГК при ГБ могут быть сходны с таковыми при неалкогольной жировой болезни печени.

При анализе полученных данных нужно учитывать, что повреждение клеточных структур печени или отдельных гепатоцитов может происходить из-за множества причин, поэтому апоптоз при ГБ у детей следует рассматривать как эффектор разнообразных эндогенных специфических сигналов и экзогенных неспецифических факторов, которые при продолжительном действии приводят к гибели клеток [12, 204].

ПГК является энергетически активным механизмом удаления из организма генетически поврежденных клеток [414]. Вместе с тем принято рассматривать белки, как биомаркеры, в связи с их преимущественным участием либо во внешнем, либо во внутреннем пути активации и реализации апоптоза [12]. Включение Fas-системы (внешний путь) вызывает высвобождение митохондриального цитохрома *c* (внутренний путь), который совместно с апоптотическим фактором активации протеаз Apaf-1 и dATP активирует каспазу-9 и каскад других каспаз, характерных для митохондриального пути реализации апоптоза [457].

В экстрацеллюлярной области Fas-L имеет участки, необходимые для связывания рецептора Fas-R и присоединения других молекул Fas-L. «Домен смерти» Fas-R может связываться с внутриклеточными сигналами с последующим развитием внешнего пути апоптоза. Этот механизм используется организмом для удаления генетически дефектных клеток [360, 375, 401]. В реализации внутреннего пути апоптоза участвуют факторы, связанные с падением потенциала на мембранах митохондрий, что вызывает изменения проницаемости мембран и выхода из межмембранного пространства различных белков, участвующих в регуляции апоптоза. Достаточно изученным процессом являются выход и накопление в цитоплазме цитохрома *c* с последующей активацией каспаз [205, 459]. При этом ключевыми регуляторами являются белки семейства Bc1-2, среди которых большое внимание привлекает Smac/DIABLO (Second Mitochondriaderived Activator of Caspase) – вторичный митохондриальный активатор каспаз – митохондриальный белок, который выходит в цитозоль во время апоптоза и обеспечивает активацию каспаз за счет связывания с белками семейства IAP (Inhibitor of Apoptosis Protein), предотвращая тем самым их ингибирующее действие по отношению к каспазам [204, 386, 459].

Нами было показано, что концентрация цитохрома С в сыворотке крови у детей с ГБ возрастает в среднем в 2,7 раза, sAPO-1/FAS рецептора – в 8,9 раза, sFAS-L – в 2,5 раза, аннексина V – в 4,8 раза и TNF-α – в 2,9 раз по сравнению с ранее установленной нормой. При этом, повышение содержания цитохрома С, sAPO-1/FAS рецептора, sFAS-L и аннексина V в сыворотке крови отмечалось в 100,0%, а TNF-α – в 92,3% случаев, что подтверждает высокую активность процессов апоптоза у детей с ГБ. Кроме того, наличие тесных прямых взаимосвязей между этими биохимическими соединениями подтверждает их сопряженное участие в механизмах ПГК. Отсутствие значимых

различий между средними сывороточными концентрациями маркеров апоптоза при различных типах ГБ, вероятно, объясняется тем, что основные звенья патогенеза всех печеночных форм ГБ идентичны [16, 267, 544].

Самый распространенный белок-маркер первого типа – аннексин – является кальцийзависимым белком, обладающим высокой аффинностью к фосфатидилсерину. При апоптозе происходит транслокация фосфатидилсерина на внешнюю сторону плазматической мембраны. Аннексин позволяет определять уровень экстернализации фосфатидилсерина; считается, что присутствие аннексина служит ранним признаком активно протекающего апоптоза [12, 16, 267].

В связи с этим, можно полагать, что при ГБ у детей происходит активация как рецептор-зависимого (sAPO-1/FAS рецептор, sFAS-L, TNF-α), так и митохондриального (цитохром С, аннексин V) путей апоптоза.

Очевидно, именно поэтому нами были зафиксированы изменения сывороточных концентраций как каспазы-8, так и каспазы-9, участвующих в том или ином механизме апоптоза, соответственно. С другой стороны, по данным корреляционного анализа нами было показано разнонаправленное действие каспаз-8 и 9 в отношении друг друга и других изученных маркеров апоптоза – у каспазы-8 отрицательное, у каспазы-9 – положительное, а одновременное повышение их содержания в сыворотке крови выявлено лишь в 21,8% случаев. На основании полученных данных можно сделать предположение о конкурирующей роли митохондриального и рецептор-зависимого путей программируемой клеточной гибели при ГБ.

В то же время, частота случаев повышения каспазы-8 и каспазы-9 была выше при ГБ I типа, чем при других типах ГБ: 50 и 51,9%, соответственно. При этом превалировали пациенты с подтипом Ib: 16 из 19 детей (84,2%). Полученный результат может свидетельствовать в пользу современной гипотезы, согласно которой апоптоз рассматривают в качестве причины нейтропении при ГБ Ib подтипа [343, 361].

В связи с этим ГБ у детей следует рассматривать как форму патологии, связанную с усилением апоптоза, который способствует прогрессированию структурных изменений печени [280, 401]. Оценка уровня сывороточных маркеров апоптоза при ГБ у детей может быть использована в качестве дополнительного диагностического и прогностического критерия тяжести и выраженности повреждений печени [280, 375].

Как известно, в тесной связи с процессами ПГК при хронических заболеваниях находится и эндотелиальная дисфункция [150], в качестве маркера которой нами было исследовано содержание NO в сыворотке крови. Существенно более низкие сывороточные концентрации NO в подавляющем количестве наблюдений у пациентов с ГБ относительно здоровых детей могут свидетельствовать о наличии у первых дисфункции эндотелия сосудов, характеризующейся нарушением микроциркуляции, которая в свою очередь описана при различных заболеваниях в комплексе других патологических процессов, индуцирующих апоптоз и способных вызвать повреждение различных органов [115, 162].

Так, например, Смирновым И.Е. с соавт. (2014) были установлены ведущие факторы риска формирования ишемического инсульта и закономерности изменений факторов эндотелиальной дисфункции у этих больных: существенное повышение уровней гомоцистеина и фактора Виллебранда (vWF), увеличение содержания эндотелина-1 и снижение концентрации NO. Совокупность подобных содружественных процессов (повреждение сосудистого эндотелия, повышение вязкости крови, нарушение микроциркуляции) по мнению ряда авторов и есть тот каскад реакций, запускающий в данном случае процесс ПГК нейронов и приводящих к формированию ишемического повреждения мозга [78, 113, 258]. Низкое содержание NO в сыворотке крови зафиксировано также и при нефросклерозе у детей, а также выявлено ее неуклонно снижение по мере прогрессирования хронической почечной недостаточности [112, 201, 390]. В то же время нарушения выработки эндогенного NO выявлены и у юных спортсменов на фоне переносимых ими физических нагрузок, сопровождающихся вазоконстрикцией, усиливающей гипоксическое поражение перенапряженного миокарда [114, 154, 177]. Учитывая особенности патогенеза ГБ, нельзя не отметить тот факт, что дети, страдающие этим заболеванием, чрезвычайно часто находятся в состоянии гипоксии (хроническая ацидемия на фоне метаболического лактат-ацидоза в связи с гипогликемией) [39], поэтому выявленные в нашем исследовании изменения сывороточных концентраций NO представляются вполне закономерными и свидетельствуют о наличии предпосылок к развитию эндотелиальной дисфункции при ГБ.

8.12. Особенности фиброзирования печени у детей с гликогеновой болезнью

Нами было выявлено, что концентрации биомаркеров фиброзирования (ГК, ММП-2, -3, -8, -9, ТИМП-1) в крови у пациентов с ГБ в большинстве случаев были существенно повышены относительно здоровых детей. Полученные результаты свидетельствуют о наличии хронического поражения печени у таких больных. Кроме того, выявленные взаимосвязи между исследованными сывороточными маркерами подтверждают их содружественное участие в фиброгенезе печеночной ткани.

По мнению Giannandrea M. и Parks W.C. (2014), фиброз – это состояние, при котором происходит процесс «дисфункционального заживления ран» в ответ на повреждение ткани [272]. При прогрессировании фиброза синтез компонентов внеклеточного матрикса является чрезмерным и неконтролируемым. Основные составляющие фиброзной ткани – интерстициальные коллагены I и III типа, фибронектин, протеогликан, ГК. Их избыточное образование приводит к формированию грубых соединительнотканных волокон в печени с последующим нарушением гистоархитектоники и снижением функции органа.

Определение содержания ГК в сыворотке крови нашло широкое применение в качестве неинвазивного теста, помогающего установить стадию ФП [116]. Например, у взрослых пациентов при наличии ЦП была показана достоверно более высокая концентрация ГК в сыворотке крови по сравнению с таковой у пациентов без цирроза. В то же время больные с фиброзом имели значительно более высокий средний сывороточный уровень, чем пациенты без фиброза [270, 389]. У детей с бета-талассемией, сопровождавшейся поражением печени, и с неонатальным гепатитом отмечена корреляция сывороточной концентрации гиалуроновой кислоты с гистологической стадией фиброза [366, 540]. Также были продемонстрированы ассоциации уровня ГК в сыворотке крови с выраженностью гистологической воспалительной активности [372, 405].

Изменение структуры и состава внеклеточного матрикса является не только следствием избыточного накопления, но и недостаточного разрушения его компонентов. Большое значение в поддержании физиологического постоянства «матриксного гомеостаза» и процессов тканевого восстановления придается ММП, представляющим собой семейство внеклеточных цинк-зависимых эндопептидаз, насчитывающее до 25

различных ферментов [448]. Хотя ММП уже давно считаются ответственными за ремоделирование субстратов ВКМ, в настоящее время они признаны ответственными за опосредование процессов воспаления (например, таких как миграция клеток, активация лейкоцитов, антимикробная защита, обработка хемокинов и др. [274, 381].

В зарубежной литературе была найдена только одна публикация, посвященная исследованию сывороточных концентраций биомаркеров фиброзирования при ГБ. Calçado A. с соавт. (1991) у 21 пациента с этой патологией исследовали сывороточные концентрации ламинина, гиалуроновой кислоты, аминотерминального и карбокситерминального пропептида проколлагена I типа. Ламинин был повышен в 16 из 29 образцов сыворотки, полученной от 6 детей с ГБ I типа, в 23 из 45 – у 7 детей с ГБ III типа и в 3 из 19 – у 8 детей с ГБ IX типа. Концентрация гиалуроновой кислоты оказалась повышенной в 20,0% случаев при I типе, в 58,0% - при III типа. При IX типе ГБ увеличения гиалуроновой кислоты не выявлено. Содержание аминотерминального пропептида проколлагена I типа отмечено только в 8 случаях, карбокситерминального – только в одном [202]. Мы также наблюдали увеличение содержания ГК в сыворотке при ГБ, но выраженность ее повышения не зависела от типа заболевания. Нами не было найдено работ, в которых исследованы уровни ММП при ГБ, однако имеющиеся литературные данные об информативности сывороточных концентраций ММП-2, -3, -8, -9, ТИМП-1 в качестве неинвазивных маркеров фиброзирования печени при других хронических формах ее патологии неоднозначны и противоречивы. По мнению одних исследователей, при помощи определения ММП-2 можно диагностировать ЦП [182, 412], что подтверждается взаимосвязью с показателями гистологического индекса склероза [347, 358]. Другие, в то же время, указывают на непригодность использования ММП-2 для неинвазивной диагностики стадии ФП у детей [147]. Leroy V. и соавт. (2004) указывают на значимо более высокое содержание ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке при хроническом вирусном гепатите С по сравнению со здоровыми людьми [358]. В то же время Lebensztejn D. M. и соавт. (2007) сообщают, что концентрация ММП-9 у детей с хроническим вирусным гепатитом В было достоверно ниже, чем в контрольной группе, а также что была выявлена отрицательная корреляция этого серологического показателя со значениями гистологического индекса склероза [347]. Однако исследования Чуелова С. Б. и соавт. (2008) свидетельствуют о том, что сывороточные концентрации ТИМП-1 не имели значимых различий у детей с хроническими

гепатитами без цирроза и при его наличии, на основании чего авторы делают вывод о непригодности применения этого биохимического соединения в качестве маркеров цирроза [147].

По поводу ММП-3 в литературе также имеется неоднозначное мнение. Одни авторы считают, что этот класс металлопротеиназ обладает профибротическим действием [542], другие, наоборот, описывают его антифибротический эффект [460].

Вероятно, такие несоответствия связаны с тем, что эффект ММП не следует рассматривать только как процесс, направленный на деградацию чрезмерно накапливающегося внеклеточного матрикса, а сам фиброз – как состояние «дефицитного протеолиза». Было показано, что ММП имеют как тормозящую, так и стимулирующую роль в процессах фиброгенеза, поскольку активность биосинтеза ММП может изменяться не только посредством действия на них ТИМП, но и на уровне транскрипции генов [272]. Кроме того, активность ММП может регулироваться активацией зимогенов с последующим разделением процессов направленности действия протеиназ [281, 413, 479].

Основными коллаген-продуцирующими клетками в печени являются печеночные звездчатые клетки, которые в случае повреждения преобразуются в миофибробластоподобные клетки, экспрессирующие гладкомышечный актин (αSMA), и интерстициальные коллагены. Напротив, регресс фиброза связан с апоптозом звездчатых клеток или их дедифференцировкой [337]. Тесты *in vitro* демонстрируют, что ММП-8 может расщеплять интерстициальные коллагены I и III типов и деактивировать звездчатые клетки печени, что, таким образом, указывает на ее антифибротический эффект [486]. Возможно, именно поэтому нами была выявлена взаимосвязь исследованных биомаркеров фиброзирования и, в частности, ММП-8, с каспазой-9 – одним из ключевых участников программируемой клеточной гибели.

Таким образом, участие ГК, ММП и ТИМП в процессах фиброзирования при ГБ очевидно, и полученные нами результаты, скорее всего, подтверждают схожесть механизмов повреждения печени у детей при хронических формах ее патологии независимо от этиологии.

8.13. Особенности углеводного обмена у детей с гликогеновой болезнью

Как уже говорилось, при ГБ ввиду частых эпизодов гипогликемий существует высокий риск развития тяжелых метаболических расстройств [536]. При этом, часто пациенты с ГБ клинически не ощущают снижение концентрации глюкозы в крови, а единичные самостоятельные нерегулярные определения уровня глюкозы в крови не дают представления об истинной картине течения болезни. Поэтому метод СНМГ мог бы стать «золотым стандартом» при обследовании детей с ГБ, как это доказано у пациентов с СД [36, 73].

Наше клиническое исследование было направлено на оценку эффективности применения СНМУГ у детей с печеночными формами ГБ. Полученные нами результаты 72-часового мониторинга глюкозы согласуются с немногочисленными зарубежными литературными данными.

Так, Hershkovitz W. с соавт. (2001) исследовали эффективность СНМГ для выявления гипогликемических эпизодов у четырех пациентов с ГБ Ia подтипом в возрасте 2,8-15 лет при обязательном ведении пищевого дневника. Результаты исследования показали, что значения СНМГ коррелировали со значениями глюкозы в крови, измеренными с помощью глюкометра, также были зарегистрированы значительные периоды бессимптомной гипогликемии [295]. Это были первые опубликованные данные о применении СМНГ у пациентов с ГБ. Впоследствии Maran A. с соавт. (2004) с помощью системы непрерывного (48-часового) мониторинга глюкозы исследовали шестерых пациентов с ГБ в возрасте 11-47 лет: четырех пациентов с ГБ Ia подтипа, одного пациента с ГБ Ib подтипа и одного пациента с ГБ III типа. Авторы выявили бессимптомные эпизоды гипогликемии у четырех из шести пациентов [383].

Затем White F.J. с соавт. (2011) показали, что использование СНМУГ в сочетании с измерением лактата и/или кетоновых тел и последующей коррекцией лечения приводит к улучшению данных биохимических показателей у пациентов с печеночными формами ГБ. Всего авторами было обследовано 26 пациентов в возрасте 7 мес – 20 лет и проведено 55 профилей [530]. Также Kasapkara C.S. с соавт. (2013) изучали 72-часовой гликемический профиль у 16 детей с ГБ I типа (15 – с ГБ Ia и 1 – с ГБ Ib подтипа) в возрасте 2-18 лет. Далее непрерывный мониторинг глюкозы повторяли у всех пациентов через 3-6 месяцев после коррекции лечения. Параллельно измерялись сывороточные

параметры (АЛТ, АСТ, лактат, триглицериды, холестерин) и газовый состав крови. После повторного проведения мониторинга наблюдалось достоверное уменьшение продолжительности гипогликемии, значительное сокращение размеров печени, значимое снижение уровней АЛТ, АСТ и маркеров вторичных нарушений обмена веществ (лактата, триглицеридов) [326].

По нашим данным, результаты 72-часового непрерывного мониторинга глюкозы свидетельствуют, что гипогликемия была обнаружена у 19 из 23 детей с ГБ. При этом у пациентов, неприверженных лечению, доля гипогликемии, а также ее выраженность были значимо выше, чем у детей, соблюдавших диету и рекомендации врача; у первичных пациентов по сравнению с повторными доля гипогликемии и сывороточный уровень АСТ был также достоверно выше. Независимо от этого, чем больше была доля гипогликемии, тем более выраженной была гипогликемия.

Данные биохимического исследования крови показали, что изначально среди пациентов с ГБ превышали нормальные значения: сывороточные уровни АЛТ и АСТ – у 78,3%; мочевой кислоты – у 78,3%; лактата – у 60,9%; триглицеридов – у 65,2%; ЛДГ – у 56,5%; холестерина – у 34,8% детей. При этом, выявлено, что уровень лактата и триглицеридов в сыворотке крови был значимо выше у пациентов с ГБ Ia/Ib подтипов по сравнению с таковым у детей с III и VI/IX типами, а также достоверное повышение конецнтрации ЛДГ в сыворотке крови у детей с ГБ III типа по сравнению с пациентами Ia/Ib и VI/IX типами. Таким образом, тяжесть основного заболевания коррелировала с изменениями сывороточных концентраций маркеров вторичных нарушений обмена веществ.

Учитывая наши результаты и данные предыдущих исследований, мы можем заключить, что СНМГ в межклеточной жидкости является эффективным инструментом для определения степени компенсации углеводного обмена у пациентов с ГБ. Использование СНМУГ наиболее полно позволяет определить картину колебаний гликемии в течение суток и на основании полученных данных сформировать оптимальный алгоритм диетотерапии, в связи с чем этот метод исследования должен быть включен в алгоритм ведения пациентов с ГБ.

8.14. Особенности качества жизни детей с гликогеновой болезнью

По справедливому замечанию Walterfang M. с соавт. (2013), пациенты, страдающие нарушениями обмена веществ, имеют определенные психосоматические особенности. Им необходимо постоянно соблюдать строгую диету, их жизнь связана с постоянным риском развития метаболического криза, который может быть вызван как изменениями в рационе питания, присоединением инфекционного процесса или стрессом, так и возникнуть без каких-либо предикторов. В случае декомпенсации состояния пациентам требуется организация интенсивного ухода на дому или экстренная госпитализация. Причем после достижения метаболической компенсации кризы по-прежнему угрожают жизни больных и могут вызвать нарушения функции различных органов, в том числе и центральной нервной системы (ЦНС) [520]. Для обеспечения правильного питания и адекватного поведения в ситуациях риска, пациенты и члены их семей должны иметь исчерпывающие знания о своем заболевании.

Инновационные достижения медицины в последние годы привели к существенному прогрессу в лечении нарушений обмена веществ и повышению выживаемости пациентов [219]. Тем не менее, Dey M. с соавт. (2012) было показано, что такие люди постоянно должны справляться со многими стрессорами, такими как строгая диета, длительное медикаментозное лечение, компенсация кризов, неопределенность относительно своего будущего. Кроме того, пациенты могут иметь поведенческие, когнитивные или психические проблемы в связи с изменениями ЦНС, вызванными болезнью, что также ухудшает их психологическое функционирование [240, 257]. Как было установлено Weber S.L. с соавт. (2012), даже если тактика терапии откорректирована, болезни обмена влияют на повседневную жизнь и благополучие не только самих пациентов, но и их близких [524].

Согласно Varni J.W. с соавт. (1999), КЖ – это восприятие больным человеком влияния болезни и ее лечения на функционирование в различных сферах, в том числе физической, психологической и социальной [512]. De Ridder D. с соавт. (2008) указывают на то, что в случае развития заболевания происходит психологическая адаптация пациента к новым условиям [232], включающая в себя, по мнению Zeltner N.A. с соавт. (2014), эмоциональную, поведенческую и социальную адаптацию к болезни [548]. Наконец, существует т.н. «адаптивное функционирование»,

характеризующее «выполнение ежедневных действий, необходимых для личностной и социальной достаточности» [487] и состоящее из трех доменов: концептуального, практического и социального функционирования [374]. На сегодняшний день в мире не существует единого мнения о том, какие особенности КЖ, психологической адаптации и адаптивного функционирования отмечаются у больных с нарушениями обмена веществ, а также какие факторы могут влиять на благополучие пациентов. Необходимы дополнительные исследования в этом направлении [269]. По этой причине, Zeltner N.A. с соавт. (2014) провели систематический обзор современных исследований в области КЖ, психологической адаптации и адаптивного функционирования пациентов с врожденными нарушениями метаболизма [548]. Оказалось, что из 1669 выявленных научных работ только 11 отвечали заданным требованиям. Показатели КЖ были противоречивыми, т.к. варьировали от низкого до аналогичного или даже лучшего по сравнению с нормой. Впоследствии, например, Jamiolkowski D. с соавт. (2016) показали, что несмотря на поведенческие и эмоциональные проблемы, а также нарушения интеллекта, КЖ пациентов с органическими ацидуриями и нарушениями цикла мочевины оказалось нормальным, что, возможно, было достигнуто за счет копинг-стратегий в их семьях [315].

Результаты психологической адаптации и адаптивного функционирования колебались в меньшей степени и были в основном сопоставимы с нормой или хуже. О лучших показателях адаптации сообщали только Beauchamp M.H. с соавт. (2009), однако даже сами авторы к такому результату отнеслись с сомнением ввиду малочисленности выборки, которую составили всего 4 ребенка с глутаровой аминоацидурией I типа [172].

Нарушения КЖ, психологической адаптации и адаптивного функционирования, во-первых, могут быть результатом переживаний: страх метаболических кризов или социальные проблемы, связанные с диетой [524]. Во-вторых, неврологические осложнения могут непосредственно приводить к когнитивным или психологическим проблемам и, следовательно, к ухудшению указанных параметров в повседневной жизни (например, психотические или депрессивные симптомы вследствие повреждения ЦНС) [520]. В-третьих, нарушение КЖ может быть вызвано непосредственно проблемами психического здоровья [240].

Напротив, согласно Sprangers M.A.G. с соавт. (1999), хорошее КЖ у пациентов с врожденными нарушениями обмена веществ можно объяснить теорией «сдвига ответа». Это доказывает часто наблюдаемое улучшение КЖ у хронически больных пациентов в результате процесса приспособления, который предполагает изменение внутренних стандартов, ценностей и концептуализации [490].

Интересно, что чаще встречаются сообщения о низком КЖ, когда его оценивали родители по сравнению с самооценками пациентов [432]. Тот факт, что КЖ детей с хроническими заболеваниями оценивается более низко родителями, чем самими детьми, хорошо известен в литературе [507]. Такая картина наблюдается, например, у пациентов с эпилепсией, СД и др. [68, 85, 120]. Кроме того, как показал Eiser C. с соавт. (2013), существует тесная связь между рейтингом оценки КЖ детей родителями и непосредственно КЖ родителей: родители, испытывающие низкое КЖ, точно так же оценивают и КЖ своего ребенка [249]. По мнению Hatzmann J. с соавт. (2009), этот аспект очень важен в случаях, если родители воспитывают ребенка с каким-либо врожденным нарушением обмена веществ, поскольку такие заболевания требуют интенсивного ухода и могут иметь большое влияние на жизнь лиц, осуществляющих этот уход [284]. Другим объяснением более низких показателей может быть способность родителей предвидеть будущие проблемы ребенка – дети могут не знать об этом в одинаковой степени со взрослыми членами своей семьи [548].

Нами было установлено, что согласно опросу родителей и самих пациентов, ГБ приводит к ограничению всех параметров функционирования ребенка: ФФ, ЭФ, СФ, ФШ и ОБ. Тяжелое течение этой патологии обусловливает развитие грозных осложнений, ведет к инвалидизации детей, что в совокупности ухудшает их КЖ, влечет за собой низкую социальную активность родителей и существенные затраты на содержание ребенка-инвалида. По данным литературы, у детей-инвалидов, по сравнению со здоровыми детьми, получены более низкие значения по большинству параметров качества жизни: физическому, психическому, эмоциональному и социальному функционированию. Кроме того, изменяется процесс межличностного взаимодействия больного ребенка с окружающими, так как он часто не может посещать детские коллективы, полноценно общаться со сверстниками [145].

Примечательно, что нами также был выявлен факт более низкой оценки КЖ по показателям ФФ, ЭФ, СФ и ОБ (p=0,048, p=0,017, p=0,041, p=0,017, соответственно)

родителями, чем самими пациентами с ГБ, то есть, как уже говорилось, дети оценивают свое КЖ выше, поскольку не чувствуют себя больными.

Единичные зарубежные работы по исследованию КЖ у пациентов с ГБ в целом подтверждают полученные нами результаты. Так, Storch E. с соавт. (2008), обследовав 32 ребенка с ГБ Ia и Ib подтипов, показали, что течение этого заболевания связано с пониженным КЖ, которое, однако, не отличается от такового при других хронических болезнях [491].

Хотя в нашем исследовании мы установили, что показатели ЭФ по ответам детей с ГБ были значимо выше (p=0,029), чем таковые при ФКУ, с другой стороны, по ответам родителей оказалось, что показатель ФФ достоверно ниже (p=0,001) у детей с ГБ, чем при ФКУ. В то же время по ответам родителей дети с ГБ значительно превосходили пациентов с МПС по показателям СФ (p=0,021).

Кроме того, указанные авторы выявили, что ГБ ассоциируется с повышенным риском интернализированного дистресса и родительского стресса по сравнению со здоровыми сверстниками. По отношению к своим детям, страдающим ГБ, родители обычно сообщали о том, что их ребенок более уязвим, что говорит о необходимости привлечения нескольких информантов при оценке КЖ, а также активного участия родителей в процессе психологической поддержки. Авторы считают, что указанные моменты следует учитывать при динамическом наблюдении за детьми с этим заболеванием и членами их семей в плане формирования индивидуальных психологических реабилитационных программ, затрагивающих области, вызывающие озабоченность (например, приверженность терапии, переживание ситуации хронической болезни) [491].

Sechi A. с соавт. (2014) исследовали КЖ у 38 пациентов с ГБ Ia и Ib подтипов в возрасте от 16 лет и старше, медиана возраста составила 26,5 лет. Было установлено, что в сравнении со здоровыми людьми у пациентов с ГБ были ниже показатели СФ и ОБ по вопроснику, несколько лучше – показатели физической боли и психического здоровья. При этом показатель ЭФ был ниже при ГБ Ib подтипа, чем при Ia, а также ниже у пациентов, имевших нефропатию. Интересно, что мужчины с ГБ показали лучшие баллы по ФФ, СФ и ОБ по вопроснику, чем женщины [478].

Исследование КЖ детей создает возможность полноценного комплексного анализа состояния здоровья ребенка и повышает эффективность оказываемой ему

медицинской помощи. Информация о параметрах КЖ ребенка может представлять ценность не только для педиатров, психологов и других специалистов, но также и для родителей ребенка.

С помощью традиционных методов обследования, дающих лишь одностороннее представление о болезни и эффективности лечения, нельзя полностью оценить степень психологической и социальной адаптации ребенка, а также его отношение к своему состоянию [230]. Включение оценки КЖ в программу обследования детей с ГБ позволит повысить качество медицинской и социальной помощи этой группе больных.

8.15. Психолого-педагогические аспекты гликогеновой болезни

На современном этапе развития педиатрии за счет создания и внедрения инновационных методов диагностики, фармакологической терапии, расширения сети специализированных центров для оказания комплексной медико-социальной помощи детям с тяжелыми наследственными заболеваниями были достигнуты большие успехи в лечении, значительно увеличена продолжительность жизни пациентов [8]. В связи с этим первоочередной задачей является разработка новых методов, технологий и средств, способствующих снижению числа и степени тяжести вторичных социальных последствий болезни [57]. Известно, что любое тяжелое наследственное заболевание, в том числе ГБ, оказывает негативное влияние на процесс психического развития ребенка, искажает социальную ситуацию и образ жизни. Наряду с соматической патологией у большинства детей по мере взросления постепенно снижается психическая активность, возникают трудности социальной адаптации [95, 84, 126]. В последние десятилетия в мировой практике широко применяется комплексный подход к лечению любого заболевания. Ученые сходятся во мнении, что для повышения эффективности реабилитации детей с нарушениями обмена веществ требуется скоординированный подход со стороны разных специалистов: педиатра, гастроэнтеролога, невролога, диетолога и психолога. Сочетание двух подходов, терапевтического и психологического, обеспечивает комплексную медико-социально-психологическую поддержку семьи и ребенка [33, 95, 109].

Социальные условия среды, в которых воспитывается больной ребенок, с одной стороны, определяют его психологическое состояние, с другой, оказывают влияние на

течение болезни, ее исход. Наряду с этим, любое заболевание детского возраста вне зависимости от его этиологии и длительности течения осложняет психологические взаимоотношения с внешним миром, что обусловливает появление вторичных социальных последствий в виде различных отклонений детской психики, которые могут иметь различные проявления [133]. Искажение психологического взаимодействия ребенка с окружающей средой также снижает эффект терапевтического воздействия, усугубляет страдания пациента. Оно может быть устранено только путем систематической психолого-педагогической работы с ребенком и его социальным окружением в процессе лечения [20, 95]. Взаимосвязь и взаимовлияние социальных условий (системы воспитания и обучения), соматического и психологического состояния ребенка определяют необходимость одновременного воздействия на каждое из них с помощью соответствующих методов и техник для их оптимального функционирования. Изолированное психологическое воздействие на эмоциональное состояние больного ребенка без привлечения к лечебному процессу значимых лиц его окружения, как показывает опыт, является недостаточным для достижения стойкого положительного эффекта [63, 123]. Поэтому включение в психолого-педагогическую работу родителей пациента является актуальным и результативным.

В ранний период жизни ребенка родители всегда бывают свидетелями тяжелого соматического состояния новорожденного, видят реальную угрозу его жизни, получают информацию о редком наследственном заболевании. Затем они обязаны постоянно самостоятельно проводить контроль уровня глюкозы в крови ребенка, принимая соответствующие меры, жестко следить за соблюдением диеты, регулярно сопровождать ребенка во время плановых госпитализаций и т.д. [57, 64].

Современный подход к семье, воспитывающей больного ребенка, рассматривает ее как реабилитационную структуру, изначально обладающую потенциальными возможностями создания максимально благоприятных условий для развития и воспитания ребенка, что редко воплощается в реальной жизни. Факт нарушения здоровья ребенка вызывает у родителей острый эмоциональный ответ. Часто следствиями болезни становятся снижение материального благополучия семьи и нарушение контактов с привычным социальным окружением. Постоянный страх за жизнь ребенка и его развитие деформируют всю систему внутрисемейных и детско-родительских отношений. Под влиянием болезни искажается социальная ситуация развития ребенка и

в целом всей семьи, что требует отдельного изучения и определения характера и видов помощи [38, 47, 63].

По данным статистики, семьи, имеющие тяжело больных детей и детей-инвалидов, находятся в зоне риска социального сиротства детей и насилия над ними [110]. Совокупность проблем, связанных с лечением, уходом и развитием ребенка, в некоторых случаях не позволяет родителям с ними справиться. Частым последствием наличия тяжелой болезни у ребенка становятся нарушения брачно-семейных отношений вплоть до их разрыва [47].

Необходимость оказания психологической помощи семьям, воспитывающим больных детей и детей с отклонениями в развитии, отмечали многие специалисты. Теоретическую базу оказания профессиональной психологической помощи семье заложили работы N.W. Ackerman, M.A. Bowen, S. Minuchin, Э.Г. Эйдемиллера, В. Юстицкиса, А.И. Захарова, Д.Н. Исаева [152]. Важный шаг к пониманию роли психолога в процессе лечения ребенка был сделан благодаря опыту оказания помощи родителям пациентов психиатрических клиник. Были проведены исследования, касающиеся особенностей функционирования семьи с психически больным, с ребенком, имеющим сенсорные или интеллектуальные нарушения, с онкологическим пациентом [44, 79, 95].

Усиление интереса к проблеме оказания психологической помощи родителям тяжело больного ребенка в последние годы со стороны как западных, так и отечественных исследователей, во многом обусловлено гуманистическими тенденциями, характеризующими развитие современного общества. При этом следует отметить, что в литературе не представлены исследования, посвященные систематической проработке психолого-педагогических вопросов оказания помощи родителям соматически больных детей на всех этапах их адаптации к болезни ребенка.

В отечественной литературе отсутствуют работы, посвященные созданию системы психолого-педагогической помощи семьям, имеющим детей с ГБ. Следует отметить, что и в зарубежной печати вопросы психологического состояния детей с ГБ освещены крайне скудно. Так, нами была выявлена лишь одна публикация, в которой Storch E. с соавт. (2008) касаются аспектов психосоциального функционирования 31 пациента с Ia и Ib подтипами заболевания в сравнении с 42 здоровыми сверстниками. Исследователи показали, что родители детей, страдающих ГБ, находятся в состоянии выраженного дистресса, связанного с наличием хронического заболевания у их ребенка. На основании этого авторы справедливо указывают на необходимость психологической

помощи не только самим пациентам, но и членам их семей, обучая которых стратегиям управления своим эмоциональным состоянием, возможно достичь высокого уровня продуктивности их деятельности, направленной на поддержание максимально комфортного образа жизни ребенка с ГБ [491]. Однако в работе не приводятся основные этапы психолого-педагогической помощи, не учитываются и ее особенности в зависимости от соматического состояния ребенка.

Наше исследование, посвященное психологическим аспектам в лечении детей с ГБ, стало фактически пилотным в РФ. Нами была дана медико-социальная характеристика пациентов: изучена специфичность социальных условий среды, выявлены негативные социально-психологические последствия течения заболевания, исследована эмоциональная сфера и состояние самосознания детей с ГБ. Кроме того, важные данные были получены при изучении приверженности лечению родителей пациентов с ГБ. На основании анализа результатов нами, в отличие от зарубежных коллег, была дана психологическая характеристика детей с ГБ, имеющих разные прогнозы личностного развития и в зависимости от этого разработан персонифицированный алгоритм психолого-педагогической помощи пациенту и его родителям в медицинском стационаре.

Оказалось, что степень специфичности социальных условий среды и социальных ограничений определялась непосредственно типом ГБ и, как следствие, физическим состоянием ребенка, а также организацией лечебного процесса для его стабилизации. Так, у детей с I и III типами ГБ социальные ограничения оказались более выраженными, чем у пациентов с VI и IX типами. Специфическая социальная ситуация развития, физические и социально-психологические ограничения стали причиной возникновения различных по степени выраженности отклонений в психологическом развитии детей с ГБ, а также низкого уровня их социальной адаптации. Обобщение психолого-педагогических данных позволяет констатировать, что более благоприятное эмоциональное состояние наблюдается у детей с VI, IX типами и менее благоприятное – у детей с I и III типам. Связь эмоционального состояния и типа ГБ объясняется особенностями метаболической компенсации, которая, в частности, зависит от особенностей патогенеза различных типов заболевания [336, 452, 481]. Так, при метаболической компенсации и субкомпенсации физическое и эмоциональное состояние детей, функционирование ЦНС лучше, а при декомпенсации – хуже в силу

частых эпизодов гипогликемии и интоксикации организма. Вместе с тем, у детей с ГБ, независимо от характера течения болезни, ситуация усугубляется ограничением реализации их психологического потенциала и несоответствием социальных условий среды возрастным психологическим потребностям.

Оказалось, что зрелость самооценки зависит от типа ГБ, который, в свою очередь, во многом определяет степень метаболической компенсации, физическое и социальное функционирование организма. Зрелая самооценка чаще встречается у пациентов с VI и IX типами и не характерна для детей с I типом. Различные варианты развития самооценки характерны для детей с III типом. Таким образом, сочетание оптимальных социальных условий воспитания и лечения в случае метаболической декомпенсации способствует сохранению жизни ребенка, реализации его индивидуальных психологических возможностей и частичной социализации, снижению риска возникновения осложнений; при субкомпенсации – обеспечивают стабилизацию физического и психологического состояния, а также социальную адаптацию в обществе; при устойчивой метаболической компенсации – являются основой реализации личностного потенциала ребенка.

Полагаем, что обозначенные нами направления психолого-педагогической помощи детям с ГБ и их родителям в зависимости от прогноза развития личности больного, а также рекомендации, данные участникам междисциплинарной команды (врачам, психологам, педагогам), будут способствовать поддержанию/повышению приверженности лечению пациентов и членов их семей, что благоприятным образом отразится на течении и прогнозе заболевания.

8.16. Социализация пациентов с гликогеновой болезнью и членов их семей, повышение квалификации медицинских работников

В современной России остро стоит проблема переживания людьми тяжелых хронических заболеваний как ситуаций, в которых они сталкиваются с необходимостью осознать себя в новом социальном и личностном качестве – «хронических больных» и «пациентов» внутри российской системы здравоохранения [69]. Весьма важной составляющей благополучия пациента с тяжелой хронической патологией и членов его семьи является формирование правосознания в процессе социализации. Особенно это

касается тех случаев, когда заболевание возникло в детстве. Нарушения соматического статуса существенно влияют на взаимоотношения между индивидуумом и обществом, формируя особую социальную ситуацию развития, что может привести и к деформации представлений больного о праве [141], чему также может способствовать низкий уровень удовлетворенности населения РФ качеством медицинской помощи и защитой права на ее получение [65]. Таким образом, создаются предпосылки для появления пациентских организаций, основная цель которых – защита прав пациентов. Сегодня в России действует множество таких ассоциаций, и деятельность пациентского сообщества становится все более заметной в общественно-политической сфере, задачи становятся более масштабными, функции расширяются, а влияние на процесс принятия государственных решений в области здравоохранения начинает возрастать [65]. К одной из наиболее крупных пациентских организаций в РФ можно отнести МБООИ «Союз пациентов и пациентских организаций по редким заболеваниям», однако до последнего времени в него не были включены дети, страдающие ГБ.

В 1979 г. в США была создана первая ассоциация пациентов с ГБ и их родителей – Assotiation for Glycogen Storage Disease (AGSD), которая успешно функционирует и в настоящее время (www.agsdus.org). В 2002 г. в Великобритании появился детский фонд по изучению ГБ I типа (www.curegsd.org), в 2011 г. зарегистрирована Скандинавская ассоциация по ГБ – Scandinavian Assotiation for Glycogen Storage Disease (www.sagds.org). И, наконец, в 2013 г. по инициативе сотрудников ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России была проведена соответствующая работа, в результате чего состоялась регистрация МБООИ «Союз семей пациентов с гликогеновой болезнью», что будет способствовать формированию адекватного правосознания на фоне повышения социализации больных и получению ими всех необходимых медицинских услуг.

Еще одним важным направлением медицины является профилактическая составляющая. С помощью дистанционных форм общения с пациентами удается охватить и тех, кто проживает на отдаленных территориях и не всегда может посетить медицинскую организацию. Необходим информационный электронный ресурс, позволяющий пациентам и членам их семей получить базовые сведения о ГБ и при необходимости оперативно связаться с квалифицированным специалистом [62, 129]. До последнего времени в русскоязычной сети Интернет не было сайта, который бы

курировали медицинские работники, а информация о заболевании была разрозненной и обсуждалась на форумах исключительно родителями. По инициативе сотрудников ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России такой электронный ресурс был создан и продолжает активно работать, благодаря чему удается выявлять новых больных, а также поддерживать связь с пациентами старше 18 лет.

Не менее важную роль в обеспечении пациента квалифицированной медицинской помощью играет профессиональная компетентность медицинского работника, которая в первую очередь включает в себя набор знаний, умений, навыков и способов деятельности (компетенций), связанных с получаемой специальностью, и выражается в высоком профессионализме работника при выполнении им служебных обязанностей. Для любого уровня профессионального образования мотивация на развитие профессионализма является важнейшей целевой установкой и важной компетенцией [25]. По справедливому замечанию Неволиной В.В. (2015), образование как система педагогического обеспечения саморазвития личности участников образовательного процесса представляет собой потенциал для активизации личностного роста будущих специалистов. При этом формирование профессионального саморазвития личности будущего медицинского работника в образовательном процессе ВУЗа будет эффективным, если рассматривать саморазвитие личности как профессионально значимое личностное образование и в образовательном процессе заданы и реализованы указанные педагогические условия и предпосылки [77]. При этом, как, например, показало исследование Белоновской И.Д. с соавт. (2016), для студентов медицинского ВУЗа характерны интегративность знаний о человеке и способах жизнедеятельности и их практическая направленность, высокий уровень профессиональных знаний о способах саморазвития, ориентация на саморазвитие на протяжении всей жизни [11]. В связи с этим, справедливым представляется замечание Воробьева С.В. с соавт. (2012) о том, что для адекватного самообразования, в частности, необходимо создание таких учебно-методических пособий, которые были бы основаны на новых требованиях к различным ступеням образовательной системы [25].

Однако несмотря на то, что изучение ГБ входит в обязательную образовательную программу медицинских ВУЗов, полученных данных для адекватной диагностики и лечения этой болезни в реальной клинической практике явно недостаточно. Кроме того, до настоящего времени в РФ не было опубликовано издания, посвященного

современным аспектам ГБ и рекомендованного для повышения квалификации студентов и медицинских работников. Этим в большой степени и объясняется факт гиподиагностики данной патологии. Нами был ликвидирован этот существенный пробел в медицинской науке путем издания Федеральных клинических рекомендаций по оказанию медицинской помощи детям с ГБ, размещенных в Рубрикаторе клинических рекомендаций Минздрава России, и учебного пособия, одобренного Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию ВУЗов России.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что в мировой медицине ГБ известна уже в течение почти 100 лет, а в РФ – более 70 лет, ситуация с этой патологией характеризуется многими нерешенными вопросами. Кроме того, в нашей стране было выполнено лишь несколько фундаментальных исследований, посвященных ее изучению. По различным оценкам общая частота заболеваемости ГБ в мире составляет 1 случай на 20 000-43 000 живорожденных детей. До настоящего времени численность пациентов с ГБ в РФ не известна, т.к. отсутствует единый регистр таких больных, который бы позволил вести учет заболеваемости, мониторинг состояния пациентов, своевременно корректировать терапию. Созданный нами электронный ресурс (получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ в Роспатенте № 2018615508 от 08.05.2018 г.) позволил внести, систематизировать и проанализировать сведения о предполагаемой численности когорты пациентов с ГБ в РФ, эпидемиологические, анамнестические, клинические, лабораторные, инструментальные, морфологические и молекулярно-генетические данные, а также психологические характеристики пациентов, госпитализировавшихся в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, и их родителей. Так, было выявлено, что наибольшее число детей с ГБ поступало из Центрального и Приволжского федеральных округов, наименьшее из Северо-Западного и Дальневосточного. При этом, общая ориентировочная численность детей с ГБ на территории РФ может составлять 1 : 294117, что отражает очевидный факт гиподиагностики заболевания. Также установлено, что длительная комплексная терапия оказывает положительный эффект на состояние пациентов с ГБ, что проявляется сокращением гепатомегалии, улучшением лабораторных показателей: нормализацией концентраций глюкозы, холестерина, триглицеридов, ГГТ, ЛДГ и значительным снижением содержания АЛТ, АСТ в сыворотке крови.

Несмотря на большой опыт в плане клинической, биохимической, ультразвуковой и морфологической диагностики ГБ у детей, окончательная верификация заболевания и его типов возможна лишь посредством молекулярно-генетического исследования, однако полное секвенирование многочисленных генов по отдельности требует больших временных и материальных затрат. Разработанная нами методика на основе массивного параллельного секвенирования (получен патент № 2621161 от 31.05.2017 г.) позволяет

осуществлять раннее выявление ГБ у детей, что имеет решающее значение для быстрого установления корректного диагноза, своевременного назначения адекватного лечения, профилактики осложнений, а также увеличения продолжительности и КЖ пациентов. Высокий процент выявленных мутаций, не описанных ранее, может свидетельствовать о высокой гетерогенности и слабой изученности генетических причин развития ГБ у жителей, населяющих территорию РФ.

В последние годы активно обсуждается вопрос о наличии митохондриальной дисфункции при различных видах патологии. Поскольку при ГБ хроническая гипогликемия может приводить к тяжелым нарушениям обмена веществ: лактат-ацидозу, гиперлипидемии, гиперурикемии, появилось мнение о наличии дисфункции митохондрий и при ГБ, однако отечественные исследования по этому вопросу отсутствуют. Результаты нашего исследования доказали наличие признаков митохондриальной дисфункции, степень выраженности которых зависит от типа заболевания. Митохондриальная дисфункция наиболее выражена у пациентов с ГБ I типа, что соотносится с тяжестью состояния пациентов ввиду особенностей патогенеза болезни. Активность ферментов лимфоцитов у детей с ГБ коррелирует с основными параметрами оценки тяжести состояния, что позволяет использовать данные показатели в качестве дополнительных диагностических критериев.

До настоящего времени открыт вопрос о патогенетических механизмах повреждения гепатоцитов при данном заболевании. В некоторых научных работах показана определенная роль апоптоза, как основополагающего пути ПГК. Нами было установлено, что при ГБ у детей происходит активация как рецептор-зависимого, так и митохондриального путей апоптоза, что способствует прогрессированию структурных изменений печени; в подтверждение этого были выявлены тесные взаимосвязи биомаркеров фиброзирования между собой, а также с концентрацией каспазы-9 в сыворотке крови. Данный факт свидетельствует о параллельном течении как процессов фиброзирования, так и ПГК (гепатоцитов) у пациентов с ГБ.

Кроме того, нами было показано, что у детей с ГБ активно протекают процессы костного ремоделирования, однако преобладает резорбция, поэтому большинство пациентов имеют отставание костного возраста от паспортного, а почти половина – снижение МПКТ, в связи с чем они находятся в группе риска по развитию остеопороза.

Трудности выполнения биопсии печени у детей с ГБ очевидны, но до сих пор проблема дифференциальной диагностики между типами заболевания остается нерешенной. Нами показано, что общими особенностями гистопатологической картины печени при ГБ является «растительный» вид печеночной ткани, отсутствие признаков воспаления или минимальные их проявления, наличие дегенеративных изменений в гепатоцитах, а также умеренные признаки фиброза. Цирроз чаще встречается при I и III типах ГБ. Дегенеративные изменения гепатоцитов, а также воспалительная активность более выражены при I и VI/IX типах. В динамике возможно как усугубление фибротических изменений, так и отсутствие их прогрессирования. При этом, у детей с ГБ имели место умеренные и тяжелые нарушения функции печени.

Актуальным вопросом является возможность неинвазивной диагностики стадии ФП у детей с ГБ. Результаты нашего исследования продемонстрировали успешное применение различных методик неинвазивного определения стадии фиброза (ТЭП, ASQ) у таких пациентов. Интерес представляют данные визуализации печени и почек, полученные при проведении КТ. Общим КТ-признаком, характерным для всех типов ГБ, являлась выраженная гепатомегалия с преимущественным увеличением ЛД и индекса I сегмента. Особенность картины паренхимы печени при этой патологии – изменение ее рентгеновской плотности в зависимости от типа заболевания. Так, при I типе отмечалось ее снижение либо нормальные показатели, а при III и VI/IX – наоборот, значительное повышение. Нефромегалия и повышение денситометрических показателей паренхимы почек отмечалось только у пациентов с ГБ I типа. Полученные данные могут быть использованы для предварительной дифференциальной диагностики между отдельными типами ГБ.

Регулярная оценка эффективности диетотерапии и биохимических показателей у детей с ГБ необходима для оптимизации лечения и, тем самым, для профилактики осложнений основного заболевания. Редких разовых определений концентрации глюкозы в крови часто бывает недостаточно для адекватной оценки истинного состояния пациента, в связи с чем актуальным для людей, страдающих ГБ, мог бы стать метод определения гликемии с помощью СНМУГ, которая получила широкое применение у больных СД, в то же время ее использование при ГБ отражено лишь в нескольких публикациях.

Полученные нами результаты 72-часового непрерывного мониторинга глюкозы продемонстрировали, что доля гипогликемии у пациентов с ГБ напрямую коррелировала со степенью ее выраженности, а биохимические показатели (АЛТ, АСТ, ЛДГ, лактата, триглицеридов, холестерина) при проведении попарного корреляционного анализа имели однонаправленный рост, что подтверждается особенностями патогенеза заболевания. Рассчитанная по данным СНМГ доля гипогликемии зависела от кратности обращений и приверженности лечению. Значимое повышение доли гипогликемий было зафиксировано в группах первичных и неприверженных лечению пациентов с ГБ.

Тяжелое течение хронических заболеваний, несомненно, приводит к инвалидизации пациентов. Дети с ГБ имеют специфический внешний вид, значительные функциональные нарушения и ограничения жизнедеятельности. С возрастом повышается риск развития осложнений, таких как цирроз, аденомы печени, подагра, остеопороз, воспалительные заболевания кишечника, тяжело протекающие на фоне нейтропении бактериальные инфекции. Все это сказывается на КЖ таких пациентов, как было показано в единичных зарубежных работах. Публикации, посвященные исследованию качества жизни детей с ГБ, в нашей стране отсутствуют. Равно как и нет сведений об особенностях психологического статуса таких больных, отношении детей с ГБ и их родителей к заболеванию. Соответственно, отсутствует модель их психолого-педагогической реабилитации.

Результаты исследования КЖ, полученные нами, свидетельствуют о том, что дети с ГБ оценивают свое КЖ выше, чем их родители по параметрам ФФ, ЭФ, СФ и ОБ, поскольку, вероятно, не чувствуют себя больными. Были установлены разнообразные корреляции показателей КЖ с различными клинико-лабораторными параметрами, что подтверждает информативность и необходимость оценки КЖ у пациентов с ГБ. Несмотря на хроническое течение неизлечимой в настоящее время ГБ, тенденции к ухудшению показателей КЖ ребенка в динамике не отмечается, что связано с определенной эффективностью поддерживающей терапии, направленной на профилактику осложнений.

Также нами показано, что степень специфичности социальных условий среды и социальных ограничений определялась типом ГБ и, как следствие, физическим состоянием ребенка, а также организацией лечебного процесса для его стабилизации. Так, у детей с I и III типами ГБ социальные ограничения оказались более выраженными,

чем у пациентов с VI и IX типами. Специфическая социальная ситуация развития, физические и социально-психологические ограничения стали причиной возникновения различных по степени выраженности отклонений в психологическом развитии детей с ГБ, а также низкого уровня их социальной адаптации.

За рубежом были разработаны клинические рекомендации по ведению пациентов с ГБ I и III типов, однако они не адаптированы для российской популяции больных. Отсутствие современного опубликованного практического руководства для врачей приводит к гиподиагностике болезни в реальной клинической практике и ошибкам в тактике ведения пациентов. Отсутствуют также пособия для родителей детей с ГБ, поэтому родственники больного не имеют возможности выбрать верные стратегии поведения в тяжелой жизненной ситуации. По-прежнему не разработан алгоритм маршрутизации пациентов с ГБ на разных этапах оказания медицинской помощи. В связи с этим нами был разработан план регулярного ежеквартального и годового осмотров, а также алгоритм наблюдения пациентов с ГБ, позволяющие обеспечить преемственность в терапии, наладить схемы лекарственного обеспечения и реабилитации, тем самым, оптимизируя ведение таких больных на разных этапах оказания медицинской помощи. Кроме того, были обозначены направления психолого-педагогической помощи детям с ГБ и их родителям в зависимости от прогноза развития личности больного, а также даны рекомендации участникам междисциплинарной команды (врачам, психологам, педагогам) по поддержанию/повышению приверженности лечению пациентов и членов их семей.

Также впервые в РФ была создана МБООИ «Союз семей пациентов с гликогеновой болезнью», призванная способствовать повышению социализации детей с ГБ и поиску новых методов диагностики и лечения этого заболевания, содействовать реализации конституционных прав пациентов и оказанию им высококвалифицированной медицинской и психолого-педагогической помощи. Разработанные впервые в РФ Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с печеночными формами ГБ, содержащие современную информацию о классификации, патогенезе, клинико-лабораторных, инструментальных и морфологических изменениях, особенностях терапии при различных типах этого заболевания, позволят медицинским работникам различных регионов страны получить

своевременный доступ к самой актуальной информации по принципам ведения пациентов с ГБ.

Опубликованные нами пособия для медицинских работников и родителей детей с ГБ, в которых в доступной форме изложены современные сведения об этом заболевании, основные принципы диетотерапии, медикаментозного лечения, а также психолого-педагогической помощи, будут способствовать повышению осведомленности о ГБ не только практикующих врачей, но и самих пациентов, а также членов их семей. Также впервые в РФ по инициативе Федеральной государственной медицинской организации III уровня был создан сайт, фактически работающий как референс-центр страны по редким болезням, в том числе и ГБ, где пациенты могут не только общаться между собой, но и официально обратиться с вопросом к ведущим врачам-специалистам, что повышает их социализацию, позволяет своевременно получить интересующую информацию о своем состоянии, тем самым, улучшая приверженность лечению.

ВЫВОДЫ

1. По данным созданного регистра установлено, что общая ориентировочная численность детей с гликогеновой болезнью на территории Российской Федерации составила 0,34 : 100 000 или 1 : 294 117 детского населения. Наибольшее количество детей с гликогеновой болезнью, наблюдавшихся с 2006 по 2016 гг. в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, были зарегистрированы в Центральном (30,0%) и Приволжском федеральных округах (22,0%), а наименьшее – в Северо-Западном (6,0%) и Дальневосточном федеральных округах (6,0%). В то же время наибольшие расчетные показатели численности детей с гликогеновой болезнью получены для Дальневосточного федерального округа (0,46 : 100 000 детского населения), Центрального и Уральского федеральных округов (по 0,45 : 100 000), а наименьшие – для Северо-Западного (0,24 : 100 000) и Сибирского федеральных округов – (0,17 : 100 000).

2. Выявлено, что при гликогеновой болезни у детей происходит активация как рецептор-зависимого (sAPO-1/FAS рецептор, sFAS-L, TNF-α), так и митохондриального (цитохром С, аннексин V) путей программируемой гибели клеток, что позволяет рассматривать ее как форму патологии, связанную с усилением апоптоза. При этом, концентрации цитохрома С, sFas-R/APO1, sFAS-L, аннексина V в сыворотке крови были повышены у 100% детей с ГБ, TNF-α – у 92,3%, каспазы-8 – у 71,8%, каспазы-9 – у 34,6% независимо от типа заболевания, что свидетельствует о единых механизмах программируемой клеточной гибели при гликогеновой болезни.

3. Показано, что концентрации гиалуроновой кислоты, матриксных металлопротеиназ-2, -3, -8 и -9, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 у пациентов, страдающих гликогеновой болезнью (независимо от типа заболевания), были достоверно выше, чем у детей контрольной группы (p=0,000 для всех показателей), что свидетельствует об активном течении процессов фиброзирования печени при гликогеновой болезни. Выявленные корреляции между сывороточными концентрациями исследованных маркеров свидетельствуют об их содружественном участии в процессах фиброзирования при гликогеновой болезни у детей. Кроме того, выявленная их взаимосвязь с сывороточной концентрацией каспазы-9 – одного из ключевых биомаркеров апоптоза – может говорить о параллельном течении как

процессов фиброзирования, так и программируемой гибели гепатоцитов у пациентов с гликогеновой болезнью.

4. Выявлено, что концентрация остеокальцина в сыворотке крови была снижена у 42,7% детей в среднем в 1,3 раза, максимально – в 3 раза. У остальных 57,1% его содержание находилось в пределах нормальных значений. Содержание витамина D 25-OH было снижено у 81,6% пациентов, в среднем в 1,8 раз, максимально – в 10 раз. Только у 18,4% детей этот показатель был нормальным. Концентрация β-CrossLaps была повышена у 79,6% детей и достигала в среднем 1,6 норм, максимально – 5,8 норм. Содержание этого маркера было нормальным лишь у 20,4% больных. Концентрация P1NP была повышенной у 100,0% пациентов и в среднем достигала 3,6 норм, максимально – 12 норм. Указанные изменения свидетельствуют об активных процессах костного ремоделирования у детей с гликогеновой болезнью на фоне метаболических нарушений.

5. Среди частых мутаций, характерных для российских детей с гликогеновой болезнью, обнаруженных в ходе исследования, можно выделить миссенс мутацию *c.247C>T,* приводящую к замене аминокислотных остатков *p.Arg83Cys* гена *G6PC,* встретившаяся в 11 (78,6%) аллельных вариантах из 14 возможных. В гене *SLC37A4* частая мутация – это делеция двух нуклеотидов *c.1042_1043del,* приводящая к сдвигу рамки считывания *p.Leu348Valfs*53*, обнаруженная в 11 (39,3%) аллельных вариантах из 28 возможных (из двух родных братьев учтен один). В гене *AGL* удалось выявить 2 мутации, характерные для российских детей с ГБ III типа: нонсенс мутация *c.3980G>A,* приводящая к преждевременной терминации трансляции *p.Trp1327X*, найденная в 10 (25,0%) аллельных вариантах из 40 возможных, и мутация *c.1423+1G>A*, оказывающая влияние на сайт сплайсинга, найденная в 6 (15,8%) аллельных вариантах из 38 возможных (из двух родных братьев учтен один). В гене *PHKA2* чаще всех прочих была обнаружена мутация *c.884G>A, p.R295H*, выявленная у 3 (15,0%) неродственных пациентов из 20 неродственных детей с гликогеновой болезнью IX типа, верифицированной в ходе исследования (из двух родных братьев учтен один). Остальные мутации встречались с частотой, не превышающей 10,0%.

6. На основании применения массивного параллельного секвенирования установлено, что в Российской Федерации самой частой формой гликогеновой болезни у детей является IX тип, выявленный в 35,1% случаев, а самой редкой – IV тип,

верифицированный в 1,4% случаев. У 33 (44,6%) детей из 74 генетически подтвержденных была обнаружена 31 (53,5%) не описанная ранее мутация из 58 патогенных вариантов, выявленных в 8 (40,0%) различных генах из 20 исследованных, что указывает на значительную гетерогенность генетических факторов развития гликогеновой болезни в российской популяции. Установлено, что мутации *c.247C>T* гена *G6PC, c.1042_1043del* гена *SLC37A4, c.3980G>A, c.1423+1G>A* гена *AGL* и *c.884G>A* гена *PHKA2*, являются характерными для российских детей с гликогеновой болезнью.

7. По данным транзиентной эластографии печени выявлено, что у 29,8%, 28,0% и 46,2% детей с муковисцидозом, мукополисахаридозами и гликогеновой болезнью, соответственно, формируются фибротические изменения паренхимы печени различной степени выраженности по шкале METAVIR, при этом в 12,1%, 12,0% и 10,5% случаев, соответственно, имеет место выраженный фиброз или цирроз печени. Ассоциация показателей транзиентной эластографии печени с клинико-лабораторными и инструментальными данными, характеризующими поражение печени, подтверждает информативность этой методики в определении стадийности печеночного фиброза у детей. Пациенты, у которых согласно результатам транзиентной эластографии печени выявлена стадия F0, но в некоторых зонах измерений отмечались повышенные значения, находятся в группе риска по развитию диффузных фибротических изменений печени. По данным специально разработанной балльной шкалы, степень нарушения функции печени выраженно нарушена у 78,1%, умеренно нарушена – у 21,9% детей.

8. Выявлено, что общим КТ-признаком, характерным для всех типов гликогеновой болезни, являлась выраженная гепатомегалия с преимущественным увеличением левой доли и индекса I сегмента. Особенность картины паренхимы печени при этой патологии – изменение ее рентгеновской плотности в зависимости от типа заболевания. Так, при I типе отмечалось ее снижение (40,0%) либо нормальные показатели (53,3%), а при III и VI/IX – напротив, значительное повышение у 100,0% детей (наиболее выраженное при VI/IX типах). У 3,4% детей развивались аденомы печени. Выраженность гепатомегалии у пациентов с болезнью Вильсона была гораздо меньше, чем при гликогеновой болезни, нормальная рентгеновская плотность печени выявлена в 55,6%, а повышенная – лишь в 7,4% случаев; ни у одного ребенка не зафиксирована гиперденсивность коркового вещества почек.

9. При микроскопическом исследовании биоптатов всей выборки детей (*n*=51, 100%), у которых была проведена пункционная биопсия, были обнаружены выраженные дегенеративные изменения печени: паренхима органа напоминала «растительную» ткань, определялись поля увеличенных в размерах гепатоцитов, имевших «штампованный» вид, очень светлую или «оптически пустую» цитоплазму, четко контурированную мембрану и смещенное на периферию клетки ядро. У 20 (39,2%) детей в гепатоцитах, располагавшихся в перипортальных зонах, а также вблизи фиброзных септ, выявлялись увеличенные в размерах за счет гликогеновой вакуолизации ядра. У 37 (72,6%) детей в цитоплазме гепатоцитов с различной степенью выраженности присутствовали мелко- или крупнокапельная жировая, белковая и гидропическая дистрофия вплоть до «баллонной», с некробиозом и некрозом групп клеток. Признаки воспаления в печени отсутствовали у 33 (64,7%) и были выражены минимально у 9 (17,7%) детей, у 7 (13,7%) больных обнаружены явления перигепатита; высокая степень гистологической активности зафиксирована только у 1 (2,0%) ребенка с ГБ. Портальный и перипортальный фиброз имел место у всей выборки детей (*n*=51, 100%), порто-портальные соединительнотканные септы – у 28 (54,9%), порто-центральные септы – у 3 (5,9%) пациентов. Цирроз обнаружен у 10 (19,6%) пациентов; у всей выборки детей (*n*=51, 100%) при проведении ШИК-реакции в цитоплазме гепатоцитов установлено неравномерное глыбчатое распределение гликогена, который вымывался в контроле амилазой у 50 (98,0%) детей и был резистентен к амилазе только у 1 (2,0%) ребенка с IV типом заболевания.

10. Установлено, что измерение гликемии натощак малоинформативно по сравнению с 72-часовым непрерывным мониторингом глюкозы (позволяет выявить гипогликемию лишь в 26,1% случаев против 82,6%). Гипогликемия чаще имела место у пациентов с гликогеновой болезнью Ia/Ib (72,2%) и III (100%) типов, чем с VI/IX (66,7%). У детей, неприверженных лечению, доля гипогликемии, а также ее выраженность были значимо выше (*p*=0,044 и *p*=0,020, соответственно), чем у пациентов, приверженных рекомендациям врача. Доля гипогликемии была достоверно больше у первичных больных с неустановленным диагнозом, по сравнению с пациентами с верифицированной гликогеновой болезнью, регулярно наблюдавшимися в стационаре (*p*=0,045).

11. По данным количественного цитохимического анализа активностей внутриклеточных дегидрогеназ лимфоцитов выявлено, что у детей с печеночными формами гликогеновой болезни имеют место признаки митохондриальной дисфункции, степень которой зависит от типа заболевания. Митохондриальная дисфункция наиболее выражена у пациентов с I типом гликогеновой болезни, что соотносится с тяжестью состояния пациентов ввиду особенностей патогенеза. Активность ферментов лимфоцитов у детей с гликогеновой болезнью коррелирует с основными параметрами оценки тяжести состояния, что позволяет использовать данные показатели в качестве дополнительных диагностических критериев.

12. Доказано, что у детей с гликогеновой болезнью на протяжении 7 госпитализаций (0-12-18-24-30-36 мес) на фоне терапии отмечалась положительная динамика по следующим показателям: нижняя граница печени по данным перкуссии (p=0,000), гликемия натощак (p=0,000), сывороточные концентрации АЛТ (p=0,000), АСТ (p=0,000), ГГТ (p=0,000), холестерина (p=0,020), триглицеридов (p=0,012), ЛДГ (p=0,002).

13. Установлено, что у детей с гликогеновой болезнью, согласно результатам тестирования, имеет место выраженное снижение качества жизни по сравнению со здоровыми как по ответам самих пациентов, так и по ответам родителей. При оценке качества жизни выявлено расхождение ответов детей с гликогеновой болезнью и их родителей – последние достоверно ниже оценивают качество жизни детей по показателям «Физическое функционирование», «Эмоциональное функционирование», «Социальное функционирование» и «Общий балл», чем сами дети (p=0,048, p=0,017, p=0,041, p=0,017, соответственно). Однако балл по шкале «Эмоциональное функционирование» у детей с гликогеновой болезнью достоверно выше (p=0,029), чем при фенилкетонурии, а показатель «Социальное функционирование» существенно выше (p=0,021), чем при мукополисахаридозах.

14. Установлено, что тип гликогеновой болезни, характер ее течения, своевременность начала и точность соблюдения схемы лечения являются медико-социальными факторами, определяющими физическое и психологическое состояние детей. Сложная и трудоемкая схема лечения деформирует социальную ситуацию развития, делая ее специфичной, в связи с чем не удовлетворяются в полной мере существующие у детей возрастные и психологические потребности, а это обусловливает

неблагоприятный прогноз психического развития и социальной адаптации. В зависимости от сочетания таких медико-социальных факторов, как метаболическая компенсация и степень соответствия социальных условий среды физическим и психологическим потребностям ребенка, определяется прогноз психического развития и социальной адаптации детей с гликогеновой болезнью: 16,2% имеют благоприятный прогноз, 59,5% – риск неблагоприятного прогноза и 24,3% – неблагоприятный.

15. Показано, что социально управляемыми факторами, позволяющими достичь оптимальных социальных условий развития детей с гликогеновой болезнью и сделать прогноз психического и социального развития более благоприятным, являются высокая приверженность родителей лечению и соответствующая потребностям детской личности система воспитания в семье. Уменьшение степени деформации или специфичности социальной ситуации развития возможно путем своевременного определения приверженности родителей лечению и системы воспитания больного ребенка в семье, выявления характера, структуры и степени тяжести его психологических проблем для разработки и реализации содержания психолого-педагогической помощи.

16. Разработанный план регулярных (ежеквартальных и годовых) осмотров и алгоритм наблюдения пациентов с гликогеновой болезнью позволяют обеспечить преемственность в терапии, наладить схемы лекарственного обеспечения и реабилитации, гарантировать контроль над финансовыми затратами на лечение и, тем самым, оптимизировать и повысить качество ведения таких больных на разных этапах оказания медицинской помощи. Психолого-педагогическая помощь детям с гликогеновой болезнью и их родителям должна учитывать прогноз развития личности больного и осуществляться силами междисциплинарной команды (врачами, психологами, педагогами).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанная электронная система учета пациентов (регистр) рекомендуется к использованию в педиатрической практике, так как является информативным инструментом, позволяющим анализировать социальные, эпидемиологические, анамнестические, клинические, лабораторные характеристики детей с гликогеновой болезнью, выявлять особенности заболевания на системном, органном и тканевом уровнях, а также оценивать эффективность длительной терапии.

2. Использование разработанного алгоритма ведения детей с печеночными формами гликогеновой болезни рекомендуется для определения оптимальной последовательности и кратности контрольных обследований пациентов на разных этапах оказания медицинской помощи и повышения ее качества.

3. Всем пациентам с гликогеновой болезнью показано проведение массивного параллельного секвенирования для верификации типа патологии, что определяет тактику ведения больного и прогноз течения заболевания.

4. Транзиентная эластография и количественная ультразвуковая оценка структуры печени с применением функции Acoustic Structure Quantification рекомендуются в качестве доступных неинвазивных высокоинформативных и хорошо воспроизводимых методик определения выраженности фибротических изменений печени у пациентов с гликогеновой болезнью.

5. Непрерывный 72-часовой мониторинг глюкозы в интерстициальной жидкости рекомендуется применять у пациентов с гликогеновой болезнью как малоинвазивный и информативный метод определения гликемического профиля, позволяющий выявлять скрытые эпизоды гипогликемии и своевременно корректировать проводимую диетотерапию с применением сырого кукурузного крахмала.

6. Пациентам с гликогеновой болезнью необходимо исследование качества жизни как при первичной госпитализации, так и при динамическом наблюдении с целью оценки эффективности медицинского вмешательства.

7. Пациентам с гликогеновой болезнью необходимо оказание психолого-педагогической помощи, объем которой должен определяться персонифицированно, в зависимости от индивидуальных психологических возможностей пациента.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ASQ – Acoustic Structure Quantification

BE – буферные основания

CHOP – C/EBP гомологичный белок

ESGSD I – European Study on Glycogen Storage Disease Type I

EURORDIS – European Organisation of Rare Diseases

GSD – Glycogen Storage Disease

HCO3- – ион бикарбоната

HGMD – Human Gene Mutation Database

HNF1A – гепатоцитарный ядерный фактор

IAP – Inhibitor of Apoptosis Protein

IL6ST – интерлейкин-6 сигнального трансдуцера

JNK – C-Jun N-концевая киназа

Me – медиана

MELD – Model of End-Stage Liver Disease

NCBI – National Center for Biotechnology Information

NO – оксид азота

NORD – National Organisation for Rare Disorders

OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man

P1NP – N-терминальный пропептид проколлагена 1 типа

PELD – Pediatric End-Stage Liver Disease

Pi – неорганический фосфат

PI3K – фосфоинозитол-3-киназа

PIVKA-II – белок, индучированный отсутствием витамина К

sAPO-1/FAS рецептор – растворимый FAS-рецептор

sFAS-L – растворимый FAS-лиганд

Smac/DIABLO – вторичный митохондриальный активатор каспаз

TNF-α – фактор некроза опухолей-α

vWF – фактор Виллебранда

WMHM20 – необработанный модифицированный кукурузный крахмал

αSMA – гладкомышечный актин

β-CrossLaps – С-терминальный телопептид сыворотки

АД – артериальное давление

АДФ – аденозиндифосфат

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АМФ – аденозинмонофосфат

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АТФ – аденозинтрифосфат

БВ – болезнь Вильсона

В-Лф – В-лимфоцит

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВРВП – варикозное расширение вен пищевода

ГБ – гликогеновая болезнь

ГБОУ ВПО – Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования

ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза

ГИС – гистологический индекс склероза

ГК – гиалуроновая кислота

Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ГФДГ – глицерол-3-фосфатдегидрогеназа

ГЦА – гепатоцеллюлярная аденома

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДЭРА – двуэнергетическая абсорбциометрия

ИГА – индекс гистологической активности

ИКР – интерквартильный размах

ИП – индекс плотности

ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1

К2ЭДТА – этилендиаминтетраацетат

КЖ – качество жизни

кПа – килопаскаль

КТ – компьютерная томография

К-У – критерий Краскела-Уоллиса

КФК – креатинфосфокиназа

ЛД – левая доля

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

МАРК – митоген-активируемые протеинкиназы

МБООИ – Межрегиональная благотворительная общественная организация инвалидов

МВ – муковисцидоз

МКФ – международная классификация функционирования

ММП – матриксная металлопротеиназа

МНО – Международное Нормализованное Отношение

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

МПС – мукополисахаридоз

МРТ – магниторезонансная томография

М-У – критерий Манна-Уитни

МЭС – медико-экономический стандарт

НАДН – никотинамидадениндинуклеотид

НАДН-Д – никотинамидаденин-Н-дегидрогеназа

НИИ – научно-исследовательский институт

ОБ – общий балл

ОГК – окружность грудной клетки

ОРИ – острая респираторная инфекция

ОТП – ортотопическая трансплантация печени

ПБП – пункционная биопсия печени

ПГК – программируемая гибель клеток

ПД – правая доля

ПЗР – передне-задний размер

ПСИ – печеночно-селезеночный индекс

ПТИ – протромбиновый индекс

РНК – рибонуклеиновая кислота

РФ – Российская Федерация

РФП – радиофармакологический препарат

СД – сахарный диабет

СДГ – сукцинатдегидрогеназа

СКК – сырой кукурузный крахмал

СНГ – Содружество Независимых Государств

СНМГ – суточный непрерывный мониторинг глюкозы

СНМУГ – система непрерывного мониторинга уровня гликемии

СНП – секвенирование нового поколения

СНФП – степень нарушения функции печени

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СПИПОРЗ – Союз пациентов и пациентских организаций по редким заболеваниям

СФ – социальное функционирование

США – Соединенные Штаты Америки

ТИМП – тканевой ингибитор матриксных протеиназ

Т-Лф – Т-лимфоцит

ТЭП – транзиентная эластография печени

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России – Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФДС – функционирование в детском саду

ФЗТ – ферментозаместительная терапия

ФКУ – фенилкетонурия

ФП – фиброз печени

ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз

ФФ – физическое функционирование

ФШ – функционирование в школе

ЦНС – центральная нервная система

ЦП – цирроз печени

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШИК – Шифф-йодная кислота

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭВМ – электронно-вычислительная машина

ЭКГ – электрокардиография

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

ЭНМГ – электронейромиография

ЭПР – эндоплазматический ретикулум

ЭФ – эмоциональное функционирование

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александровский Ю.А. Психические расстройства в общемедицинской практике и их лечение. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004; 240 с.
2. Андреев Д.А., Башлакова Е.Е., Хачанова Н.В., Давыдовская М.В. Регистры больных муковисцидозом: отечественный и зарубежный опыт. Педиатрическая фармакология. 2017; 14(2): 115-126.
3. Андрианова Е.Н., Рывкин А.И., Бусова О.А., Карпук Н.Л. Взаимосвязь гемодинамического профиля и функционального состояния сосудистого эндотелия у подростков с высоким нормальным артериальным давлением. Педиатрия. 2008; 87(2): 15-18.
4. Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональных систем. М.: Психология, 1980; 216 с.
5. Ашерова И.К., Капранов Н.И. Регистр как средство улучшения качества медицинской помощи больным муковисцидозом. Педиатрическая фармакология. 2012; 9(3): 96-100.
6. Бабак О.Я., Ярмыш Н.В., Панченко Г.Ю. Механизмы гепатопротекторного и токсического влияния азота оксида. Сучасна гастроентерологія. 2006; 31(5): 76-84.
7. Бадалян Л.О., Таболин В.А., Вельтищев Ю.Е. Наследственные болезни у детей. М., 1971; 367 с.
8. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В. Изучение качества жизни в педиатрии. Серия «Социальная педиатрия». Вып. 10. 2010; 272 с.
9. Баранов А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации. Педиатрия. 2012; 91(3): 9-14.
10. Безбородкина Н.Н., Оковитый С.В., Кудрявцева М.В., Кирик О.В., Зарубина И.В., Кудрявцев Б.Н. Морфометрия митохондриального аппарата гепатоцитов нормальной и цирротически измененной печени крыс. Цитология. 2008; 50(3): 228-236.
11. Белоновская И.Д., Баранов В.В., Неволина В.В. Саморазвитие личности студентов в медицинском образвоании: факторный анализ и сравнительная диагностика. Дискуссия. 2016; 4(67): 134-141.
12. Белушкина Н.Н., Хомякова Т.Н., Хомяков Ю.Н. Заболевания, связанные с нарушением регуляции программированной клеточной гибели. Молекулярная медицина. 2012; 2: 3-10.
13. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. М.: Медицина, 2012; 704 с.
14. Биопсия печени. Учебно-методическое пособие. Под ред. проф. И.В. Маева. М.: ГОУ ВУНМЦ, 2002; 28 с.
15. Биохимия: Учебник. Под ред. Е.С. Северина. 2 изд., испр. М: ГЭОТАР-МЕД, 2004; 784 с.
16. Блохин Д.Ю. Программированная гибель клеток: путь от индукции до исполнения. Патогенез. 2003; 2: 25-33.
17. Болезни накопления гликогена (клиника, диагностика, лечение). Под ред. проф. А.И. Волкова, проф. Е.И. Шабуниной. Н.Новгород, 2008; 96 с.
18. Болезни перегрузки железом (гемохроматозы). Под ред. А.Г. Румянцева, Ю.Н. Токарева. М.: ИД Медпрактика-М, 2004; 328 с.
19. Варначева, Л.Н., Шабунина Е.И., Волков А.И., Лаврова А.Е., Сазанова Н.Е., Назарова Е.В., Галова Е.А., Потехин П.П., Хохлова Н.М., Коркоташвили Л.В., Плетнева Н.Б., Спиридонова Н.В. Алгоритм диагностики и лечения гликогенозов печени у детей разных возрастных групп: медицинская технология. Нижний Новгород, 2010; 27 с.
20. Вассерман Л.И., Щелкова О.Ю. Медицинская психодиагностика: Теория, практика, обучение. СПб.-М.: Академия, 2003; 736 с.
21. Вассерман Л.И., Абабков В.А., Трифонова Е.А. Совладание со стрессом: теория и психодиагностика: учебно-методическое пособие. СПб.: Речь, 2010; 192 с.

22. Венгер А.Л. Психологические рисуночные тесты: Иллюстрированное руководство. М.: Владос-пресс, 2003; 160 с.
23. Волынец Г.В., Евлюхина Н.Н., Потапов А.С., Хавкин А.И., Филин А.В., Сурков А.Н., Пахомовская Н.Л., Скворцова Т.А. Определение степени нарушения функции печени у детей с позиций Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 7(119): 31-37.
24. Волынец Г.В., Потапов А.С., Полякова С.И., Александров А.Е., Сенякович В.М., Сурков А.Н., Четкина Т.С., Евлюхина Н.Н., Скворцова Т.А. Определение степени нарушения функции печени у детей. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12(4): 47-51.
25. Воробьев С.В., Платонов М.М., Самосадная И.Л. Проблемы повышения квалификации кадров в системе здравоохранения. Среднее профессиональное образование. 2015; 6: 7-10.
26. Выготский Л.С. Педагогическая психология. М.: Педагогика-пресс, 1999; 536 с.
27. Готье С.В., Цирульникова О.М., Мнацаканян Д.С., Ильинский И.М, Можейко Н.П. Трансплантация печени у детей с болезнями накопления гликогена: оценка риска и необходимость ее проведения. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2013; 15(1): 67-74.
28. Гурылева М.Э., Карданова Л.Д. Проблема качества жизни в медицине. Нальчик: Эль-Фа, 2007; 96 с.
29. Дворяковская Г.М., Ивлева С.А., Дворяковский И.В., Потапов А.С., Четкина Т.С., Смирнов И.Е. Возможности ультразвуковой диагностики в оценке выраженности фиброза у детей с хроническими гепатитами. Российский педиатрический журнал. 2013; 2: 31-38.
30. Дворяковская Г.М., Уварова Е.В., Дворяковский И.В., Чистова Л.В., Чибисов И.В., Егорова М.В. Роль ультразвуковой диагностики при обследовании детей с печеночной формой гликогенозов. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2002; 4: 53-59.
31. Дворяковская Г.М., Ивлева С.А., Дворяковский И.В., Потапов А.С., Четкина Т.С., Смирнов И.Е. Ультразвуковая методика количественной оценки структуры паренхимы печени у здоровых детей. Российский педиатрический журнал. 2013; 1: 31-37.
32. Дворяковский И.В., Сугак А.Б., Дворяковская Г.М., Скутина Л.Е., Горбунова М.О., Ларина К.А. Размеры и структура селезенки у здоровых детей по данным ультразвукового исследования. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2007; 1: 19-29.
33. Дедов И.И., Суркова Е.В., Майоров А.Ю., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Терапевтическое обучение больных сахарным диабетом. М.: Издательство «Реафарм», 2004; 200 с.
34. Делягин В.М. Клиническая трактовка результатов ультразвуковых исследований печени. SonoAce Ultrasound. 2010; 20: 67-77.
35. Детская гепатология. Под ред. Б.С. Каганова. М.: Издательство «Династия», 2009; 576 с.
36. Древаль А.В., Древаль О.А., Старостина Е.Г. Непрерывное мониторирование гликемии в клинической практике и новые методы анализа его результатов. Проблемы эндокринологии. 2013; 4: 41-49.
37. Дудина К., Знойко О., Шутько С., Козина А., Ющук Н. Сравнительный анализ инвазивной и неинвазивной диагностики фиброза печени у больных ХГВ. Врач. 2011; 10: 57-59.
38. Дэвис Х. Как помочь семье, в которой серьезно болен ребенок: Взгляд психолога. Пер. с англ. О.Н. Хрущовой. М.: Этерна, 2011; 224 с.
39. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Часть 2. Основы патохимии. (Учебник пособие для студентов медицинских ВУЗов). СПб.: ЭЛБИ, 2000; 688 с.

40. Залесский В.Н., Жайворонок М.Н., Дынник О.Б. Спиральная компьютерная томография диффузных поражений печеночной ткани: цирроз печени. Український медичний часопис. 2006; 2(52): 50-55.
41. Захаров И.С., Колпинский Г.И., Шкарабуров А.С., Попова О.П. Количественная компьютерная томография и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия в диагностике постменопаузального остеопороза. Диагностическая и интервенционная радиология. 2015; 9(2): 19-22.
42. Иваников И.О., Сюткин В.Е. Общая гепатология. М.: Медпрактика-М, 2003; 160 с.
43. Измайлова Т.Д., Климова С.В., Кузнецова Л.В., Цимбалова Е.Г., Семенова Г.Ф., Петричук С.В., Потапов А.С. Активность митохондриальных дегидрогеназ лимфоцитов периферической крови у детей с болезнью Крона. Российский педиатрический журнал. 2010. 6: 14-19.
44. Исаев Д.Н. Психосоматические расстройства у детей: Руководство для врачей. СПб.: Питер, 2000; 500 с.
45. Капранов Н.И., Чучалин А.Г. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2013 год. М.: ИД «Медпрактика-М», 2015; 64 с.
46. Капустина, Е.Ю., Писарева И.В., Балаболкин И.И., Петричук С.В., Шищенко В.М. Функциональная активность митохондрий лимфоцитов у детей с аллергическими заболеваниями. Вопросы современной педиатрии. 2004; 3 (прил. N 3): 183.
47. Карабанова О.А. Психология семейных отношений и основы семейного консультирования: учеб. пособие. М.: Гардарики, 2004; 320 с.
48. Карагулян Н.А. Особенности поражения глаз у детей с хроническими болезнями печени: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.09. М., 2006; 27 с.
49. Кармазановский Г.Г., Вилявин М.Ю., Никитаев Н.С. Компьютерная томография печени и желчных путей. М: Паганель-Бук, 1997; 358 с.
50. Кармазановский Г.Г. Спиральная компьютерная томография: болюсное контрастное усиление. М.: Издательский дом Видар-М, 2005; 376 с.
51. Киселева И.В. Изменение маркеров метаболизма костной ткани в сыворотке крови у больных остеопорозом. Современные проблемы науки и образования. 2014; 3: 552.
52. Клиническая диетология детского возраста: Руководство для врача. Под ред. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008; 608 с.
53. Кольман Я., Рём К.-Г. Наглядная биохимия. М.: «Мир», 2000; 469 с.
54. Кондрахина И.И., Сурков А.Н., Намазова-Баранова Л.С., Батырова А.С., Сновская М.А., Кожевникова О.В., Потапов А.С. Опыт использования системы непрерывного мониторинга содержания глюкозы у детей с гликогеновой болезнью. Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60(1): С. 4-11.
55. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. М.: РОО «Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат», 2005; 364 с.
56. Курбатова О.В., Измайлова Т.Д., Сурков А.Н., Намазова-Баранова Л.С., Полякова С.И., Мирошкина Л.В., Семенова Г.Ф., Самохина И.В., Капустина Е.Ю., Духова З.Н., Потапов А.С., Петричук С.В. Митохондриальная дисфункция у детей с печеночными формами гликогеновой болезни. Вестник Российской академии медицинских наук. 2014; 7-8:. 78-84.
57. Лазуренко С.Б. Психическое развитие детей с нарушениями здоровья в раннем возрасте. М.: ЛОГОМАГ, 2014; 266 с.
58. Лазуренко С.Б., Мазурова Н.В., Кузенкова Л.М., Геворкян А.К., Вашакмадзе Н.Д. Теоретическое и эмпирическое обоснование паллиативной помощи в педиатрии. Педиатрическая фармакология. 2013; 10(2): 101-106.
59. Лобзин, В.С., Сайкова Л.А., Шиман А.Г. Нервно-мышечные болезни. СПб.: Гиппократ, 1998; 224 с.

60. Ломакина О.Л. Общероссийский регистр пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом – эффективный инструмент мониторинга заболевания и медицинской помощи: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.08. М., 2017; 24 с.
61. Лукьянова Л.Д., Кирова Ю.И., Сукоян Г.В. Новое о сигнальных механизмах адаптации к гипоксии и их роли в системной регуляции. Патогенез. 2011; 9(3): 4-14.
62. Лямина Н.П., Котельникова Е.В. Пациент-ориентированная модель организации реабилитационной помощи на основе интернет-технологий. Вестник восстановительной медицины. 2017; 1(77): 96-102.
63. Мазурова Н.В. Модель психологической помощи родителям длительно болеющих детей. Российский педиатрический журнал. 2014; 1: 35-40.
64. Мазурова Н.В., Сурков А.Н. Особенности отношения к процессу лечения детей с печеночной формой гликогеновой болезни и их родителей. Вопросы диагностики в педиатрии. 2012; 4(1): 47-52.
65. Масюк С.В. Деятельность пациентских организаций в системе здравоохранения Российской Федерации. Вестник Университета (Государственный Университет управления). 2015; 6: 44-49.
66. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. ВОЗ: Женева, 2001; 342 с.
67. Межрегиональная благотворительная общественная организация инвалидов «Союз пациентов и пациентских организаций по редким заболеваниям» [Электронный ресурс]. Режим доступа: www.spiporz.ru. Дата обращения: 15.02.2018.
68. Меликян Э., Мухин К., Никифорова Н. Качество жизни детей с эпилепсией по данным опросника PedsQL. Врач. 2011; 7: 59-62.
69. Миськова Е.В. Сообщество пациентов в современной России: телесность и идентичность. Этнографическое обозрение. 2015; 6: 101-115.
70. Мишина Е.Е., Майоров А.Ю., Богомолов П.О., Мациевич М.В., Кокина К.Ю., Боголюбова А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинорезистентности? Сахарный диабет. 2017; 20(5): 335-342.
71. Морозов С.В., Труфанова Ю.М., Исаков В.А., Каганов Б.С. Клиническое использование эластографии печени для диагностики выраженности фиброза у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени. Вестник РГМУ. 2010; 2: 6-11.
72. Морозов С.В., Труфанова Ю.М., Павлова Т.В., Исаков В.А., Каганов Б.С. Применение эластографии для определения выраженности фиброза печени: результаты регистрационного исследования в России. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008; 2: 2-14.
73. Мохарт Т.В., Махлина Е.С., Машкова М.А. Возможности использования системы длительного мониторинга глюкозы при сахарном диабете 1-го типа. Международный эндокринологический журнал. 2012; 1(41): 43-48.
74. Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Добрынина Е.А., Алексеева А.А., Белевский А.С., Ильина Н.И., Княжеская Н.П., Курбачева О.М., Осипова Г.Л. Пилотный проект «Общероссийский регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой». Первые результаты в детской группе пациентов (наблюдательная программа г. Москвы). Педиатрическая фармакология. 2017; 14(2): 80-86.
75. Нарциссов Р.П., Шищенко В.М., Петричук С.В., Духова З.Н., Семенова Г.Ф. Здоровье, болезнь и лекарство (цитохимическая экспертиза с помощью анализатора изображений). М., 1999; 25 с.
76. Наумова В.И. О гликогенной болезни у детей. Вопросы охраны материнства и детства. 1965; 6: 75-78.
77. Неволина В.В. Профессиональное саморазвитие личности студента медицинского ВУЗа: мотивационно-ценностный аспект. Дискуссия. 2015; 7(59): 132-137.

78. Нечаева Н.Л. Клиническое значение эндотелиальных факторов и мутаций в генах свертывающей системы крови в восстановительном периоде ишемического инсульта у детей: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.08. М., 2013; 26 с.
79. Николаева В.В. Влияние хронической болезни на психику. М.: Изд-во Московского гос. ун-та, 1987; 168 с.
80. Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в педиатрии. М.: Издание Российской академии естественных наук, 2008; 104 с.
81. Новик А.А., Денисов Н.Л., Ионова Т.И., Киштович А.В., Шуваев В.А. Качество жизни больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Материалы конференции «Исследование качества жизни в медицине». СПб, 2000; 97-98.
82. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб.: Нева, М.: ОЛМА-ПРЕСС, 2002; 321 с.
83. Новиков В.Е., Скрипникова И.А., Мурашко Л.М., Абирова Э.С. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия в клинических исследованиях и реальной клинической практике. Вопросы воспроизводимости и качества. Остеопороз и остеопатии. 2014; 1: 39-42.
84. Новикова И.А., Мулькова Н.Н., Сидоров П.И., Соловьев А.Г. Внутренняя картина болезни при сахарном диабете I типа и ее зависимость от психологических особенностей больных. Проблемы эндокринологии. 2006; 3: 3-7.
85. Носкова В.А., Колбасина Е.В., Поздеева Т.В. Качество жизни детей больных сахарным диабетом. Медицинский альманах. 2010; 3: 93-96.
86. Общее руководство по радиологии: в 2 т.: Перевод. Ред. Х. Петтерссон; Гл. ред. рус. изд. Л.С. Розенштраух; Ин-т NICER. СПб.: NICER, 1995; Т. 2; 669-1330 с.
87. Орехов К.В., Логинова З.Т., Авдеева Р.А., Степанова С.М., Петрова Г.В., Манчук В.Т., Неязов В.А., Старых Э.Ф. Гликогенозы (обзор литературы). Вопросы охраны материнства и детства. 1970; 5: 64-68.
88. Ортопедический грудопоясничный корсет: пат. 2205616 Рос. Федерация: МПК[7] A61F5/02; автор: Паршиков М.В.; заявитель и патентообладатель Паршиков М.В. № 20011255003; заявл. 19.09.01, опубл. 10.06.03;
89. Ортопедический корсет: пат. 2201725 Рос. Федерация: МПК[7] A61F5/02; авторы: Петракова Р.К., Логинова Л.В.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное предприятие «Московский протезно-реабилитационный центр «Здоровье». № 2001124743/14; заявл. 11.09.01, опубл. 10.04.03.
90. Ортопедический корсет: пат. 2268224 Рос. Федерация: МПК A 61F5/02; авторы: Василевич М.В., Гольдберг Я.Б., Надулич К.А.; заявитель и патентообладатель Василевич М.В., Гольдберг Я.Б., Надулич К.А. № 2004132519/14; заявл. 01.11.04, опубл. 20.01.06, Бюл. № 02.
91. Панкратова Ю.В., Пржиялковская Е.Г., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Фермент сукцинатдегидрогеназа (SDH) и его роль при наследственных аденомах гипофиза. Ожирение и метаболизм. 2013; 4: 10-15.
92. Перегудов И.В., Борсуков А.В., Степанова Н.С., Ковалькова В.В. Ультразвуковая эластография при стеатогепатите различной этиологии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009; 19 (5, прил. 34): 100.
93. Петричук, С.В., Шищенко В.М., Духова З.Н., Измайлова Т.Д., Писарева И.В., Поляков С.Д., Корнеева И.Т. Диагностические и прогностические возможности клинической цитохимии. Москва, 2005; 75 с.
94. Писарева И.В., Карасева О.В., Рошаль Л.М., Петричук С.В., Шищенко В.М., Письменский В.Ф. Цитохимическая оценка течения раннего послеоперационного периода при аппендикулярном перитоните у детей. Вопросы современной педиатрии. 2007; 3: 28-31.
95. Подсеваткин В.Г., Токарева Н.Г. Клинико-психопатологическая и психологическая оценка качества жизни больных эпилепсией: методическое пособие. Саранск, 2000; 24 с.

96. Полевицкая Н.К. Гликогенная болезнь. Вопросы педиатрии и охраны материнства и детства. 1946; 14(3): 60-63.
97. Попович Ю.Г., Чибисов И.В., Потапова-Виноградова И.Н., Чистова Л.В. Клинико-биохимические и морфологические особенности печеночной формы гликогенозов у детей. Педиатрия. 1988; 1: 35-39.
98. Практикум по возрастной психологии. Под ред. Л.А. Головей, Е.Ф. Рыбалко. СПб: Речь, 2006; 688 с.
99. Прашнова М.К., Райхельсон К.Л., Борисов А.А., Марченко Н.В., Барановский А.Ю. Костный метаболизм, минеральная плотность костной ткани и абсолютный риск костных переломов при аутоиммунных заболеваниях печени. Доктор.Ру. 2015; 2-1(103): 29-33.
100. Прокоп М., Галански М. Спиральная и многослойная компьютерная томография: Учебн. пособие: в 2 т.; пер. с англ.; под ред. А.В. Зубарева, Ш.Ш. Шотемора. М.: МЕДпресс-информ. Т. 2; 2007; 712 с.
101. Профилактическая педиатрия: руководство для врачей. Под ред. А.А. Баранова. М., 2012; 691 с.
102. Психология развития: словарь. Под. ред. А.Л. Венгера. М.: Per Se; СПб.: Речь, 2005; 175 с.
103. Рожков М.И. Методика для изучения социализированности личности учащегося. Гл. в кн.: Воспитательный процесс: изучение эффективности: Методические рекомендации. Под ред. Е.Н. Степановой. М.: ТЦ «Сфера», 2001; 64- 66.
104. Розенберг В.Д. Болезнь Гирке. Вопросы охраны материнства и детства. 1978; 1: 85-86.
105. Розенфельд Е.Л., Попова И.А. Врожденные нарушения обмена гликогена. М.: Медицина, 1989; 239 с.
106. Румянцев В.Г., Ачкасов С.И., Михайлова Т.Л., Кольченко И.И., Дементьева О.П. Качество жизни больных с синдромом раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002;12(6): 70-75.
107. Садыкова Д.И., Сергеева Е.В., Афлятумова Г.Н. Вазоактивные медиаторы эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии у детей и подростков. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015; 5: 193-197.
108. Сахарный диабет и его осложнения: книга для детей. Под ред. акад. РАН и РАМН И.И. Дедова. М.: Институт проблем управления здравоохранением, 2009; 100 с.
109. Свиридова Т.В., Лазуренко С.Б., Венгер А.Л., Комарова Е.В., Потапов А.С., Буслаева А.С. Исследование психологических особенностей детей и подростков с заболеваниями органов пищеварения. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015; 70(5): 519-524.
110. Сиротство в России: Проблемы и пути их решения [Электронный ресурс]. М., 2011; 107 с. Режим доступа: http://sirotinka.ru/download/sirotstvo_v_rossii.pdf. Дата обращения: 29.09.2018.
111. Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Шатилова Н.Н., Кузенкова Л.М. Апоптоз при рассеянном склерозе у детей. Российский педиатрический журнал. 2013; 2: 4-10.
112. Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Комарова О.В. Биомаркеры формирования нефросклероза при хронической болезни почек у детей. Российский педиатрический журнал. 2014; 17(6): 10-15.
113. Смирнов И.Е., Ровенская Ю.В., Зайниддинова Р.С., Кучеренко А.Г. Динамика факторов апоптоза при перинатальных поражениях центральной нервной системы у детей первого года жизни. Российский педиатрический журнал. 2011; 6: 4-8.
114. Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Поляков С.Д., Сорокина Т.Е., Бершова Т.В., Баканов М.И. Медиаторы эндотелиальной дисфункции при физическом перенапряжении миокарда у юных спортсменов. Российский педиатрический журнал. 2015; 18(5): 21-25.

115. Смирнов И.Е., Нечаева Н.Л., Кучеренко А.Г., Кузенкова Л.М. Факторы риска и маркеры эндотелиальной дисфункции у детей, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. Российский педиатрический журнал. 2014; 17(1): 9-14.
116. Справочник по гепатологии. Под ред. Н.А. Мухина; ред.-сост. Д.Т. Абдурахманов. М.: Литтерра, 2009; 416 с.
117. Статистический бюллетень «Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2016 года». Федеральная служба государственной статистики (Росстат), 2016 [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.gks.ru/bgd/regl/B16_111/Main.htm. Дата обращения: 23.03.2018.
118. Студеникин В.М., Звонкова Н.Г., Кузенкова Л.М., Боровик Т.Э., Бушуева Т.В., Шелковский В.И., Турсунхужаева С.Ш., Пак Л.А. Гликогенозы и нейродиетология. Справочник педиатра. 2011; 11: 18-27.
119. Суркова Е.В. Соблюдение больными сахарным диабетом рекомендаций врача: влияние на эффективность терапии, методы оценки, пути воздействия. Сахарный диабет. 2004; 1: 26-29.
120. Суркова Е.В., Анциферов М.Б., Майоров А.Ю. Качество жизни как важнейший показатель эффективности лечения сахарного диабета в XXI веке. Сахарный диабет. 2000; 1: 23-25.
121. Суркова Е.В., Дробижев М.Ю., Ларионова-Кречетова А.А., Двойнишникова О.М., Мельникова О.Г., Захарчук Т.А., Дедов И.И. Индивидуальные характеристики больных сахарным диабетом как факторы, влияющие на достижение и поддержание компенсации углеводного обмена. Сахарный диабет. 2004; 3: 42-47.
122. Суркова Е.В., Дробижев М.Ю., Мельникова О.Г., Захарчук Т.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и сопутствующие депрессии. Проблемы эндокринологии. 2003; 49(6): 11-16.
123. Суркова Е.В., Майоров А.Ю. Обучение больных сахарным диабетом как терапевтическое воздействие. Consilium Medicum. 2011; 13(12): 49-53.
124. Суркова Е.В., Майоров А.Ю. Обучение больных сахарным диабетом: руководство для медицинских сестер. М., 2007; 112 с.
125. Суркова Е.В., Мельникова О.Г. Некоторые аспекты приверженности медикаментозной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. Трудный пациент. 2008; 6(11): 35-38.
126. Суркова Е.В., Мельникова О.Г. Приверженность медикаментозному лечению при сахарном диабете 2 типа: результаты анкетирования больных. Сахарный диабет. 2009; 1: 48-50.
127. Суслова Г.Ф. Динамика ферментного статуса клеток и тканей при болезнях органов пищеварения: экспериментально-клиническое исследование: автореф. дис… докт. биол. наук: 14.00.16. М., 1991. 31 с.
128. Сухарева Г.Е. Лекции по психиатрии детского возраста. Т.2. М.: Медгиз, 1959; 406 с.
129. Тараканов С.А., Кузнецов В.И., Когаленок В.Н., Рассадина А.А. Применение дистанционного диагностического мониторинга в реабилитационной практике. Вестник восстановительной медицины. 2012; 6: 12-15.
130. Тарасов Ю.В., Филиппов Ю.И., Борисова Е.К., Федорова Е.А., Майоров А.Ю., Шестакова М.В. Технологии непрерывного мониторирования глюкозы: успехи и перспективы. Проблемы эндокринологии. 2015; 4: 54-72.
131. Терновой С.К., Синицын В.Е. Спиральная компьютерная и электронно-лучевая ангиография. М.: Видар, 1998; 144 с.
132. Тимофеев В.И., Филимоненко Ю.И. Краткое руководство практическому психологу по использованию цветового теста М. Люшера. Изд. 3-е, исправл. СПб: Иматон, 1995; 29 с.

133. Ткачева В.В. Технологии психологической помощи семьям детей с отклонениями в развитии: Учеб. пособие. М.: АСТ; Астрель, 2007; 318 с.
134. Уварова Е.В., Журкова Н.В., Строкова Т.В., Чистова Л.В., Басистова А.А., Буканович О.В., Баканов М.И. Алгоритм обследования с целью выявления гликогеновой болезни у детей. Вопросы современной педиатрии. 2004; 3 (прил. 3): 92-93.
135. Уварова Е.В. Течение гликогеновой болезни печени у детей в условиях комплексной терапии: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.09. М., 2005; 28 с.
136. Ульрих Э.В., Мушкин А.Ю. Вертебрология в терминах, цифрах, рисунках. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004; 187 с.
137. Ультразвуковая анатомия здорового ребенка. Под ред. И.В. Дворяковского. 1-е изд.; М: ООО «Фирма СТРОМ», 2009; 384 с.
138. Ультразвуковая диагностика болезней печени у детей. Под. ред. И.В. Дворяковского, Б.С. Каганова. М.: Издательство «Династия», 2008. 96 с.
139. Филин А.В., Семенков А.В., Коротеева Н.А., Келигова А.Я., Метелин А.В., Ким Э.Ф., Джаманчин Д.С., Хартукова Н.Е., Камалов Ю.Р., Крыжановская Е.Ю., Ховрин В.А., Галян Т.Н., Каганов Б.С., Кутырева Е.Н., Зубович А.И. Родственная пересадка фрагментов печени при гликогенозах I типа: первый российский опыт. Трансплантология. 2011; 2-3: 24-28.
140. Филиппов Ю.И. Непрерывное мониторирование концентрации глюкозы крови в практике эндокринолога. Ожирение и метаболизм. 2012; 4: 15-22.
141. Хазова Г.С., Трубин В.Ю., Трубина Е.В. Особенности формирования правосознания в процессе социализации пациентов с хронической соматической патологией. Инновации в науке. 2015; 51-2: 104-110.
142. Хаит Ф.И., Манухина Н.М. Особенности отношения к болезни эндокринных больных в ситуации обострения их хронического заболевания. Актуальные проблемы современной науки. 2003; 1: 263-273.
143. Царегородцев А.Д., Сухоруков В.С. Митохондриальная медицина – проблемы и задачи. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012; 4: 4-13
144. Цыгин А.Н. Сочетанные заболевания печени и почек у детей. Клиническая нефрология. 2009; 3: 47-51.
145. Черюканов А.В., Витрищак А.А. Динамика качества жизни у детей и подростков с ограниченными возможностями. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2007; 3: 24-28.
146. Чибисов И.В. Гликогеновая болезнь: автореф. дис. … канд. мед. наук: 03.00.04. М., 1975. 27 с.
147. Чуелов С.Б., Россина А.Л., Чередниченко Т.В., Конев В.А., Смирнов А.В., Ковалев О.Б., Брюсова И.Б., Волкова Г.И., Иванова Ю.Н., Дроздов А.В., Карпина Л.М., Коновалова Л.И., Нажимов В.П., Степанов А.Э., Малиновская В.В., Учайкин В.Ф. Сывороточные маркеры фиброза печени у детей: диагностическое и прогностическое значение. Педиатрия. 2008; 87(6): 67-73.
148. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук.; пер. с англ.; под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. М.: Гэотар Медицина, 1999; 864 с.
149. Шищенко В.М., Крепей В.В., Петричук С.В., Духова З.Н. Новые возможности цитохимического анализа в оценке состояния здоровья ребенка и прогнозе его развития. Педиатрия. 1998; 4: 96-101.
150. Щекотова А.П., Котельникова Л.П., Мугатаров И.Н., Федачук Н.Н. Эндотелиальная дисфункция, воспаление и фиброз при гепатобилиарной патологии. Фундаментальные исследования. 2013; 5-2: 451-455.
151. Эволюция представлений о фиброзе и циррозе печени (сообщение первое). Редакционная. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2005; 1: 2-7.
152. Эйдемиллер Э.Г., Юстицкис В. Психология и психотерапия семьи. СПб: Питер, 2000; 656 с.

153. Ягудина Р.И., Литвиненко М.М., Сороковиков И.В. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования. Фармакоэкономика. 2011; 4(4): 3-7.
154. Abd El Aziz M.T., Abd El Nabi E.A., Abd El Hamid M., Sabry D., Atta H.M., Rahed L.A., Shamaa A., Mahfouz S., Taha F.M., Elrefaay S., Gharib D.M., Elsetohy K.A. Endothelial progenitor cells regenerate infracted myocardium with neovascularisation development. J. Adv. Res. 2015; 6(2): 133-144.
155. Achouitar S., Goldstein J.L., Mohamed M., Austin S., Boyette K., Blanpain F.M., Rehder C.W., Kishnani P.S., Wortmann S.B., den Heijer M., Lefeber D.J., Wevers R.A., Bali D.S., Morava E. Common mutation in the PHKA2 gene with variable phenotype in patients with liver phosphorylase b kinase deficiency. Mol. Genet. Metab. 2011; 104(4): 691-694.
156. Adachi M., Shinkai M., Ohhama Y., Tachibana K., Kuratsuji T., Saji H., Maruya E. Improved neutrophil function in a glycogen storage disease type Ib patient after liver transplantation. Eur. J. Pediatr. 2004; 163(4-5): 202-206.
157. Al Knawy B., Shiffman M. Percutaneous liver biopsy in clinical practice. Liver Int. 2007; 27(9): 1166-1173.
158. Albash B., Imtiaz F., Al-Zaidan H., Al-Manea H., Banemai M., Allam R., Al-Suheel A., Al-Owain M. Novel PHKG2 mutation causing GSD IX with prominent liver disease: report of three cases and review of literature. Eur. J. Pediatr. 2014; 173(5): 647-653.
159. Alkhouri N., Carter-Kent C., Feldstein A.E. Apoptosis in nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic and therapeutic implications. Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2011; 5(2): 201-212.
160. Allegrini D., Penco S., Pece A., Autelitano A., Montesano G., Paci S., Montanari C., Maver A., Peterlin B., Damante G., Rossetti L. Cataract and optic disk drusen in a patient with glycogenosis and di George syndrome: clinical and molecular report. BMC Ophthalmol. 2017; 17(1): 107.
161. Alsultan A., Sokol R.J., Lovell M.A., Thurman G., Ambruso D.R. Long term G-CSF-induced remission of ulcerative colitis-like inflammatory bowel disease in a patient with glycogen storage disease Ib and evaluation of associated neutrophil function. Pediatr. Blood Cancer. 2010; 55(7): 1410-1413.
162. Alzoghaibi M.A. Concepts of oxidative stress and antioxidant defense in Crohn's disease. World J. Gastroenterol. 2013; 19(39): 6540-6547.
163. Andersen D.H. Familial cirrhosis of the liver with storage of abnormal glycogen. Lab. Invest. 1956; 5(1): 11-20.
164. Baertling F., Mayatepek E., Gerner P., Baba H.A., Franzel J., Schlune A., Meissner T. Liver cirrhosis in glycogen storage disease Ib. Mol. Genet. Metab. 2013; 108(3): 198-200.
165. Baheti A.D., Yeh M.M., O'Malley R., Lalwani N. Malignant Transformation of Hepatic Adenoma in Glycogen Storage Disease Type-1a: Report of an Exceptional Case Diagnosed on Surveillance Imaging. J. Clin. Imaging Sci. 2015; 5(3): 47.
166. Bai F., Ni B., Liu M., Feng Z., Xiong Q., Xiao S., Shao G. Mycoplasma hyopneumoniae-derived lipid-associated membrane proteins induce apoptosis in porcine alveolar macrophage via increasing nitric oxide production, oxidative stress, and caspase-3 activation. Vet. Immunol. Immunopathol. 2013; 155(3): 155-161.
167. Bali D.S., Goldstein J.L., Fredrickson K., Rehder C., Boney A., Austin S., Weinstein D.A., Lutz R., Boneh A., Kishnani P.S. Variability of disease spectrum in children with liver phosphorylase kinase deficiency caused by mutations in the PHKG2 gene. Mol. Genet. Metab. 2014; 111(3): 309-313.
168. Bamshad M.J., Ng S.B., Bigham A.W., Tabor H.K., Emond M.J., Nickerson D.A., Shendure J. Exome sequencing as a tool for Mendelian disease gene discovery. Nat. Rev. Genet. 2011; 12(11): 745–755.
169. Ban H.R., Kim K.M., Jang J.Y., Kim G.H., You H.W., Kim K., Yu E., Kim D.Y., Kim K.H., Lee Y.J., Lee S.G., Park Y.N., Koh H., Chung K.S. Living Donor Liver

Transplantation in a Korean Child with Glycogen Storage Disease Type IV and a GBE1 Mutation. Gut. Liver. 2009; 3(1): 60-63.
170. Bandsma R.H., Smit G.P., Reijngoud D.J., Kuipers F. Adiponectin levels correlate with the severity of hypertriglyceridaemia in glycogen storage disease Ia. J. Inherit. Metab. Dis. 2009; 32 (Suppl. 1): S27-31.
171. Battelino T., Bolinder J. Clinical use of real-time continuous glucose monitoring. Curr. Diabetes Rev. 2008; 4(3): 218-222.
172. Beauchamp M.H., Boneh A., Anderson V. Cognitive, behavioural and adaptive profiles of children with glutaric aciduria type I detected through newborn screening. J. Inherit. Metab. Dis. 2009; 32 (Suppl. 1): S207-S213.
173. Beauchamp N.J., Dalton A., Ramaswami U., Niinikoski H., Mention K., Kenny P., Kolho K.-L., Raiman J., Walter J., Treacy E., Tanner S., Sharrard M. Glycogen storage disease type IX: high variability in clinical phenotype. Molec. Genet. Metab. 2007; 92(1-2): 88-99.
174. Bedossa P., Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. Hepatology. 1996; 24(2): 289-293.
175. Beegle R.D., Brown L.M., Weinstein D.A. Regression of hepatocellular adenomas with strict dietary therapy in patients with glycogen storage disease type I. JIMD Rep. 2015; 18: 23-32.
176. Bell H., Rostad B., Raknerud N., Try K. Computer tomography in the detection of hemochromatosis. Tidsskr. Nor. Laegeforen. 1994; 114(15): 1697-1699.
177. Bernardo B.C., Weeks K.L., Pretorius L., McMullen J.R. Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: experimental findings and therapeutic strategies. Pharmacol. Ther. 2010; 128(1): 191-227.
178. Bhat A.H., Dar K.B., Anees S., Zargar M.A., Masood A., Sofi M.A., Ganie S.A. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases; a mechanistic insight. Biomed Pharmacother. 2015; 74: 101-110.
179. Bhattacharya K., Orton R.C., Qi X., Mundy H., Morley D.W., Champion M.P., Eaton S., Tester R.F., Lee P.J. A novel starch for the treatment of glycogen storage diseases. J. Inherit. Metab Dis. 2007; 30(3): 350-357.
180. Biondetti P.R., Fiore D., Muzzio P.C. Computed tomography of the liver in von Gierke's disease. J. Comput. Assist. Tomogr. 1980; 4(5): 685-686.
181. Bisegger C., Cloetta B., von Rueden U. Health-related quality of life: gender differences in childhood and adolescence. Soz. Praventivmed. 2005; 50(5): 281-291.
182. Boeker K.H., Haberkorn C.I., Michels D., Flemming P., Manns M.P., Lichtinghagen R. Diagnostic potential of circulating TIMP-1 and MMP-2 as markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Clin. Chim. Acta. 2002; 316(1-2): 71-81.
183. 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.
184. Bonacini M., Hadi G., Govindarajan S., Lindsay K.L. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. Am. J. Gastroenterol. 1997; 92(8): 1302-1304.
185. Brambilla A., Mannarino S., Pretese R., Gasperini S., Galimberti C., Parini R. Improvement of Cardiomyopathy After High-Fat Diet in Two Siblings with Glycogen Storage Disease Type III. JIMD Rep. 2014; 17: 91-95.
186. Bridge E.M., Holt L.E.Jr. Glycogen storage disease, observations on the pathologic physiology of two cases of the hepatic form of the disease. J. Pediatr. 1945; 27: 299-315.
187. Brody L.C., Abel K.J., Castilla L.H., Couch F.J., McKinley D.R., Yin G.-Y., Ho P.P., Merajver S., Chandrasekharappa S.C., Xu J., Cole J.L., Struewing J.P., Valdes J.M., Collins F.S., Weber B.L. Construction of a transcription map surrounding the BRCA1 locus of human chromosome 17. Genomics. 1995; 25(1): 238-247.

188. Brown B.I., Brown D.H. Lack of an alpha-1,4-glucan: alpha-1,4-glucan 6-glycosyl transferase in a case of type IV glycogenosis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1966; 56(2): 725-729.
189. Brown R.S.Jr., Kumar K.S., Russo M.W., Kinkhabwala M., Rudow D.L., Harren P., Lobritto S., Emond J.C. Model for end-stage liver disease and Child-Turcotte-Pugh score as predictors of pretransplantation disease severity, posttransplantation outcome, and resource utilization in United Network for Organ Sharing status 2A patients. Liver Transpl. 2002; 8(3): 278-284.
190. Burchell A., Gibb L. Diagnosis of type 1B and 1C glycogen storage disease. J. Inherit. Metab. Dis. 1991; 14(3): 305-307.
191. Burda P., Hochuli M. Hepatic glycogen storage disorders: what have we learned in recent years? Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2015; 18(4): 415-421.
192. Burwinkel B., Maichele A.J., Aagenaes O., Bakker H.D., Lerner A., Shin Y.S., Strachan J.A., Kilimann M.W. Autosomal glycogenosis of liver and muscle due to phosphorylase kinase deficiency is caused by mutations in the phosphorylase kinase beta subunit (PHKB). Hum. Mol. Genet. 1997; 6(7): 1109-1115.
193. Burwinkel B., Shiomi S., Al Zaben A., Kilimann M.W. Liver glycogenosis due to phosphorylase kinase deficiency: PHKG2 gene structure and mutations associated with cirrhosis. Hum. Mol. Genet. 1998; 7(1): 149-154.
194. Burwinkel B., Hu B., Schroers A., Clemens P.R., Moses S.W., Shin Y.S., Pongratz D., Vorgerd M., Kilimann M.W. Muscle glycogenosis with low phosphorylase kinase activity: mutations in PHKA1, PHKG1 or six other candidate genes explain only a minority of cases. Europ. J. Hum. Gen. 2003; 11(7): 516-526.
195. Burwinkel B., Shin Y.S., Bakker H.D., Deutsch J., Lozano M.J., Maire I., Kilimann M.W. Mutation hotspots in the PHKA2 gene in X-linked liver glycogenosis due to phosphorylase kinase deficiency with atypical activity in blood cells (XLG2). Hum. Molec. Genet. 1996; 5(5): 653-658.
196. Burwinkel B., Bakker H.D., Herschkovitz E., Moses S.W., Shin Y.S., Kilimann M.W. Mutations in the liver glycogen phosphorylase gene (PYGL) underlying glycogenosis type VI (Hers disease). Am. J. Hum. Genet. 1998; 62(4): 785-791.
197. Burwinkel B., Tanner M.S., Kilimann M.W. Phosphorylase kinase deficient liver glycogenosis: progression to cirrhosis in infancy associated with PHKG2 mutations (H144Y and L225R). J. Med. Genet. 2000; 37(5): 376-377.
198. Burwinkel B., Rootwelt T., Kvittingen E.A., Chakraborty P.K., Kilimann M.W. Severe phenotype of phosphorylase kinase-deficient liver glycogenosis with mutations in the PHKG2 gene. Pediatr. Res. 2003; 54(6): 834-839.
199. Busk T.M., Bendtsen F., Nielsen H.J., Jensen V., Brunner N., Moller S. TIMP-1 in patients with cirrhosis: relation to liver dysfunction, portal hypertension, and hemodynamic changes. Scand. J. Gastroenterol. 2014; 49(9): 1103-1110.
200. Cabrera-Abreu J., Crabtree N.J., Elias E., Fraser W., Cramb R., Alger S. Bone mineral density and markers of bone turnover in patients with glycogen storage disease types I, III and IX. J. Inherit. Metab. Dis. 2004; 27(1): 1-9.
201. Caimi G., Hopps E., Montana M., Carollo C., Calandrino V., Incalcaterra E., Canino B., Lo Presti R. Nitric oxide metabolites (nitrite and nitrate) in several clinical condition. Clin. Hemorheol. Microcirc. 2014; 56(4): 359-369.
202. Calçado A., Trivedi P., Portmann B., Mowat A.P. Serum concentrations of extracellular matrix components: novel markers of metabolic control and hepatic pathology in glycogen storage disease? J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1991; 13(1): 1-9.
203. Calderaro J., Labrune P., Morcrette G., Rebouissou S., Franco D., Prévot S., Quaglia A., Bedossa P., Libbrecht L., Terracciano L., Smit G.P., Bioulac-Sage P., Zucman-Rossi J. Molecular characterization of hepatocellular adenomas developed in patients with glycogen storage disease type I. J. Hepatol. 2013; 58(2): 350-357.

204. Cao L., Quan X.B., Zeng W.J., Yang X.O., Wang M.J. Mechanism of Hepatocyte Apoptosis. J. Cell Death. 2016; 9(1): 19-29.
205. Caroppi P., Sinibaldi F., Fiorucci L., Santucci R. Apoptosisand human diseases: mitochondrion damage and lethal role of released cytochrome C as proapoptotic protein. Curr. Med. Chem. 2009; 16(31): 4058-4065.
206. Carrière C., Jonic S., Mornon J.P., Callebaut I. 3D mapping of glycogenosis-causing mutations in the large regulatory alpha subunit of phosphorylase kinase. Biochim. Biophys. Acta. 2008; 1782(11): P.664-670.
207. Chae J.H., Vasta V., Cho A., Lim B.C., Zhang Q., Eun S.H., Hahn S.H. Utility of next generation sequencing in genetic diagnosis of early onset neuromuscular disorders. J. Med. Genet. 2015; 52(3): 208-216.
208. Chalasani N., Kahi C., Francois F., Pinto A., Marathe A., Bini E.J., Pandya P., Sitaraman S., Shen J. Model for end-stage liver disease (MELD) for predicting mortality in patients with acute variceal bleeding. Hepatology. 2002; 35(5): 1282-1284.
209. Chang S., Rosenberg M.J., Morton H., Francomano C.A., Biesecker L.G. Identification of a mutation in liver glycogen phosphorylase in glycogen storage disease type VI. Hum. Molec. Genet. 1998; 7: 865-870.
210. Chen S.Y., Pan C.J., Nandigama K., Mansfield B.C., Ambudkar S.V., Chou J.Y. The glucose-6-phosphate transporter is a phosphate-linked antiporter deficient in glycogen storage disease type Ib and Ic. FASEB J. 2008; 22(7): 2206-2213.
211. Chen Y.T. Glycogen storage diseases. In The Metabolic Bases of Inherited Disease. 8 edition; edited by: C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle. McGraw-Hill, New-York, 2000; 1521-1551.
212. Chen Y-T. Type I glycogen storage disease: kidney involvement, pathogenesis and its treatment. Pediatr. Nephrol. 1991; 5: 71-76.
213. Choi R., Park H.D., Kang B., Choi S.Y., Ki C.S., Lee S.Y., Kim J.W., Song J., Choe Y.H. PHKA2 mutation spectrum in Korean patients with glycogen storage disease type IX: prevalence of deletion mutations. BMC Med. Genet. 2016; 17: 33.
214. Cholongitas E., Senzolo M., Standish R., Marelli L., Quaglia A., Patch D., Dhillon A.P., Burroughs A.K. A systematic review of the quality of liver biopsy specimens. Am. J. Clin. Pathol. 2006; 125(5): 710-721.
215. Chou J.Y., Jun H.S., Mansfield B.C. Neutropenia in type Ib glycogen storage disease. Curr. Opin. Hematol. 2010; 17(1): 36-42.
216. Chou J.Y., Jun H.S., Mansfield B.C. Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase/glucose-6-phosphate transporter complexes. J. Inherit. Metab. Dis. 2015; 38(3): 511-519.
217. Christofferson D.E., Yuan J. Necroptosis as an alternative form of programmed cell death. Curr. Opin. Cell. Biol. 2010; 22(2): 263-268.
218. Cloonan S.M., Choi A.M. Mitochondria: commanders of innate immunity and disease? Curr. Opin. Immunol. 2012; 24(1): 32-40.
219. Cohen J.S., Biesecker B.B. Quality of life in rare genetic conditions: a systematic review of the literature. Am. J. Med. Genet. A. 2010; 152A: 1136-1156.
220. Cohn J., Wang P., Hauge M., Henningsen K., Jensen B., Svejgaard A. Amylo-1,6-glucosidase deficiency (glycogenosis type III) in the Faroe Island. Hum. Hered. 1975; 25: 115-126.
221. Colli A., Colucci A., Paggi S., Fraquelli M., Massironi S., Andreoletti M., Michela V., Conte D. Accuracy of a predictive model for severe hepatic fibrosis or cirrhosis in chronic hepatitis C. World J. Gastroenterol. 2005; 11(46): 7318-7322.
222. Coppieters F., De Wilde B., Lefever S., De Meester E., De Rocker N., Van Cauwenbergh C., Pattyn F., Meire F., Leroy B.P., Hellemans J., Vandesompele J., De Baere E. Massively parallel sequencing for early molecular diagnosis in Leber congenital amaurosis. Genet. Med. 2012; 14(6): 576-585.

223. Cori G.T. Glycogen structure and enzyme dificiencies in Glycogen Storage Disease. Harvey Lecturec. 1954; 48: 145-147.
224. 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.
225. Dambska M., Labrador E.B., Kuo C.L., Weinstein D.A. Prevention of complications in glycogen storage disease type Ia with optimization of metabolic control. Pediatr. Diabetes. 2017; 18(5): 327-331.
226. Däublin G., Schwahn B., Wendel U. Type I glycogen storage disease: favourable outcome on a strict management regimen avoiding increased lactate production during childhood and adolescence. Eur. J. Pediatr. 2002; 161 (Suppl.1): S40-S45.
227. Davidson J.J., Ozcelik T., Hamacher C., Willems P.J., Francke U., Kilimann M.W. cDNA cloning of a liver isoform of the phosphorylase kinase alpha subunit and mapping of the gene to Xp22.2-p22.1, the region of human X-linked liver glycogenosis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1992; 89: 2096-2100.
228. Davis M.K., Rufo P.A., Polyak S.F., Weinstein D.A. Adalimumab for the treatment of Crohn-like colitis and enteritis in glycogen storage disease type Ib. J. Inherit. Metab. Dis. 2008; 31 (Suppl 3): 505-509.
229. Davit-Spraul A., Piraud M., Dobbelaere D., Valayannopoulos V., Labrune P., Habes D., Bernard O., Jacquemin E., Baussan C. Liver glycogen storage diseases due to phosphorylase system deficiencies: diagnosis thanks to non invasive blood enzymatic and molecular studies. Mol. Genet. Metab. 2011; 104(1-2): 137-143.
230. De Civita M., Regier D. , Alamgir A.H. , Anis A.H. , Fitzgerald M.J. , Marra C.A. Evaluating health-related quality-of-life studies in paediatric populations: some conceptual, methodological and developmental considerations and recent applications. Pharmacoeconomics. 2005; 23(7): 659-685.
231. De Oliveira Fdos S., Kieling C.O., dos Santos J.L., de Leon Lima P.P., Vieira S., Meurer L., da Silveira T.R., Matte U. Serum and tissue transforming [corrected] growth factor β1 in children with biliary atresia. J. Pediatr. Surg. 2010; 45(9): 1784-1790.
232. De Ridder D., Geenen R., Kuijer R., Van Middendorp H. Psychological adjustment to chronic disease. Lancet. 2008; 372: 246-255.
233. Defresne F., Tondreau T., Stephenne X., Smets F., Bourgois A., Najimi M., Jamar F., Sokal E.M. Biodistribution of adult derived human liver stem cells following intraportal infusion in a 17-year-old patient with glycogenosis type 1a. Nucl. Med. Biol. 2014; 41: 371-375.
234. Dejkhamron P., Wejapikul K., Unachak K., Sawangareetrakul P., Tanpaiboon P., Wattanasirichaigoon D. Isolated methylmalonic acidemia with unusual presentation mimicking diabetic ketoacidosis. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2016; 29(3): 373-378.
235. Demo E., Frush D., Gottfried M., Koepke J., Boney A., Bali D., Chen Y.T., Kishnani P.S. Glycogen storage disease type III-hepatocellular carcinoma a long-term complication? J. Hepatol. 2007; 46(3): 492-498.
236. Derks T.G., Smit G.P. Dietary management in glycogen storage disease type III: what is the evidence? J. Inherit. Metab. Dis. 2015; 38(3): 545-550.
237. Derks T.G., Martens D.H., Sentner C.P., van Rijn M., de Boer F., Smit G.P., van Spronsen F.J. Dietary treatment of glycogen storage disease type Ia: uncooked cornstarch and/or continuous nocturnal gastric drip-feeding? Mol. Genet. Metab. 2013; 109(1): 1-2.
238. Derks T.G., van Rijn M. Lipids in hepatic glycogen storage diseases: pathophysiology, monitoring of dietary management and future directions. J. Inherit. Metab. Dis. 2015; 38(3): 537-543.
239. Desmet V.J., Gerber M., Hoofnagle J.H., Manns M., Scheuer P.J. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. Hepatology. 1994; 19(6): 1513-1520.

240. Dey M., Landolt M.A., Mohler-Kuo M. Health-related quality of life among children with mental disorders: a systematic review. Qual. Life Res. 2012; 21: 1797-1814.
241. Di Rocco M., Calevo M.G., Taro M., Melis D., Allegri A.E., Parenti G. Hepatocellular adenoma and metabolic balance in patients with type Ia glycogen storage disease. Mol. Genet. Metab. 2008; 93(4): 398-402.
242. Dimauro S., Garone C. Metabolic disorders of fetal life: glycogenoses and mitochondrial defects of the mitochondrial respiratory chain Semin. Fetal Neonatal Med. 2011; 16(4): 181-189.
243. Dixon A.K., Walshe J.M. Computed tomography of the liver in Wilson disease. J. Comput. Assist. Tomogr. 1984; 8(1): 46-49.
244. Doppman J.L., Cornblath M., Dwyer A.J., Adams A.J., Girton M.E., Sidbury J. Computed tomography of the liver and kidneys in glycogen storage disease. J. Comput. Assist. Tomogr. 1982; 6(1): 67-71.
245. Dwyer A., Doppman J.L., Adams A.J., Girton M.E., Chernick S.S., Cornblath M. Influence of glycogen on liver density: computed tomography from a metabolic perspective. J. Comput. Assist. Tomogr. 1983; 7(1): 70-73.
246. Dyczko M., Grzywa-Celińska A., Barud W., Celiński R., Dworzański W., Szmygin-Milanowska K., Mosiewicz J. Late diagnosis of Gaucher's disease - care reports. Pol. Merkur. Lekarski. 2016; 41(241): 32-34.
247. Eguchi A., Wree A., Feldstein A.E. Biomarkers of liver cell death. J. Hepatol. 2014; 60(5): 1063-1074.
248. Eisenberg R.L. Gastrointestinal radiology: a pattern approach. Source: Lippincott Williams & Wilkins, 2002; 1193 pp.
249. Eiser C., Varni J.W. Health-related quality of life and symptom reporting: similarities and differences between children and their parents. Eur. J. Pediatr. 2013; 172: 1299-1304.
250. Ekstein J., Rubin B.Y., Anderson S.L., Weinstein D.A., Bach G., Abeliovich D., Webb M., Risch N. Mutation frequencies for glycogen storage disease Ia in the Ashkenazi Jewish population. Am. J. Med. Genet. 2004; 129A: 162-164.
251. El-Karaksy H., El-Raziky M.S., Anwar G., Mogahed E. The effect of tailoring of cornstarch intake on stature in children with glycogen storage disease type III. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2015; 28(1-2): 195-200.
252. Eminoğlu F.T., Tümer L., Okur I., Ezgü F.S., Hasanoğlu A. Clinical properties and disease prognosis in cases of glycogen-storage disease type 1a and type 1b. Turk. Arch. Ped. 2013; 48: 117-122.
253. Encyclopedia of clinical child and pediatric psychology. T.H. Ollendick, C.S. Schroeder (Eds.). Springer Science, 2003; 748 pp.
254. Endo Y., Horinishi A., Vorgerd M., Aoyama Y., Ebara T., Murase T., Odawara M., Podskarbi T., Shin Y.S., Okubo M. Molecular analysis of the AGL gene: heterogeneity of mutations in patients with glycogen storage disease type III from Germany, Canada, Afghanistan, Iran, and Turkey. J. Hum. Genet. 2006; 51: 958-963.
255. Estaquier J., Vallette F., Vayssiere J.L., Mignotte B. The mitochondrial pathways of apoptosis. Adv. Exp. Med. Biol. 2012; 942: 157-183.
256. Faivre L., Houssin D., Valayer J., Brouard J., Hadchouel M., Bernard O. Long-term outcome of liver transplantation in patients with glycogen storage disease type Ia. J. Inherit. Metab. Dis. 1999; 22: 723-732.
257. Fan S.Y., Eiser C., Ho M.C. Health-related quality of life in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2010; 8: 559-564.
258. Faraco G., Moraga A., Moore J., Anrather J., Pickel V.M., Iadecola C. Circulating endothelin-1 alters critical mechanisms regulating cerebral microcirculation. Hypertension. 2013; 62(4): 759-766.

259. Farah B.L., Sinha R.A., Wu Y., Singh B.K., Lim A., Hirayama M., Landau D.J., Bay B.H., Koeberl D.D., Yen P.M. Hepatic mitochondrial dysfunction is a feature of Glycogen Storage Disease Type Ia (GSDIa). Sci. Rep. 2017; 7: 44408.
260. Fernandes J. The history of the glycogen storage disease. (Letter). Europ. J. Pediat. 1995; 154: 423-424.
261. Fitzpatrick E., Quaglia A., Vimalesvaran S., Basso M.S., Dhawan A. Transient elastography is a useful noninvasive tool for the evaluation of fibrosis in paediatric chronic liver disease. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2013; 56(1): 72-76.
262. Francke U., Darras B.T., Zander N.F., Kilimann M.W. Assignment of human genes for phosphorylase kinase subunits alpha (PHKA) to Xq12-q13 and beta (PHKB) to 16q12-q13. Am. J. Hum. Genet. 1989; 45: 276-282.
263. Franco L.M., Krishnamurthy V., Bali D., Weinstein D.A., Arn P., Clary B., Boney A., Sullivan J., Frush D.P., Chen Y.T., Kishnani P.S. Hepatocellular carcinoma in glycogen storage disease type Ia: a case series. J. Inherit. Metab. Dis. 2005; 28: 153-162.
264. Froissart R., Piraud M., Boudjemline A.M., Vianey-Saban C., Petit F., Hubert-Buron A., Eberschweiler P.T., Gajdos V., Labrune P. Glucose-6-phosphatase deficiency. Orphanet J. Rare Dis. 2011; 20(6): 27.
265. Gaba R.C., Knuttinen M.G., Brodsky T.R., Palestrant S., Omene B.O., Owens C.A., Bui J.T. Hepatic steatosis: correlations of body mass index, CT fat measurements, and liver density with biopsy results. Diagn. Interv. Radiol. 2012; 18(3): 282-287.
266. Galli L., Orrico A., Marcolongo P., Fulceri R., Burchell A., Melis D., Parini R., Gatti R., Lam C., Benedetti A., Sorrentino V. Mutations in the glucose-6-phosphate transporter (G6PT) gene in patients with glycogen storage diseases type 1b and 1c. FEBS Lett. 1999; 459(2): 255-258.
267. Galluzzi L., Maiuri M.C., Vitale I., Zischka H., Castedo M., Zitvogel L., Kroemer G. Cell death modalities: classification and pathophysiological implications. Cell Death and Differentiation. 2007; 14: 1237-1266.
268. Garcia-Cazorla A., De Lonlay P., Rustin P., Chretien D., Touati G., Rabier D., Slama A., Saudubray J.M. Mitochondrial respiratory chain deficiencies expressing the enzymatic deficiency in the hepatic tissue: a study of 31 patients. J. Pediatr. 2006; 149(3): 401-405.
269. Gentile J.K., Ten Hoedt A.E., Bosch A.M. Psychosocial aspects of PKU: hidden disabilities – a review. Mol. Genet. Metab. 2010; 99 (Suppl 1): S64-67.
270. Geramizadeh B., Janfeshan K., Saberfiroozi M. Serum hyaluronic acid as a noninvasive marker of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B. Saudi J. Gastroenterol. 2008; 14(4): 174-177.
271. Gershen L.D., Prayson B.E., Prayson R.A. Pathological characteristics of glycogen storage disease III in skeletal muscle. J. Clin. Neurosci. 2015; 22(10): 1674-1675.
272. Giannandrea M., Parks W.C. Diverse functions of matrix metalloproteinases during fibrosis. Dis. Model Mech. 2014:; 7(2): 193-203.
273. Gierke E.V. Glycogenspeicherkrankheit der Leber and Nieren. Beitr. Pathol. Anat. 1929; 82: 497-513.
274. Gill S.E., Parks W.C. Metalloproteinases and their inhibitors: regulators of wound healing. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2008; 40(6-7): 1334-1147.
275. Göğüş S., Koçak N., Ciliv G., Karabulut E., Akçören Z., Kale G., Cağlar M. Histologic features of the liver in type Ia glycogen storage disease: comparative study between different age groups and consecutive biopsies. Pediatr. Dev. Pathol. 2002; 5(3): 299-304.
276. Goldbeck L., Melches J. Quality of life in families of children with congenital heart disease. Qual. Life Res. 2005; 14(8): 1915-1924.
277. Goldschmidt I., Streckenbach C., Dingemann C., Pfister E.D., di Nanni A., Zapf A., Baumann U.J. Application and limitations of transient liver elastography in children. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2013; 57(1): 109-113.

278. Greene H.L., Brown B.I., McClenathan D.T., Agostini R.M. Jr., Taylor S.R. A new variant of type IV glycogenosis: defi ciency of branching enzyme activity without apparent progressive liver disease. Hepatology. 1988; 8: 302-306.
279. Gudowska M., Gruszewska E., Panasiuk A., Cylwik B., Flisiak R., Swiderska M., Szmitkowski M., Chrostek L. Hyaluronic acid concentration in liver diseases. Clin. Exp. Med. 2016; 16(4): 523-528.
280. Guicciardi M.E., Gores G.J. Apoptosis as a mechanism for liver disease progression. Semin. Liver Dis. 2010; 30(4): 402-410.
281. Hadler-Olsen E., Fadnes B., Sylte I., Uhlin-Hansen L., Winberg J.O. Regulation of matrix metalloproteinase activity in health and disease. FEBS J. 2011; 278: 28-45.
282. Hajdu C.H., Lefkowitch J.H. Adult polyglucosan body disease: a rare presentation with chronic liver disease and ground-glass hepatocellular inclusions. Semin. Liver Dis. 2011; 31(2): 223-229.
283. Hatano E., Bennett B.L., Manning A.M., Qian T., Lemasters J.J., Brenner D.A. NF-kappaB stimulates inducible nitric oxide synthase to protect mouse hepatocytes from TNF-alpha- and Fas-mediated apoptosis. Gastroenterology. 2001; 120(5): 1251-1262.
284. Hatzmann J., Valstar M.J., Bosch A.M., Wijburg F.A., Heymans H.S., Grootenhuis M.A. Predicting health-related quality of life of parents of children with inherited metabolic diseases. Acta Paediatr. 2009; 98: 1205-1210.
285. Heller S., Worona L., Consuelo A. Nutritional therapy for glycogen storage diseases. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2008; 47 (Suppl 1): S15-21.
286. Hendrickx J., Bosshard N.U., Willems P., Gitzelmann R. Clinical, biochemical and molecular findings in a patient with X-linked liver glycogenosis followed for 40 years. Europ. J. Pediat. 1998; 157: 919-923.
287. Hendrickx J., Lee P., Keating J.P., Carton D., Sardharwalla I.B., Tuchman M., Baussan C., Willems P.J. Complete genomic structure and mutational spectrum of PHKA2 in patients with X-linked liver glycogenosis type I and II. Am. J. Hum. Genet. 1999; 64: 1541-1549.
288. Hendrickx J., Willems P.J. Genetic deficiencies of the glycogen phosphorylase system. Hum. Genet. 1996; 97: 551-556.
289. Hendrickx J., Coucke P., Hors-Cayla M.-C., Smit G.P.A., Shin Y.S., Deutsch J., Smeitink J., Berger R., Lee P., Fernandes J., Willems P.J. Localization of a new type of X-linked liver glycogenosis to the chromosomal region Xp22 containing the liver alpha-subunit of phosphorylase kinase (PHKA2). Genomics. 1994; 21: 620-625.
290. Hendrickx J., Dams E., Coucke P., Lee P., Fernandes J., Willems P.J. X-linked liver glycogenosis type II (XLG II) is caused by mutations in PHKA2, the gene encoding the liver alpha subunit of phosphorylase kinase. Hum. Molec. Genet. 1996; 5: 649-652.
291. Herlin B., Laforět P., Labrune P., Fournier E., Stojkovic T. Peripheral neuropathy in glycogen storage disease type III: Fact or myth? Muscle Nerve. 2016; 53(2): 310-312.
292. Herrema H., Smit G.P., Reijngoud D.J., Kuipers F. Does increased fatty acid oxidation enhance development of liver cirrhosis and progression to hepatocellular carcinoma in patients with glycogen storage disease type-III? J. Hepatol. 2007; 47(2): 298-300.
293. Herrmann U., Dockter G., Lammert F. Cystic fibrosis-associated liver disease. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2010; 24(5): 585-592.
294. Hers H.G. Enzymatic studies of hepatic fragments; application to the classification of glycogenoses. Rev. Int. Hepatol. 1959; 9: 35-55.
295. Hershkovitz E., Rachmel A., Ben-Zaken H., Phillip M. Continuous glucose monitoring in children with glycogen storage disease type I. J. Inherit. Metab. Dis. 2001; 24(8): 863-869.
296. Herszberg B., Mata X., Giulotto E., Decaunes P., Piras F.M., Chowdhary B.P., Chaffaux S., Guérin G. Characterization of the equine glycogen debranching enzyme gene (AGL): Genomic and cDNA structure, localization, polymorphism and expression. Gene. 2007; 404(1-2): 1-9.

297. Hicks J., Wartchow E., Mierau G. Glycogen storage diseases: a brief review and update on clinical features, genetic abnormalities, pathologic features, and treatment. Ultrastruct Pathol. 2011; 35(5): 183-196.
298. Hidaka F., Sawada H., Matsuyama M., Nunoi H. A novel mutation of the PHKA2 gene in a patient with X-linked liver glycogenosis type 1. Pediatr. Int. 2005; 47: 687-690.
299. Hiraiwa H., Pan C.J., Lin B., Moses S.W., Chou J.Y. Inactivation of the glucose 6-phosphate transporter causes glycogen storage disease type 1b. J. Biol. Chem. 1999; 274: 5532-5536.
300. Hirakawa K., Abe K., Ayabe Y., Nishimura M. Analysis of increased hepatic density during chronic amiodarone therapy. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi. 2003; 63(5): 221-224.
301. Hirschey M.D., Shimazu T., Jing E., Grueter C.A., Collins A.M., Aouizerat B., Stančáková A., Goetzman E., Lam M.M., Schwer B., Stevens R.D., Muehlbauer M.J., Kakar S., Bass N.M., Kuusisto J., Laakso M., Alt F.W., Newgard C.B., Farese R.V.Jr., Kahn C.R., Verdin E. SIRT3 deficiency and mitochondrial protein hyperacetylation accelerate the development of the metabolic syndrome Mol. Cell. 2011; 44(2): 177-190.
302. Hobson-Webb L.D., Austin S.L., Bali D.S., Kishnani P.S. The electrodiagnostic characteristics of Glycogen Storage Disease Type III. Genet Med. 2010; 12(7): 440-445.
303. 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.
304. Hou D.-C., Kure S., Suzuki Y., Hasegawa Y., Hara Y., Inoue T., Kida Y., Matsubara Y., Narisawa K. Glycogen storage disease type Ib: structural and mutational analysis of the microsomal glucose-6-phosphate transporter gene. Am. J. Med. Genet. 1999; 86: 253-257.
305. Hug G., Schubert W.K., Chuck G. Deficient activity of dephosphophosphorylase kinase and accumulation of glycogen in the liver. J. Clin. Invest. 1969; 48: 704-715.
306. Huijing F. Glycogen-storage disease type VIa: low phosphorylase kinase activity caused by a low enzyme-substrate affinity. Biochim. Biophys. Acta. 1970; 206: 199-201.
307. Human Gene Mutation Database [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php. Дата обращения: 11.03.2018.
308. Ibdah J.A., Perlegas P., Zhao Y., Angdisen J., Borgerink H., Shadoan M.K., Wagner J.D., Matern D., Rinaldo P., Cline J.M. Mice heterozygous for a defect in mitochondrial trifunctional protein develop hepatic steatosis and insulin resistance. Gastroenterology. 2005; 128(5): 1381-1390.
309. Iguchi T., Yamagata M., Sonoda T., Yanagita K., Fukahori T., Tsujita E., Aishima S., Oda Y., Maehara Y. Malignant transformation of hepatocellular adenoma with bone marrow metaplasia arising in glycogen storage disease type I: A case report. Mol. Clin. Oncol. 2016; 5(5): 599-603.
310. Ihara K., Takabayashi A., Terasaki K., Hara T. Assignment of glucose 6-phosphate translocase (G6PT1) to human chromosome band 11q23.3 by in situ hybridization. Cytogenet. Cell Genet. 1998; 83: 50-51.
311. Ihara K., Kuromaru R., Hara T. Genomic structure of the human glucose 6-phosphate translocase gene and novel mutations in the gene of a Japanese patient with glycogen storage disease type Ib. Hum. Genet. 1998; 103: 493-496.
312. Ihara K., Nomura A., Hikino S., Takada H., Hara T. Quantitative analysis of glucose-6-phosphate translocase gene expression in various human tissues and haematopoietic progenitor cells. J. Inherit. Metab. Dis. 2000; 23: 583-592.
313. Iijima H., Moriwaki Y., Yamamoto T., Takahashi S., Nishigami T., Hada T. Spontaneous regression of hepatic adenoma in a patient with glycogen storage disease type I after hemodialysis: ultrasonographic and CT findings. Intern. Med. 2001; 40(9): 891-895.

314. Iorio R., Guida S., Porzio S., Terracciano L., Vecchione R., Vegnente A. False diagnosis of chronic non-A, non-B hepatitis hiding a case of glycogen storage disease. J. Hepatol. 1994; 20(6): 846.
315. Jamiolkowski D., Kölker S., Glahn E.M., Barić I., Zeman J., Baumgartner M.R., Mühlhausen C., Garcia-Cazorla A., Gleich F., Haege G., Burgard P. Behavioural and emotional problems, intellectual impairment and health-related quality of life in patients with organic acidurias and urea cycle disorders. J. Inherit. Metab. Dis. 2016; 39(2): 231-241.
316. Jawahar A., Gonzalez B., Balasubramanian N., Adams W., Goldberg A. Comparison of correlations between lipid profile and different computed tomography fatty liver criteria in the setting of incidentally noted fatty liver on computed tomography examinations. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2017; 29(12): 1389-1396.
317. Jevon G.P., Finegold M.J. Reliability of histological criteria in glycogen storage disease of the liver. Pediatr. Pathol. 1994; 14(4): 709-721.
318. Johnson A.O., Goldstein J.L., Bali D. Glycogen storage disease type IX: novel PHKA2 missense mutation and cirrhosis. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2012; 55(1): 90-92.
319. Jones J.G., Garcia P., Barosa C., Delgado T.C., Diogo L. Hepatic anaplerotic outflow fluxes are redirected from gluconeogenesis to lactate synthesis in patients with Type 1a glycogen storage disease. Metab. Eng. 2009; 11(3): 155-162.
320. Jun H.S., Weinstein D.A., Lee Y.M., Mansfield B.C., Chou J.Y. Molecular mechanisms of neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type Ib. Blood. 2014; 123(18): 2843-2853.
321. Kakkar A., Sharma M.C., Nambirajan A., Sarkar C., Suri V., Gulati S. Glycogen Storage Disorder due to Glycogen Branching Enzyme (GBE) Deficiency: A Diagnostic Dilemma. Ultrastruct. Pathol. 2015; 39(4): 293-297.
322. Kallio R., Jokinen E., Saarinen M., Hamalainen M., Volanen I., Kaitosaari T., Ronnemaa T., Viikari J., Raitakari O.T., Simell O. Arterial intima-media thickness, endothelial function, and polipoproteins in adolescents frequently exposed to tobacco smoke. Circulation. 2010; 3: 196-203.
323. Karamshi M. Performing a percutaneous liver biopsy in parenchymal liver diseases. Br. J. Nurs. 2008; 17(12): 746-752.
324. Karnsakul W., Gillespie S., Skitarelic K., Hummel M. Obesity and reversed growth retardation in a child with type Ia glycogen storage disease. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2010; 23(5): 507-512.
325. Kasahara M., Horikawa R., Sakamoto S., Shigeta T., Tanaka H., Fukuda A., Abe K., Yoshii K., Naiki Y., Kosaki R., Nakagawa A. Living donor liver transplantation for glycogen storage disease type Ib. Liver Transpl. 2009; 15: 1867-1871.
326. Kasapkara Ç.S., Cinasal Demir G., Hasanoğlu A., Tümer L. Continuous glucose monitoring in children with glycogen storage disease type I. Eur. J. Clin. Nutr. 2014; 68(1): 101-105.
327. Keenan D.B., Cartaya R., Mastrototaro J.J. Accuracy of a new real-time continuous glucose monitoring algorithm. J. Diabetes Sci. Technol. 2010; 4(1): 111-118.
328. Kim B.B., Kim D.M., Choi D.H., Chung J.W., Koh Y.Y., Chang K.S., Hong S.P. Amiodarone toxicity showing high liver density on CT scan with normal liver function and plasma amiodaronelevels in a long-term amiodarone user. Int. J. Cardiol. 2014; 172(2): 494-495.
329. Kim G.Y., Kwon J.H., Cho J.H., Zhang L., Mansfield B.C., Chou J.Y. Downregulation of pathways implicated in liver inflammation and tumorigenesis of glycogen storage disease type Ia mice receiving gene therapy. Hum. Mol. Genet. 2017; 26(10): 1890-1899.
330. Kim J.A., Kim J.H., Lee B.H., Kim G.H., Shin Y.S., Yoo H.W., Kim K.M. Clinical, Biochemical, and Genetic Characterization of Glycogen Storage Type IX in a Child with Asymptomatic Hepatomegaly. Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr. 2015; 18(2): 138-143.

331. Kim S.Y., Bae Y.S. Cell death and stress signaling in glycogen storage disease type I. Mol. Cells. 2009; 28(3): 139-148.
332. Kim S.Y., Jun H.S., Mead P.A., Mansfield B.C., Chou J.Y. Neutrophil stress and apoptosis underlie myeloid dysfunction in glycogen storage disease type Ib. Blood. 2008; 111(12): 5704-5711.
333. Kim S.Y., Chen L.Y., Yiu W.H., Weinstein D.A., Chou J.Y. Neutrophilia and elevated serum cytokines are implicated in glycogen storage disease type Ia. FEBS Lett. 2007; 581(20): 3833-3838.
334. Kishnani P.S., Chuang T.P., Bali D., Koeberl D., Austin S., Weinstein D.A., Murphy E., Chen Y.T., Boyette K., Liu C.H., Chen Y.T., Li L.H. Chromosomal and genetic alterations in human hepatocellular adenomas associated with type Ia glycogen storage disease. Hum. Mol. Genet. 2009; 18(24): 4781-4790.
335. 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.
336. 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.
337. Kisseleva T., Brenner D.A. Role of hepatic stellate cells in fibrogenesis and the reversal of fibrosis. J. Gastroenterol. Hepatol. 2007; 22 (Suppl.1): S73-S78.
338. Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C., Chen T.S., Craig R., Kaplowitz N., Kiernan T.W., Wollman J. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology. 1981; 1(5): 431-435.
339. Ko J.S., Moon J.S., Seo J.K., Yang H.R., Chang J.Y., Park S.S. A mutation analysis of the AGL gene in Korean patients with glycogen storage disease type III. J. Hum. Genet. 2014; 59(1): 42-45.
340. Kojima S., Kojima S., Ueno H., Takeya M., Ogawa H. Increased density of the liver and amiodarone-associated phospholipidosis. Cardiol. Res. Pract. 2009; 2009(598940): 3 p.
341. Kondo Y., Usui H., Ishige-Wada M., Murase T., Owada M., Okubo M. Liver cirrhosis treated by living donor liver transplantation in a patient with AGL mutation c.2607-2610delATTC and c.1672dupA. Clin. Chim. Acta. 2013; 424: 19-21.
342. Koopman W.J., Willems P.H., Smeitink J.A. Monogenic mitochondrial disorders. N. Engl. J. Med. 2012; 366(12): 1132-1141.
343. Kuijpers T.W., Maianski N.A., Tool A.T., Smit G.P., Rake J.P., Roos D., Visser G. Apoptotic neutrophils in the circulation of patients with glycogen storage disease type 1b (GSD1b). Blood. 2003; 101(12): 5021-5024.
344. Kure S., Hou D.C., Suzuki Y., Yamagishi A., Hiratsuka M., Fukuda T., Sugie H., Kondo N., Matsubara Y., Narisawa K. Glycogen storage disease type Ib without neutropenia. J. Pediatr. 2000; 137: 253-256.
345. Kwon J.H., Lee Y.M., Cho J.H., Kim G.Y., Anduaga J., Starost M.F., Mansfield B.C., Chou J.Y. Liver-directed gene therapy for murine glycogen storage disease type Ib. Hum. Mol. Genet. 2017; 26(22): 4395-4405.
346. Lawrence N.T., Chengsupanimit T., Brown L.M., Derks T.G., Smit G.P., Weinstein D.A. Inflammatory Bowel Disease in Glycogen Storage Disease Type Ia. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2017; 64(2): e52-e54.
347. Lebensztejn D.M., Skiba E., Sobaniec-Lotowska M.E., Kaczmarski M. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in children with chronic hepatitis B treated with lamivudine. Adv. Med. Sci. 2007; 52: 114-119.

348. Lee J.K.T., Sagel S.S., Stanley R.J., Heiken J.P. Computed body tomography with MRI correlation. Source: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 2050 pp.
349. Lee P.J., Patel J.S., Fewtrell M., Leonard J.V., Bishop N.J. Bone mineralisation in type 1 glycogen storage disease. Eur. J. Pediatr. 1995; 154(6): 483-487.
350. Lee P.J., Leonard J.V. The hepatic glycogen storage disease – problems beyond childhood. J. Inherit. Metab. Dis. 1995; 18(4): 462-472.
351. Lee P.J., Dixon M.A., Leonard J.V. Uncooked cornstarch-efficacy in type I glycogenosis. Arch. Dis. Child. 1996; 74: 546-547.
352. Lee S., Kim S., Hwang S., Cherrington N.J., Ryu D.Y. Dysregulated expression of proteins associated with ER stress, autophagy and apoptosis in tissues from nonalcoholic fatty liver disease. Oncotarget. 2017; 8(38): 63370-63381.
353. Lee Y.M., Jun H.S., Pan C.J., Lin S.R., Wilson L.H., Mansfield B.C., Chou J.Y. Prevention of hepatocellular adenoma and correction of metabolic abnormalities in murine glycogen storage disease type Ia by gene therapy. Hepatology. 2012; 56(5): 1719-1729.
354. 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. Genetic basis of glycogen storage disease type 1a: prevalent mutations at the glucose-6-phosphatase locus. Am. J. Hum. Genet. 1995; 57: 766-771.
355. Lei K.-J., Shelly L.L., Lin B., Sidbury J.B., Chen Y.T., Nordlie R.C., Chou J.Y. Mutations in the glucose-6-phosphatase gene are associated with glycogen storage disease types 1a and 1aSP but not 1b and 1c. J. Clin. Invest. 1995; 95(1): 234-240.
356. Lei K.-J., Shelly L.L., Pan C.-J., Sidbury J.B., Chou J.Y. Mutations in the glucose-6-phosphatase gene that cause glycogen storage disease type 1a. Science. 1993; 262: 580-583.
357. 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.
358. Leroy V., Monier F., Bottari S., Trocme C., Sturm N., Hilleret M.N., Morel F., Zarski J.P. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid. Am. J. Gastroenterol. 2004; 99(2): 271-279.
359. Lesma E., Riva E., Giovannini M., Di Giulio A.M., Gorio A. Amelioration of neutrophil membrane function underlies granulocyte-colony stimulating factor action in glycogen storage disease 1b. Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2005; 18(2): 297-307.
360. Lettau M., Paulsen M., Kabelitz D., Janssen O. Storage, expression and function of Fas ligand, the key death factor of immune cells. Curr. Med. Chem. 2008; 15(17): 1684-1696.
361. Leuzzi R., Banhegyi G., Kardon T., Marcolongo P., Capecchi P.L., Burger H.J., Benedetti A., Fulceri R. 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.
362. Lévesque S., Auray-Blais C., Gravel E., Boutin M., Dempsey-Nunez L., Jacques P.E., Chenier S., Larue S., Rioux M.F., Al-Hertani W., Nadeau A., Mathieu J., Maranda B., Désilets V., Waters P.J., Keutzer J., Austin S., Kishnani P. Diagnosis of late-onset Pompe disease and other muscle disorders by next-generation sequencing. Orphanet J. Rare Dis. 2016; 11: 8.
363. L'hermine-Coulomb A., Beuzen F., Bouvier R., Rolland M.O., Froissart R., Menez F., Audibert F., 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. A. 2005; 139: 118-122.
364. Li J., Bombeck C.A., Yang S., Kim Y.M., Billiar T.R. Nitric oxide suppresses apoptosis via interrupting caspase activation and mitochondrial dysfunction in cultured hepatocytes. J. Biol. Chem. 1999; 274(24): 17325-17333.
365. Li Z., Berk M., McIntyre T.M., Gores G.J., Feldstein A.E. The lysosomal-mitochondrial axis in free fatty acid-induced hepatic lipotoxicity. Hepatology. 2008; 47(5): 1495-1503.

366. Li Z.X., He Y., Wu J., Liang D.M., Zhang B.L., Yang H., Wang L.L., Ma Y., Wei K.L. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis in children with infant hepatitis syndrome. World J. Gastroenterol. 2006; 12(44): 7155-7160.
367. Lin B., Hiraiwa H., Pan C.J., Nordile R.C., Chou J.Y. Type-1c glycogen storage disease is not caused by mutations in the glucose-6-phosphate transporter gene. Hum. Genet. 1999; 105(5): 515-517.
368. Liu P.P., de Villa V.H., Chen Y.S., Wang C.C., Wang S.H., Chiang Y.C., Jawan B., Cheung H.K., Cheng Y.F., Huang T.L., Eng H.L., Chuang F.R., Chen C.L. Outcome of living donor liver transplantation for glycogen storage disease. Transplant. Proc. 2003; 35: 366-368.
369. Longo N., Elsas L.J. Human glucose transporters. Adv. Pediatr. 1998; 45: 293-313.
370. Lozano L., Lara-Lemus R., Zenteno E., Alvarado-Vásquez N. The mitochondrial O-linked N-acetylglucosamine transferase (mOGT) in the diabetic patient could be the initial trigger to develop Alzheimer disease. Exp. Gerontol. 2014; 58: 198-202.
371. Lu C., Qiu Z., Sun M., Wang W., Wei M., Zhang X. Spectrum of AGL mutations in Chinese patients with glycogen storage disease type III: identification of 31 novel mutations. J. Hum. Genet. 2016; 61(7): 641-645.
372. Lu L.G., Zeng M.D. Evaluation of noninvasive diagnoses of hepatic fibrosis. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2008; 16(3): 165-168.
373. Lucchiari S., Pagliarani S., Salani S., Filocamo M., Di Rocco M., Melis D., Rodolico C., Musumeci O., Toscano A., Bresolin N., Comi G.P. Hepatic and neuromuscular forms of glycogenosis type III: nine mutations in AGL. Hum. Mutat. 2006; 27: 600-601.
374. Luckasson R., Borthwick-Duffy S., Buntinx W.H.E., Coulter D.L., Craig E.M., Reeve A., Schalock R.L., Snell M.E., Spitalnik D.M., Spreat S., Tasse M.J. Mental retardation: Definition, classification, and systems of supports (10th ed.). Washington DC: American Association on Mental Retardation, 2002; 238 pp.
375. Mackay I.R., Leskovsek N.V., Rose N.R. Cell damage and autoimmunity: a critical appraisal. J. Autoimmun. 2008; 30(1-2): 5-11.
376. Maichele A.J., Burwinkel B., Maire I., Sovik O., Kilimann M.W. Mutations in the testis/liver isoform of the phosphorylase kinase gamma subunit (PHKG2) cause autosomal liver glycogenosis in the gsd rat and in humans. Nat. Genet. 1996; 14: 337-340.
377. Mak K.M., Mei R. Basement Membrane Type IV Collagen and Laminin: An Overview of Their Biology and Value as Fibrosis Biomarkers of Liver Disease. Anat. Rec. (Hoboken). 2017; 300(8): 1371-1390.
378. Malbrunot-Wagner A.C., Bridoux L., Nousbaum J.B., Riou C., Dirou A., Ginies J.L., Maurage C., Cagnard B., Pelatan C., Dabadie A. Transient elastography and portal hypertension in pediatric patients with cystic fibrosis. Transient elastography and cystic fibrosis. J. Cyst. Fibros. 2011; 10(5): 338-342.
379. Malfatti E., Barnerias C., Hedberg-Oldfors C., Gitiaux C., Benezit A., Oldfors A., Carlier R.Y., Quijano-Roy S., 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.
380. Malhi H., Kaufman R.J. Endoplasmic reticulum stress in liver disease. J. Hepatol. 2011; 54(4): 795-809.
381. Manicone A.M., McGuire J.K. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation. Semin. Cell Dev. Biol. 2008; 19(1): 34-41.
382. Manzia T.M., Angelico R., Toti L., Cillis A., Ciano P., Orlando G., Anselmo A., Angelico M., Tisone G. Glycogen storage disease type Ia and VI associated with hepatocellular carcinoma: two case reports. Transplant. Proc. 2011; 43(4): 1181-1183.
383. Maran A., Crepaldi C., Avogaro A., Catuogno S., Burlina A., Poscia A., Tiengo A. Continuous glucose monitoring in conditions other than diabetes. Diabetes Metab. Res. Rev. 2004; 20 (Suppl. 2): S50-S55.

384. Marcolongo P., Barone V., Priori G., Pirola B., Giglio S., Biasucci G., Zammarchi E., Parenti G., Burchell A., Benedetti A., Sorrentino V. Structure and mutation analysis of the glycogen storage disease type 1b gene. FEBS Lett. 1998; 436: 247-250.
385. Martin A.P., Bartels M., Schreiber S., Buehrdel P., Hauss J., Fangmann J. Successful staged kidney and liver transplantation for glycogen storage disease type Ib: a case report. Transplant. Proc. 2006; 38: 3615-3619.
386. Martinez-Ruiz G., Maldonado V., Ceballos-Cancino G., Grajeda J.P., Melendez-Zajgla J. Role of Smac/DIABLO in cancer progression. J. Exp. Clin. Cancer Res. 2008; 27: 48.
387. Matern D., Starzl T.E., Arnaout W., Barnard J., Bynon J.S., Dhawan A., Emond J., Haagsma E.B., Hug G., Lachaux A., Smit G.P., Chen Y.T. Liver transplantation for glycogen storage disease types I, III, and IV. Eur. J. Pediatr. 1999; 158 (Suppl 2): S43-S48.
388. McDiarmid S.V., Anand R., Lindblad A.S. Development of a pediatric end-stage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation. Transplantation. 2002; 74(2): 173-181.
389. McHutchison J.G., Blatt L.M., de Medina M., Craig J.R., Conrad A., Schiff E.R., Tong M.J. Measurment of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. Consensus Interferon Study Group. J. Gastroenterol. Hepatol. 2000; 15: 945-951.
390. Meenakshi S.R., Agarwal R. Nitric oxide levels in patients with chronic renal disease. J. Clin. Diagn. Res. 2013; 7(7): 1288-1290.
391. Melis D., Parenti G., Della Casa R., Sibilio M., Berni Canani R., Terrin G., Cucchiara S., Andria G. 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: 1415-1421.
392. Melis D., Fulceri R., Parenti G., Marcolongo P., Gatti R., Parini R., Riva E., Della Casa R., Zammarchi E., Andria G., Benedetti A. Genotype/phenotype correlation in glycogen storage disease type 1b: a multicentre study and review of the literature. Eur. J. Pediatr. 2005; 164: 501-508.
393. Melis D., Pivonello R., Cozzolino M., Della Casa R., Balivo F., Del Puente A., Dionisi-Vici C., Cotugno G., Zuppaldi C., Rigoldi M., Parini R., Colao A., Andria G., Parenti G. Impaired bone metabolism in glycogen storage disease type 1 is associated with poor metabolic control in type 1a and with granulocyte colony-stimulating factor therapy in type 1b. Horm. Res. Paediatr. 2014; 81(1): 55-62.
394. Melis D., Rossi A., Pivonello R., Del Puente A., Pivonello C., Cangemi G., Negri M., Colao A., Andria G., Parenti G. Reduced bone mineral density in glycogen storage disease type III: evidence for a possible connection between metabolic imbalance and bone homeostasis. Bone. 2016; 86: 79-85.
395. Mergo P.J., Ros P.R. Imaging of diffuse liver disease. Radiol. Clin. North. Am. 1998; 36(2): 365-375.
396. Michon C.C., Gargiulo M., Hahn-Barma V., Petit F., Nadaj-Pakleza A., Herson A., Eymard B., Labrune P., Laforet P. Cognitive profile of patients with glycogen storage disease type III: a clinical description of seven cases. J. Inherit. Metab. Dis. 2015; 38(3): 573-580.
397. Mili A., Ben Charfeddine I., Mamaï O., Abdelhak S., Adala L., Amara A., Pagliarani S., Lucchiarri S., Ayadi A., Tebib N., Harbi A., Bouguila J., H'Mida D., Saad A., Limem K., Comi G.P., Gribaa M. Molecular and biochemical characterization of Tunisian patients with glycogen storage disease type III. J. Hum. Genet. 2012; 57(3): 170-175.
398. Mimaki M., Wang X., McKenzie M., Thorburn D.R., Ryan M.T. Understanding mitochondrial complex I assembly in health and disease. Biochim. Biophys. Acta. Bioenergetics. 2012; 1817: 851-862.
399. Minarich L.A., Kirpich A., Fiske L.M., Weinstein D.A. Bone mineral density in glycogen storage disease type Ia and Ib. Genet. Med. 2012; 14: 737-741.

400. Minen F. Cont G., De Cunto A., Martelossi S., Ventura A., Maggiore G., Faletra F., Gasparini P., Cassandrini D. Delayed diagnosis of glycogen storage disease type III. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2012; 54(1): 122-124.
401. Miner T.A., Waters E.M., Robinson D.C., Pierce J.P. Degenerating processes identified by electron microscopic immunocytochemial methods. Meth. Mol. Biol. 2011; 193(1): 23-59.
402. Mizuochi T., Kimura A., Nishiura H., Inomata Y., Okajima H., Sugie H., Mitsubuchi H., Yagi M., Kage M. Liver biopsy is an important procedure in the diagnosis of glycogen storage disease type IV. Pediatr. Int. 2011; 53(1): 129-130.
403. Mogahed E.A., Girgis M.Y., Sobhy R., Elhabashy H., Abdelaziz O.M., El-Karaksy H. Skeletal and cardiac muscle involvement in children with glycogen storage disease type III. Eur. J. Pediatr. 2015; 174(11): 1545-1548.
404. Mönch E., Moses S.W. Angeborene Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels – Glykogenosen und Defekte des Monosaccharidstoffwechsels. 1. Auflage – Bremen: UNI-MED, 2012; 189 p.
405. Montazeri G., Estakhri A., Mohamadnejad M., Nouri N., Montazeri F., Mohammadkani A., Derakhshan M.H., Zamani F., Samiee S., Malekzadeh R. Serum hyaluronate as a non-invasive marker of hepatic fibrosis and inflammation in HBeAg-negative chronic hepatitis B. BMC Gastroenterol. 2005; 12(5): 32.
406. Moon J.C., Mundy H.R., Lee P.J., Mohiaddin R.H., Pennell D.J. Images in cardiovascular medicine. Myocardial fibrosis in glycogen storage disease type III. Circulation. 2003; 107(7): e47.
407. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med. Care. 1986; 24(1): 67-74.
408. Moses S.W. Historical highlights and unsolved problems in type 1 Eur. J. Pediatr. 2002; 161 (Suppl.1): S2-S9.
409. 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.
410. Moyer K., Balistreri W. Hepatobiliary disease in patients with cystic fibrosis. Curr. Opin. Gastroenterol. 2009; 25(3): 272-278.
411. Mundy H.R., Williams J.E., Lee P.J. , Fewtrell M.S. Reduction in bone mineral density in glycogenosis type III may be due to a mixed muscle and bone deficit. J. Inherit. Metab. Dis. 2008; 31(3): 418-423.
412. Murawaki Y., Ikuta Y., Okamoto K., Koda M., Kawasaki H. Diagnostic value of serum markers of connective tissue turnover for predicting histological staging and grading in patients with chronic hepatitis C. J. Gastroenterol. 2001; 36(6): 399-406.
413. Murphy G., Nagase H. Localizing matrix metalloproteinase activities in the pericellular environment. FEBS J. 2011; 278: 2-15.
414. Nagata S. Apoptosis and autoimmune diseases. Ann. NY. Acad. Sci. 2010; 1209: 10-16.
415. Nalin T., Venema K., Weinstein D.A., de Souza C.F., Perry I.D., van Wandelen M.T., van Rijn M., Smit G.P., Schwartz I.V., Derks T.G. In vitro digestion of starches in a dynamic gastrointestinal model: an innovative study to optimize dietary management of patients with hepatic glycogen storage diseases. J. Inherit. Metab. Dis. 2015; 38(3): 529-536.
416. Nam T.H., Park B.J., Sung D.J., Kim M.J., Han N.Y., Sim K.C., Lee J.H., Cho S.B. Non-invasive assessment of liver fibrosis using acoustic structure quantification: comparison with transient elastography in chronic viral hepatitis. Abdom. Radiol. (NY). 2016; 41(2): 239-247.
417. National Center of Biotechnology Information. Basic Local Alignment Search Tool [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi. Дата обращения: 10.03.2018.
418. NCBI/Primer-BLAST: Finding primers specific to your PCR template (using Primer3 and BLAST) [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast. Дата обращения: 11.03.2018.

419. Neuman M.G., Cohen L.B., Nanau R.M. Hyaluronic acid as a non-invasive biomarker of liver fibrosis. Clin Biochem. 2016; 49(3): 302-315.
420. Newgard C.B., Fletterick R.J., Anderson L.A., Lebo R.V. The polymorphic locus for glycogen storage disease VI (liver glycogen phosphorylase) maps to chromosome 14. Am. J. Hum. Genet. 1987; 40: 351-364.
421. Next-generation DNA sequencing informatics S.M.Brown (ed.). Cold Spring Harbor (New York): Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2013; 241 p.
422. Ng E.S., Gupta S., Khin S.M., Mak A. Gout, anemia, and hepatomegaly in a young man with glycogen storage disease. J. Clin. Rheumatol. 2012; 18(4): 222-223.
423. Nishigaki T. Glycogen storage disease type Ia, Ic and Id. Ryoikibetsu Shokogun Shirizu. 1998; 18(Pt 1): 30-33.
424. Nobili V., Monti L., Alisi A., Lo Zupone C., Pietrobattista A., Tomà P. Transient elastography for assessment of fibrosis in paediatric liver disease. Pediatr. Radiol. 2011; 41(10): 1232-1238.
425. Nordlie R.C., Sukalski K.A., Muñoz J.M., Baldwin J.J. Type Ic, a novel glycogenosis. Underlying mechanism. J. Biol. Chem. 1983; 258(16): 9739-9744.
426. Nunnari J., Suomalainen A. Mitochondria: in sickness and health. Cell. 2012; 148(6): 1145-1159.
427. Okubo M., Ucar S.K., Podskarbi T., Murase T., Shin Y.S., Coker M. Molecular and clinical delineation of 12 patients with glycogen storage disease type III in Western Turkey. Clin. Chim. Acta. 2015; 439: 162-167.
428. Online Mendelian Inheritance in Man [Электронный ресурс]. Режим доступа: http:// http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim. Дата обращения: 11.03.2018.
429. Oterdoom L.H., Verweij K.E., Biermann K., Langeveld M., van Buuren H.R. Hepatocellular Adenomas and Carcinoma in Asymptomatic, Non-Cirrhotic Type III Glycogen Storage Disease. J. Gastrointestin. Liver Dis. 2015; 24(4): 515-518.
430. Ovchinsky N., Moreira R.K., Lefkowitch J.H., Lavine J.E. Liver biopsy in modern clinical practice: a pediatric point-of-view. Adv. Anat. Pathol. 2012; 19(4): 250-262.
431. Özen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. World J. Gastroenterol. 2007; 13(18): 2541-2553.
432. Packman W., Henderson S.L., Mehta I., Ronen R., Danner D., Chesterman B., Packman S. Psychosocial issues in families affected by maple syrup urine disease. J. Genet. Couns. 2007; 16: 799-809.
433. Pagliarini D.J., Rutter J. Hallmarks of a new era in mitochondrial biochemistry. Genes Dev. 2013; 27(24): 2615-2627.
434. Panaro F., Andorno E., Basile G., Morelli N., Bottino G., Fontana I., Bertocchi M., DiDomenico S., Miggino M., Saltalamacchia L., Ghinolfi D., Bonifazio L., Jarzembowski T.M., Valente U. Simultaneous liver-kidney transplantation for glycogen storage disease type Ia (von Gierke's disease). Transplant. Proc. 2004; 36: 1483-1484.
435. Paradies G., Paradies V., Ruggiero F.M., Petrosillo G. Oxidative stress, cardiolipin and mitochondrial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease. World J. Gastroenterol. 2014; 20(39): 14205-14218.
436. Parker P., Burr I., Slonim A., Ghishan F.K., Greene H. Regression of hepatic adenomas in type Ia glycogen storage disease with dietary therapy. Gastroenterology. 1981; 81(3): 534-536.
437. Parnas L.K., Wagner R. Beobachtungen uber Zuckerneubildung I Mitteilung. Nach Versuchen, die in einem Falle besonderer Kohlen hydratstoffwechselstorung angestellt wunden. Biochem. Z. 1922; 127: 55-65.
438. Parvari R., Moses S., Shen J., Hershkovitz E., Lerner A., Chen Y.T. A single-base deletion in the 3'-coding region of glycogendebranching enzyme is prevalent in glycogen storage disease type IIIA in a population of North African Jewish patients. Eur. J. Hum. Genet. 1997; 5: 266-270.

439. Pathology of the Liver: 4th edition. R.N.M. Macsween, A.D. Burt, B.C. Portman, K.G. Ishak, P.J. Scheurer, P.P. Anthony (Eds.). London: Churchill Livingstone, 2001; 982 pp.
440. Pavlopoulos G.A., Oulas A., Iacucci E., Sifrim A., Moreau Y., Schneider R., Aerts J., Iliopoulos I. Unraveling genomic variation from next generation sequencing data. BioData Min. 2013; 6(1): 13.
441. Peeks F., Steunenberg T.A., de Boer F., Rubio-Gozalbo M.E., Williams M., Burghard R., Rajas F., Oosterveer M.H., Weinstein D.A., Derks T.G. Clinical and biochemical heterogeneity between patients with glycogen storage disease type IA: the added value of CUSUM for metabolic control. J. Inherit. Metab. Dis. 2017; 40: 695-702.
442. Perrault J., McGill D.B., Ott B.J., Taylor W.F. Liver biopsy: complications in 1000 inpatients and outpatients. Gastroenterology. 1978; 74: 103-106.
443. Peters D.G., Yatsenko S.A., Surti U., Rajkovic A. Recent advances of genomic testing in perinatal medicine. Semin. Perinatol. 2015; 39(1): 44-54.
444. Peyrot M., Rubin R. Persistence of depressive symptoms in diabetic adults. Diabetes Care. 1999; 22: 448-452.
445. Pickhardt P.J., Park S.H., Hahn L., Lee S.G., Bae K.T., Yu E.S. Specificity of unenhanced CT for non-invasive diagnosis of hepatic steatosis: implications for the investigation of the natural history of incidental steatosis. Eur. Radiol. 2012; 22(5): 1075-1082.
446. Prokop M. Galanski M., van der Molen A.J., Schaefer-Prokop C. Spiral and multislice computed tomography of the body. Thieme, 2003; 1090 pp.
447. QIAGEN Bioinformatics [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://portal.biobase-international.com/hgmd. Дата обращения: 11.03.2018.
448. Ra H.-J., Parks W.C. Control of matrix metalloproteinase catalytic activity. Matrix Biol. 2007; 26(8): 587-596.
449. Radermecker R.P., Saint Remy A., Scheen A.J., Bringer J., Renard E. Continuous glucose monitoring reduces both hypoglycaemia and HbA1c in hypoglycaemia-prone type 1 diabetic patients treated with a portable pump. Diabetes Metab. 2010; 36(5): 409-413.
450. Rake J.P., Visser G., Huismans D., Huitema S., van der Veer E., Piers D.A., Smit G.P. Bone mineral density in children, adolescents and adults with glycogen storage disease type Ia: a cross-sectional and longitudinal study. J. Inherit. Metab. Dis. 2003; 26(4): 371-384.
451. Rake J.P., Visser G., Labrune P., Leonard J.V., Ullrich K., Smit G.P. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). Eur. J. Pediatr. 2002; 161 (Suppl. 1): S20-S34.
452. 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-S119.
453. Ranked and awarded as India's No1 Genetic DNA Testing Lab. DNA Labs India. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://dnalabsindia.com. Дата обращения: 11.03.2018.
454. Ratziu V., Charlotte F., Heurtier A., Gombert S., Giral P., Bruckert E., Grimaldi A., Capron F., Poynard T. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2005; 128(7): 1898-1906.
455. Ravenscroft G., Thompson E.M., Todd E.J., Yau K.S., Kresoje N., Sivadorai P., Friend K., Riley K., Manton N.D., Blumbergs P., Fietz M., Duff R.M., Davis M.R., Allcock R.J., Laing N.G. Whole exome sequencing in foetal akinesia expands the genotype-phenotype spectrum of GBE1 glycogen storage disease mutations. Neuromuscul. Disord. 2013; 23(2): 165-169.
456. Regev A., Berho M., Jeffers L.J., Milikowski C., Molina E.G., Pyrsopoulos N.T., Feng Z.Z., Reddy K.R., Schiff E.R. Sampling errer and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection Am. J. Gastroenterol. 2002; 97: 2614-2618.

457. Reubold T.F., Wohlgemuth S., Eschenburg S. A new model for the transition of APAF-1 from inactive monomer to caspase-activating apoptosome. J. Biol. Chem. 2009; 284(47): 32717-32724.
458. Richard E., Blouin J.M., Harambat J., Llanas B., Bouchet S., Acquaviva C., de la Faille R. Late diagnosis of primary hyperoxaluria type III. Ann. Clin. Biochem. 2017; 54(3): 406-411.
459. Riedl S.J., Shi Y. Molecular mechanisms of caspase regulation during apoptosis. Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2004; 5(11): 897-907.
460. Rock J.R., Barkauskas C.E., Cronce M.J., Xue Y., Harris J.R., Liang J., Noble P.W., Hogan B.L. Multiple stromal populations contribute to pulmonary fibrosis without evidence for epithelial to mesenchymal transition. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011; 108(52): E1475-E1483.
461. Rodríguez-Jiménez C., Santos-Simarro F., Campos-Barros Á., Camarena C., Lledín D., Vallespín E., Del Pozo Á., Mena R., Lapunzina P., Rodríguez-Nóvoa S. A new variant in PHKA2 is associated with glycogen storage disease type IXa. Mol. Genet. Metab. Rep. 2017; 10: 52-55.
462. 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.
463. Ross K.M., Brown L.M., Corrado M.M., Chengsupanimit T., Curry L.M., Ferrecchia I.A., Porras L.Y., Mathew J.T., Weinstein D.A. Safety and Efficacy of Chronic Extended Release Cornstarch Therapy for Glycogen Storage Disease Type I. JIMD Rep. 2016; 26: 85-90.
464. Rousseau-Nepton I., Huot C., Laforte D., Mok E., Fenyves D., Constantin E., Mitchell J. Sleep and quality of life of patients with glycogen storage disease on standard and modified uncooked cornstarch. Mol. Genet. Metab. 2018; 123(3): 326-330.
465. Rowland M., Broderick A., Bourke B. Behavioral and nutritional treatment to improve energy intake and growth in toddlers and preschool-aged children with cystic fibrosis. Pediatrics. 2006; 118(1): 432.
466. Rowland M., Bourke B. Liver disease in cystic fibrosis. Curr. Opin. Pulm. Med. 2011; 17(6): 461-466.
467. Rutter J., Winge D.R., Schiffman J.D. Succinate dehydrogenase – assembly, regulation and role in human disease. Mitochondrion. 2010; 10(4): 393-401.
468. Sakamoto A., Hayashi H., Sakamoto I., Isomoto I., Eguchi S., Takatsuki M., Kanematsu T., Abe K., Hayashi T., Uetani M. Multiple hepatocellular adenomas in a patient with glycogen storage disease type I: various enhancement patterns in MRI with Gd-EOB-DTPA. Abdom. Imaging. 2012; 37(2): 239-243.
469. Saltik-Temizel I.N., Kocak N., Özen H., Yuce A., Gurakan F., Demir H. Inflammatory bowel disease-like colitis in a young Turkish child with glycogen storage disease type 1b and elevated platelet count. Turk. J. Pediatr. 2005; 47: 180-182.
470. Sanger F., Coulson A.R. A rapid method for determining sequences in DNA by primed syntesis with DNA polymerase. J. Mol. Biol. 1975; 94: 444-448.
471. Sanger F. Niclein S., Coulson A.R. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1977; 74: 5463-5467.
472. Santer R., Kinner M., Steuerwald U., Kjaergaard S., Skovby F., Simonsen H., Shaiu W.-L., Chen Y.-T., Schneppenheim R., Schaub J. Molecular genetic basis and prevalence of glycogen storage disease type IIIA in the Faroe Islands. Europ. J. Hum. Genet. 2001; 9: 388-391.
473. Santos B.L., Souza C.F., Schuler-Faccini L., Refosco L., Epifanio M., Nalin T., Vieira S.M., Schwartz I.V. Glycogen storage disease type I: clinical and laboratory profile. J. Pediatr. (Rio J). 2014; 90(6): 572-579.

474. Schänzer A., Faas D., Rust S., Podskarbi T., van Kuilenburg A.B., Scarpa M., Kunze A., Marquardt T., Hahn Distinctly A. Elevated Chitotriosidase Activity in a Child with Congenital Andersen Disease (Glycogen Storage Disease Type IV). Klin. Padiatr. 2016; 228(5): 277-279.
475. Schon E.A., DiMauro S., Hirano M. Human mitochondrial DNA: roles of inherited and somatic mutations. Nat. Rev. Genet. 2012; 13(12): 878-890.
476. Schwahn B., Rauch F., Wendel U., Schönau E. Low bone mass in glycogen storage disease type 1 is associated with reduced muscle force and poor metabolic control. J. Pediatr. 2002; 141(3): 350-356.
477. Scott I. The role of mitochondria in the mammalian antiviral defense system. Mitochondrion. 2010; 10(4): 316-320.
478. Sechi A., Deroma L., Paci S., Lapolla A., Carubbi F., Burlina A., Rigoldi M., Di Rocco M. Quality of life in adult patients with glycogen storage disease type I: results of a multicenter italian study. JIMD Rep. 2014; 14: 47-53.
479. Sela-Passwell N., Rosenblum G., Shoham T., Sagi I. Structural and functional bases for allosteric control of MMP activities: can it pave the path for selective inhibition? Biochim. Biophys. Acta. 2010; 1803(1): 29-38.
480. Senior B., Loridan L. Functional differentiation of glycogenoses of the liver with respect to the use of glycerol. N. Engl. J. Med. 1968; 279: 965-970.
481. Sentner C.P., Hoogeveen I.J., Weinstein D.A., Santer R., Murphy E., McKiernan P.J., Steuerwald U., Beauchamp N.J., Taybert J., Laforêt P., Petit F.M., Hubert A., Labrune P., Smit G.P., Derks T.G. Glycogen storage disease type III: diagnosis, genotype, management, clinical course and outcome. J. Inherit. Metab. Dis. 2016; 39(5): 697-704.
482. Sever S., Weinstein D.A., Wolfsdorf J.I., Gedik R., Schaefer E.J. Glycogen storage disease type Ia: linkage of glucose, glycogen, lactic acid, triglyceride, and uric acid metabolism. J. Clin. Lipidol. 2012; 6(6): 596-600.
483. Shah K.K., O'Dell S.D. Effect of dietary interventions in the maintenance of normoglycaemia in glycogen storage disease type 1a: a systematic review and meta-analysis. J. Hum. Nutr. Diet. 2013; 26(4): 329-339.
484. 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: 352-357.
485. Shieh J.J., Lu Y.H., Huang S.W., Huang Y.H., Sun C.H., Chiou H.J., Liu C., Lo M.Y., Lin C.Y., Niu D.M. Misdiagnosis as steatohepatitis in a family with mild glycogen storage disease type 1a. Gene. 2012; 509(1): 154-157.
486. Siller-López F., Sandoval A., Salgado S., Salazar A., Bueno M., Garcia J., Vera J., Gálvez J., Hernández I., Ramos M., Aguilar-Cordova E., Armendariz-Borunda J. Treatment with human metalloproteinase-8 gene delivery ameliorates experimental rat liver cirrhosis. Gastroenterology. 2004; 126(4): 1122–1133, discussion 949.
487. Sparrow S.S., Cicchetti D.V., Balla D.A. Vineland Adaptive Behavior Scales, 2nd edition (Vineland-II): Survey forms manual. Pearson, Minneapolis, MN, 2005 [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.pearsonclinical.com/psychology/products/100000668/vineland-adaptive-behavior-scales-second-edition-vineland-ii-vineland-ii.html. Дата обращения: 09.03.2018.
488. Sporea I., Sirli R., Deleanu A., Tudora A., Curescu M., Cornianu M., Lazar D. Comparison of the liver stiffness measurement by transient elastography with the liver biopsy. World J. Gastroenterol. 2008; 14(42): 6513-6517.
489. Sporea I., Sirli R., Deleanu A., Popescu A., Cornianu M. Liver stiffness measurement by transient elastography in clinical practice. J. Gastrointestin. Liver. Dis. 2008; 17(4): 395-399.
490. Sprangers, M.A.G., Schwartz C.E. Integrating response shift into health-related quality of life research: a theoretical model. Soc. Sci. Med. 1999; 48: 1507-1515.

491. Storch E., Keeley M., Merlo L., Jacob M., Correia C., Weinstein D. Psychosocial functioning in youth with glycogen storage disease type I. J. Pediatr. Psychol. 2008; 33(7): 728-738.
492. Strandberg R.B., Graue M., Wentzel-Larsen T., Peyrot M., Rokne B. Relationships of diabetes-specific emotional distress, depression, anxiety, and overall well-being with HbA1c in adult persons with type 1 diabetes. J. Psychosom. Res. 2014; 77(3): 174-179.
493. Sun B., Li S., Yang L., Damodaran T., Desai D., Diehl A.M., Alzate O., Koeberl D.D. Activation of glycolysis and apoptosis in glycogen storage disease type Ia. Mol. Genet. Metab. 2009; 97(4): 267-271.
494. Sun B., Brooks E.D., Koeberl D.D. Preclinical Development of New Therapy for Glycogen Storage Diseases. Curr. Gene Ther. 2015; 15(4): 338-347.
495. Szymańska E., Szymańska S., Truszkowska G., Ciara E., Pronicki M., Shin Y.S., Podskarbi T., Kępka A., Śpiewak M., Płoski R., Bilińska Z.T., Rokicki D. 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.
496. Talwarkar J.A., Kurtz D.M., Schoenleber S.J., West C.P., Montoric V.M. Непрямая эластография печени с помощью ультразвука в диагностике фиброза: систематический обзор и метаанализ. Клиническая гастроэнтерология и гепатология. 2008; 1(2): 76-83.
497. Tang N.L., Hui J., Young E., Worthington V., To K.F., Cheung K.L., Li C.K., Fok T.F. A novel mutation (G233D) in the glycogen phosphorylase gene in a patient with hepatic glycogen storage disease and residual enzyme activity. Mol. Genet. Metab. 2003; 79: 142-145.
498. Tanner J.M., Healy M.J.R., Goldstein H., Cameron N. Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW3 Method). Saunders Ltd.; 3rd Bk&CD edition, 2001; 128 p.
499. Terashima M., Fujita Y., Togashi Y., Sakai K., De Velasco M.A., Tomida S., Nishio K. KIAA1199 interacts with glycogen phosphorylase kinase β-subunit (PHKB) to promote glycogen breakdown and cancer cell survival. Oncotarget. 2014; 5(16): 7040-7050.
500. Thon V.J., Khalil M., Cannon J.F. Isolation of human glycogen branching enzyme cDNAs by screening complementation in yeast. J. Biol. Chem. 1993; 268: 7509-7513.
501. Thwaites R.M.A., Price M.S. Уменьшение бремени бронхиальной астмы: улучшение качества жизни пациентов. Пульмонология. 1998; 3: 19-23.
502. Tobon A. Metabolic myopathies. Continuum (Minneap. Minn.). 2013; 19(6): 1571-1597.
503. Trocme C., Leroy V., Sturm N., Hilleret M.N., Bottari S., Morel F., Zarski J.P. Longitudinal evaluation of a fibrosis index combining MMP-1 and PIIINP compared with MMP-9, TIMP-1 and hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C treated by interferon-alpha and ribavirin. J. Viral Hepat. 2006; 13(10): 643-651.
504. Tsilianidis L.A., Fiske L.M., Siegel S., Lumpkin C., Hoyt K., Wasserstein M., Weinstein D.A. Aggressive therapy improves cirrhosis in glycogen storage disease type IX. Mol. Genet. Metab. 2013; 109(2): 179-182.
505. Tsui P.H., Ho M.C., Tai D.I., Lin Y.H., Wang C.Y., Ma H.Y. Acoustic structure quantification by using ultrasound Nakagami imaging for assessing liver fibrosis. Sci. Rep. 2016; 6: 33075.
506. Ueno N., Tomita M., Ariga T., Ohkawa M., Nagano S., Takahashi Y., Arashima S., Matsumoto S. Impaired monocyte function in glycogen storage disease type Ib. Eur. J. Pediatr. 1986; 145: 312-314.
507. Upton P., Lawford J., Eiser C. Parent-child agreement across child health-related quality of life instruments: a review of the literature. Qual. Life Res. 2008; 17: 895-913.
508. van Beurden E.A., de Graaf M., Wendel U., Gitzelmann R., Berger R., van den Berg I.E. Autosomal recessive liver phosphorylase kinase deficiency caused by a novel

splice-site mutation in the gene encoding the liver gamma subunit (PHKG2). Biochem. Biophys. Res. Commun. 1997; 236(3): 544-548.
509. van Creveld S. Over een bijzondere stoornis in de koolhydraatstof-Wisseling in den kinderleeftijd. Nederl. Maandschr. Geneesk. 1928; 8: 349-359.
510. van Hoof F., Hers H.G. The subgroups of type III glycogenosis. Europ. J. Biochem. 1967; 2: 265-270.
511. Varni J.W., Seid M., Kurtin P.S. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. Med. Care. 2001; 39(8): 800-812.
512. Varni J.W., Seid M., Rode C.A. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. Med. Care. 1999; 37: 126-139.
513. Vega A.I., Medrano C., Navarrete R., Desviat L.R., Merinero B., Rodríguez-Pombo P., Vitoria I., Ugarte M., Pérez-Cerdá C., Pérez B. Molecular diagnosis of glycogen storage disease and disorders with overlapping clinical symptoms by massive parallel sequencing. Genet. Med. 2016; 18(10): 1037-1043.
514. Veiga-da-Cunha M., Gerin I., Chen Y.T., de Barsy T., de Lonlay P., Dionisi-Vici C., Fenske C.D., Lee P.J., Leonard J.V., Maire I., McConkie-Rosell A., Schweitzer S., Vikkula M., van Schaftingen E. A gene on chromosome 11q23 coding for a putative glucose- 6-phosphate translocase is mutated in glycogen-storage disease types Ib and Ic. Am. J. Hum. Genet. 1998; 63(4): 976-983.
515. Verbeek R.J., Sentner C.P., Smit G.P., Maurits N.M., Derks T.G., van der Hoeven J.H., Sival D.A. Muscle Ultrasound in Patients with Glycogen Storage Disease Types I and III. Ultrasound Med. Biol. 2016; 42(1): 133-142.
516. Visser G., Rake J.P., 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.
517. Visser G., Rake J.P., Fernandes J., Labrune P., Leonard J.V., Moses S., Ullrich K., Smit G.P. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: results of the European Study on Glycogen Storage Disease type I. J. Pediatr. 2000; 137(2): 187-191.
518. Vivatrat N., Barshop B.A., Jones K.L. Severe hypertriglyceridemia and recurrent pancreatitis in a girl with type Ia glycogen storage disease and type III hyperlipoproteinemia. Am. J. Med. Genet. A. 2009; 149A(11): 2557-2559.
519. Volz M.S., Nassir M., Treese C., von Winterfeld M., Plöckinger U., Epple H.J., Siegmund B. Inflammatory bowel disease (IBD)-like disease in a case of a 33-year old man with glycogenosis 1b. BMC Gastroenterol. 2015; 15: 45.
520. Walterfang M., Bonnot O., Mocellin R., Velakoulis D. The neuropsychiatry of inborn errors of metabolism. J. Inherit. Metab. Dis. 2013; 36: 687-702.
521. Wang D.Q., Fiske L.M., Carreras C.T., Weinstein D.A. Natural history of hepatocellular adenoma formation in glycogen storage disease type I. J. Pediatr. 2011; 159(3): 442-446.
522. Wang J., Cui H., Lee N.C., Hwu W.L., Chien Y.H., Craigen W.J., Wong L.J., Zhang V.W. Clinical application of massively parallel sequencing in the molecular diagnosis of glycogen storage diseases of genetically heterogeneous origin. Genet. Med. 2013; 15(2): 106-114.
523. Wang K. Autophagy and apoptosis in liver injury. Cell Cycle. 2015; 14(11): 1631-1642.
524. Weber S.L., Segal S., Packman W. Inborn errors of metabolism: psychosocial challenges and proposed family systems model of intervention. Mol. Genet. Metab. 2012; 105: 537-541.
525. Wei C.L., Hon W.M., Lee K.H., Khoo H.E. Temporal expression of hepatic inducible nitric oxide synthase in liver cirrhosis. World J. Gastroenterol. 2005; 11(3): 362-367.

526. Wei Y., Rector R.S., Thyfault J.P., Ibdah J.A. Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction. World J. Gastroenterol. 2008; 14(2): 193-199.
527. Weinstein D.A., Correia C.E., Conlon T., Specht A., Verstegen J., Onclin-Verstegen K., Campbell-Thompson M., Dhaliwal G., Mirian L., Cossette H., Falk D.J., Germain S., Clement N., Porvasnik S., Fiske L., Struck M., Ramirez H.E., Jordan J., Andrutis K., Chou J.Y., Byrne B.J., Mah C.S. Adeno-associated virus-mediated correction of a canine model of glycogen storage disease type Ia. Hum. Gene Ther. 2010; 21: 903-910.
528. Weinstein D.A., Wolfsdorf J.I. Effect of continuous glucose therapy with uncooked cornstarch on the long-term clinical course of type 1a glycogen storage disease. Eur. J. Pediatr. 2002; 161 (Suppl. 1): S35-S39.
529. Wendel U., Schroten H., Burdach S., Wahn V. Glycogen storage disease type Ib: infectious complications and measures for prevention. Eur. J. Pediatr. 1993; 152 (Suppl 1): S49-S51.
530. White F.J., Jones S.A. The use of continuous glucose monitoring in the practical management of glycogen storage disorders. J. Inherit. Metab. Dis. 2011; 34(3): 631-642.
531. Wierzbicki A.S., Watt G.F., Lynas J., Winder A.F., Wray R. Very low-density lipoprotein apolipoprotein B-100 turnover in glycogen storage disease type Ia (von Gierke disease). J. Inherit. Metab. Dis. 2001; 24(5): 527-534.
532. Wightman J.M., Gordon S. Acute management of glycogen storage disease type Ia. J. Emerg. Med. 1993; 11(3): 265-269.
533. Wilkinson D.A., Tonin P., Shanske S., Lombes A., Carlson G.M., DiMauro S. Clinical and biochemical features of 10 adult patients with muscle phosphorylase kinase deficiency. Neurology. 1994; 44: 461-466.
534. Willems P.J., Hendrickx J., van der Auwera B.J., Vits L., Raeymaekers P., Coucke P.J., van den Bergh I., Berger R., Smit G.P.A., van Broeckhoven C., Kilimann M.W., van Elsen A.F., Fernandes J.F. Mapping of the gene for X-linked liver glycogenosis due to phosphorylase kinase deficiency to human chromosome region Xp22. Genomics. 1991; 9: 565-569.
535. Witters P., De Boeck K., Dupont L., Proesmans M., Vermeulen F., Servaes R., Verslype C., Laleman W., Nevens F., Hoffman I., Cassiman D. Non-invasive liver elastography (Fibroscan) for detection of cystic fibrosis-associated liver disease. J. Cyst. Fibros. 2009; 8(6): 392-399.
536. Wolfsdorf J.I., Holm I.A., Weinstein D.A. Glycogen storage diseases: phenotypic, genetic, and biochemical characteristics, and therapy. Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. 1999; 28(4): 801-823.
537. Wong, E.M. Hypogonadotropic Hypogonadism in Males with Glycogen Storage Disease Type 1 / E.M. Wong, A. Lehman, P. Acott, J. Gillis, D.L. Metzger, S. Sirrs // JIMD Rep. – 2017. – Vol. 36. – P. 79-84.
538. World Health Organization – 2003. Adherence to long term therapies. Evidence for action. – Switzerland; 194 pp. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf. Дата обращения: 29.03.2018.
539. Wuyts W., Reyniers E., Ceuterick C., Storm K., de Barsy T., Martin J.J. Myopathy and phosphorylase kinase deficiency caused by a mutation in the PHKA1 gene. Am. J. Med. Genet. A. 2005; 133A(1): 82-84.
540. Xu H.G., Fang J.P., Huang S.L., Li H.G., Zhong F.Y., Guo H.X., Su H. Diagnostic values of serum levels of HA, PC III, C IV and LN to the liver fibrosis in children with beta-thalassemia major. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2003; 41(8): 603-606.
541. Yamada T., Ishibashi T., Tamura R., Takahashi S. CT of the liver in glycogen storage disease. Japan. J. of Clin. Radiol. 1999; 44(13): 1645-1650.
542. Yamashita C.M., Dolgonos L., Zemans R.L., Young S.K., Robertson J., Briones N., Suzuki T., Campbell M.N., Gauldie J., Radisky D.C., Riches D.W., Yu G., Kaminski N.,

McCulloch C.A., Downey G.P. Matrix metalloproteinase 3 is a mediator of pulmonary fibrosis. Am. J. Pathol. 2011; 179(4): 1733-1745.

543. Yang B.-Z., Ding J.-H., Bao Y., Eason J.F.M., Chen Y.-T. Molecular basis of the enzymatic variability in type III glycogen storage disease (GSD-III). Am. J. Hum. Genet. 1992; 51 (Suppl.): A28.

544. Yin X.M., Ding W.X. Death receptor activation-induced hepatocyte apoptosis and liver injury. Curr. Mol. Med. 2003; 3(6): 491-508.

545. Yiu W.H., Lee Y.M., Peng W.T., Pan C.J., Mead P.A., Mansfield B.C., Chou J.Y. Complete Normalization of Hepatic G6PC Deficiency in Murine Glycogen Storage Disease Type Ia Using Gene Therapy. Mol. Ther. 2010; 18: 1076-1084.

546. Yiu W.H., Pan C.J., Allamarvdasht M., Kim S.Y., Chou J.Y. Glucose-6-phosphate transporter gene therapy corrects metabolic and myeloid abnormalities in glycogen storage disease type Ib mice. Gene Ther. 2007; 14: 219-226.

547. Zangeneh F., Limbeck G.A., Brown B.I., Emch J.R., Arcasoy M.M., Goldenberg V.E., Kelley V.C. Hepatorenal glycogenosis (type I glycogenosis) and carcinoma of the liver. J. Pediatr. 1969; 74: 73-83.

548. Zeltner N.A., Huemer M., Baumgartner M.R., Landolt M.A. Quality of life, psychological adjustment, and adaptive functioning of patients with intoxication-type inborn errors of metabolism - a systematic review. Orphanet J. Rare Dis. 2014; 9: 159.

549. Zhai L., Feng L., Xia L., Yin H., Xiang S. Crystal structure of glycogen debranching enzyme and insights into its catalysis and disease-causing mutations. Nat. Commun. 2016; 7: 11229.

550. Zhang B., Zeng X. Tophaceous gout in a female premenopausal patient with an unexpected diagnosis of glycogen storage disease type Ia: a case report and literature review. Clin. Rheumatol. 2016; 35(11): 2851-2856.

551. Zhang J., Yuan Y., Ma M., Liu Y., Zhang W., Yao F., Qiu Z. Clinical and genetic characteristics of 17 Chinese patients with glycogen storage disease type IXa. Gene. 2017; 627: 149-156.

552. Zucman-Rossi J., Jeannot E., Nhieu J.T., Scoazec J.Y., Guettier C., Rebouissou S., Bacq Y., Leteurtre E., Paradis V., Michalak S., Wendum D., Chiche L., Fabre M., Mellottee L., Laurent C., Partensky C., Castaing D., Zafrani E.S., Laurent-Puig P., Balabaud C., Bioulac-Sage P. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. Hepatology. 2006; 43(3): 515-524.

Приложение А (справочное)

Техническое описание регистра пациентов детского возраста с гликогеновой болезнью

Описание Регистра

PHP (рекурсивный акроним словосочетания PHP: Hypertext Preprocessor) – это распространенный язык программирования общего назначения с открытым исходным кодом. PHP сконструирован специально для ведения Web-разработок и его код может внедряться непосредственно в HTML.

HTML – стандартизированный язык разметки документов в Интернет. Большинство веб-страниц содержат описание разметки на языке HTML (или XHTML). Язык HTML интерпретируется браузерами; полученный в результате интерпретации форматированный текст отображается на экране монитора компьютера или мобильного устройства.

JavaScript – язык программирования, с помощью которого веб-страницам придается интерактивность. С его помощью создаются приложения, которые включаются в HTML-код (например, анкеты или формы регистрации, которые заполняются пользователем).

MySQL – свободная реляционная система управления базами данных.

Регистр является совокупностью базы данных MySQL с программным кодом, написанным на языках PHP, HTML и JavaScript.

Работоспособность регистра обеспечивается веб-сервером, на котором располагаются все файлы системы. Связь с регистром в рамках веб-сервера осуществляется по протоколу HTTP (HTTPS), реализуемом в веб-браузерах, таких как: Internet Explorer, Google Chrome, Opera, Safari и т.д.

Исходя из вышеперечисленного, регистр может располагаться, как во внутренней защищенной сети Интранет, так и на любом Интернет домене, по сути являясь веб-сайтом. Доступ к регистру осуществляется только через уникальную систему авторизации.

Для адекватной работы Программы требуется:

- Веб-сервер Apache >2.0;
- MySQL версии >5.0;

- PHP версии >5.0;
- JQuery последней версии (http://jquery.com).

Для доступа в регистр необходимо набрать корректный адрес в строчке браузера. Если ранее вы не входили в систему, то увидите предложение ввести логин и пароль.

Логин и пароль для первичного входа выдается администратором локальной сети либо администратором веб-сайта.

Повторный вход в систему не потребует ввода данных, так как они могут быть сохранены на локальном компьютере при первичном входе и использованы для повторного входа.

Сессия пользователя (модератора) длится не более 125 суток после последнего действия пользователя. Параметр длины сессии доступен для редактирования администратором системы.

После успешной авторизации, перед администратором появляется меню, располагающееся в левой части экрана. В нем представлены:

- *Система:*
- Справочники
- Параметры регистра
- Системные установи
- Выход
- *Модули и данные:*
- Список модулей
- Параметры модулей
- Основной регистр
- Статистика по регистру
- *Пользователи:*
- Типы аккаунтов
- Список пользователей
- *Языки и фразы:*
- Локальные языки и фразы

После успешной авторизации пользователем (модератором) на экране появляется облегченная версия меню, в котором представлены:

- *Система:*
- Справочники
- Выход
- *Модули и данные:*
- Основной регистр
- Статистика по регистру

Разница между наполнением представленных разделов у администратора и модератора в зоне ответственности последнего. Администратор имеет доступ ко всем данным. У модератора появляется информация только о тех учетных лицах, которых он ведет лично, либо о тех, кто находится под курацией других модераторов, но представлен в зоне ответственности данного модератора администратором системы.

Система – Справочники

В Справочниках представлены списки, необходимые для заполнения регистра, например: пол человека (Муж, Жен), страна проживания (Россия, США и т.д.), инвалидности (Нет, I группа, II группа и т.д.) и др.

У каждого справочника (списка) есть свой уникальный номер. Каждый справочник может иметь любой уровень вложенности по иерархической системе.

Под номером 1 представлен список категорий регистра, состоящий из названий разделов и подразделов, которые необходимо заполнять для каждого Учетного Лица, исходя из задачи регистра. Существует возможность установить параметр «динамический» для тех разделов, которые нужны для динамического наблюдения, к примеру: визиты к врачу, лечение и реабилитация и т.п., в таком случае появляется возможность добавлять новые данные учетного лица в процессе ведения.

Отдельные списки редактируются в процессе работы администратором либо модератором, если это разрешено его зоной ответственности. Имеются списки, заполнение которых происходит динамически в процессе ввода данных конкретных учетных лиц.

Возможно легкое редактирование списка при необходимости.

Система – Параметры регистра

Доступно только для администратора. В данном разделе представлен список параметров регистра и данные, которые нужно редактировать при ведении учетных лиц.

У каждого параметра имеется:

- Уникальный ID;
- Наименование и описание;
- Тип данных параметра;
- Принадлежность к категории (источник);
- Формат данных (N – ОДНО число; если поле пустое, то любые данные) – позволяет контролировать корректность вводимых данных;
- Порядок вывода на странице (чем меньше значение, тем раньше (выше) выводится параметр в процессе редактирования учетного лица. Начальное значение 500);
- Обязательность введения (может ли параметр остаться пустым);
- Использование в качестве фильтра в выводе учетных лиц.

Типы данных:

- Строчка текста;
- Выбор из списка (справочника) – требуется выбрать конкретный справочник;
- Множественный выбор из списка (справочника) – требуется выбрать конкретный справочник;
- Дата;
- Несколько строковых элементов;
- Блок текста;
- Выбор из списка (справочника) в ручным редактированием – требуется выбрать конкретный справочник.

В рамках принадлежности к категории устанавливается отношение конкретного параметра к категории из справочника № 1 (см. раздел Система – справочники).

Система - Системные установки

Доступно только для администратора. Редактирование основных параметров системы, таких как: длина сессии пользователей в секундах, корневой каталог системы.

Система - Выход

Непосредственно осуществляет выход из системы (закрытие текущей сессии).

Модули и данные – Список модулей

Доступно только для администратора. Список рабочих модулей регистра. В начальной версии регистра представлен двумя модулями: основной регистр, статистика. Названия говорят сами за себя. В рамках конкретных модулей реализуются отдельные процедуры, необходимые для корректной работы Регистра.

Модули и данные – Параметры модулей

Доступно только для администратора. Каждый модуль может иметь некоторые параметры, которые необходимо редактировать без необходимости внедряться в исходный код регистра, например: максимальное количество выводимых учетных лиц на одной странице и др. Параметр считывается процедурами при формировании страниц регистра.

Модули и данные – Основной регистр

Страница представлена списком учетных лиц. Вверху страницы может располагаться форма фильтра с выборкой определенных параметров и строкой поиска. Использование данной формы позволяет быстро находить искомое учетное лицо либо существенно сократить объем выборки. Чтобы использовать фильтр, необходимо выбрать требующиеся параметры и (или) указать строчку для поиска и нажать на кнопку «Применить».

Под кнопкой «Применить» располагается кнопка «Добавить Учетное Лицо». Форма добавления и редактирования учетного лица схожи между собой. При добавлении заполняют пустые поля, при редактировании изменяют ранее заполненные. Страница добавления (редактирования) формируется исходя из списка параметров регистра (см. раздел Система – Параметры регистра).

В самой таблице располагаются добавленные ранее учетные лица. Справа от каждой записи имеется функциональный блок (экспорт в Excel, редактировать, удалить). Удаление требует дополнительного подтверждения своих действий. Экспорт в Excel осуществляет финальную выгрузку всех данных учетного лица в представление, доступное для конечного редактирования и последующей печати (хранения в архиве).

Если в справочнике № 1 (категории регистра) есть хотя бы один «динамический» пункт, то для каждого учетного лица появляется возможность добавить блок с динамическими параметрами, исходя из параметров для каждой отдельной динамической категории. Добавленные ранее данные будут сортироваться по времени добавления и доступны редактированию и удалению.

Модули и данные – Статистика по регистру

В данном блоке может быть сформированы отчеты по учетным лицам в требуемых разрезах в виде списков, графиков или гистограмм. Реализуется для каждой конкретной задачи в отдельности.

Пользователи – Типы аккаунтов

Доступно только для администратора. Редактирование типов аккаунтов доступа к регистру. В начальной версии существует два типа: администратор и модератор.

Пользователи – Список пользователей

Доступно только для администратора. Редактирование списка пользователей, где можно добавлять (редактировать и удалять), как администраторов, так и модераторов, а также установить новые логин и пароль для входа и посмотреть дату последней активности пользователя.

Языки и фразы – Локальные языки и фразы

Доступно только для администратора. Система хранения всех фраз регистра на разных языках. В начальной версии реализован только русский язык. Система имеет возможность автоматического перевода фраз на другой язык.

Карта для заполнения электронной базы данных «Регистр пациентов детского возраста с гликогеновой болезнью» представлена в Таблице 1А.

Таблица 1А – Индивидуальная информационно-регистрационная карта для электронной базы данных «Регистр пациентов детского возраста с гликогеновой болезнью»

РЕГИСТРАЦИЯ			Единицы
1	Форма регистрации пациента		
1.1.	Персональные данные:		
1.1.1.	ФИО	текст	
1.1.2.	Номер СНИЛС	число	
1.1.3.	Номер ОМС	число	
1.1.4	Пенсионное удостоверение	текст	
1.1.5.	Инвалидность	Нет, I, II, III	
1.1.6.	Паспорт/свидетельство о рождении	текст	
1.1.7.	Дата рождения	дата	
1.1.8.	Пол	М/Ж	
1.1.9.	Национальность	Справочник	
1.1.10.	Информированное согласие: Подписано/не подписано	Да/нет	
1.1.10.1.	Дата подписания ИС	дата	
1.2.	Адрес и контактная информация		
1.2.1.	Регион	Справочник	
1.2.2.	Район/Округ/Город	Справочник	
1.2.3.	Адрес	Справочник	
1.2.4.	Телефон	число	
1.2.5.	Эл. почта	текст	
1.3.	Наблюдение		
1.3.1.	ЛПУ лечащего врача	Справочник	
1.3.2.	Лечащий врач	Справочник	
1.4.	Жизненный статус		
1.4.1.	Статус пациента:	Жив/умер/неизвестно	
	Причина смерти	текст	
	Комментарий	текст	
	Семья	полная -0/неполная-1	
1.5.	Примечания	текст	
2	Расширенный диагноз		
2.1.	Дата манифестации	дата	
	Возраст манифестации	число	NNN,N
2.2.	Предварительный диагноз	текст	
2.4.	Дата установления диагноза гликогеновая болезнь	дата	

Продолжение Таблицы 1А

2.5.	Возраст установления диагноза	число	NNN,N
2.6.	Дефицитный фермент	варианты	
2.6.1.		глюкозо-6-фосфатаза	
		транлоказа глюкозо-6-фосфатазы (микросомальный транспортный белок Т1)	
		транлоказа глюкозо-6-фосфатазы (микросомальный транспортный белок Т2)	
		α-1,4- глюкозидаза (кислая мальтаза)	
		амило-1,6 - глюкозидаза и/или 4-α-D-глюканотрансфераза (гликогенветвящий фермент)	
		амило-1,4:1,6 - глюкантрансфераза (гликогенветвящий фермент)	
		мышечная фосфорилаза	
		печеночная фосфорилаза	
		мышечная фосфофруктокиназа	
		α2-субъединица печеночной киназы фосфорилазы	
		β2-субъединица печеночной/мышечной киназы фосфорилазы	
		γ-субъединица тестикулярной/печеночной киназы фосфорилазы	
		α-субъединица мышечной киназы фосфорилазы	
		мышечная фосфоглицератмутаза-2	
		транспортер глюкозы (GLUT2)	
		лактатдегидрогеназа А	
		альдолаза А	
		енолаза 3	
		фосфоглюкомутаза-1	
		гликогенин	
		печеночная гликогенсинтаза	
		мышечная гликогенсинтаза	
2.7.	Молекулярный анализ	дата	
	ген	текст	
	мутация	Алелль 1 Аллель 2	
	Заключение:	☐ ☐	
		гомозигота	
		компаунд-гетерозигота	
		гетерозигота	
	полиморфизм гена	да/нет	

Продолжение Таблицы 1А

2.8	Гистологическое исследование биоптата печени	дата	
2.8.1.	Описание	текст	
	"растительный вид" паренхимы печени	да/нет	
	мелко и/или крупнокапельная гидропическая и жировая дистрофия цитоплазмы	да/нет	
	внутридольковые моноцеллюлярных некрозов гепатоцитов	да/нет	
	вакуолизация ядер перипортальной зоны	да/нет	
	гликогеновая дегенерация ядер	да/нет	
	ШИК-позитивные гранулы в цитоплазме гепатоцитов	да/нет	
	морфологические признаки хронического гепатита	да/нет	
	фиброз	да/нет	
	цирроз	да/нет	
	индекс гистологической активност по Knodell	баллы	
	гистологический индекс фиброза по Desmet	баллы	
	Комментраии к гистологическому исследованию биоптата печени	текст	
2.9.	Тип гликогеновой болезни	варианты	
		Ia, болезнь фон Гирке	
		Ib	
		Ic	
		II, болезнь Помпе	
		III, болезнь Кори-Форбса	
		IV, болезнь Андерсен	
		V, болезнь Мак-Ардля	
		VI, болезнь Херса	
		VII, болезнь Таруи	
		IXa1	
		IXa2	
		Ixb	
		Ixc	
		IXd	
		X	
		XI, синдром Фанкони-Бикеля	

Продолжение Таблицы 1А

		XI	
		XII	
		XIII	
		XIV	
		XV	
		0 (нулевой)	
2.10.	Осложнения	Да/Нет	
	комментарий	текст	
	Сопутствующие заболевания (по МКБ группы)	текст	
2.11	Анамнез жизни	текст	
2.12	№ беременности	число	NN
	течение беременности	текст	
	предыдущие беременности	текст	
	№ родов	число	NN
	протекали на какой неделе	число	
	течение родов	текст	
	Оценка по APGAR	число баллов	N/N
	вес при рождении в г	число	NN
	длина тела при рождении в см	число	NN
	Состояние после рождения	текст	
	Вскармливание	грудное/искусственное/смешанное	
	до какого месяца	число	N
2.13.	Наличие генетических заболеваний в семейном анамнезе	да/нет	
	Родственники 1-й линии		
2.13.1.	Отец	текст	
	Мать	текст	
	Сибсы	текст	
2.13.2.	Родственники 2-й линии	текст	
3	ВИЗИТ (Динамическое наблюдение)		
3.1.	Дата визита	qq qq qqqq	
3.2.	Дата планового визита	qq qq qqqq	
3.3.	Клинические проявления		
	Физическое развитие	текст	
3.4.	Рост (в см)	число	NNN,N
	Рост в перцентилях %	число	NN
	Вес (в кг)	число	NN,N
	Вес в перцентилях %	число	NN
	ИМТ	число	NN,N
	Задержка пубертата	да/нет	
	ксантомы	да/нет	
	подагрические тофусы	да/нет	
	желтуха	да/нет	

Продолжение Таблицы 1А

	телеангиоэктазии	Да/Нет	
	капиллярная сеть на щеках	да/нет	
	экхимозы	Да/Нет	
	периорбитальный цианоз	да/нет	
	цианоз носо-губного треугольника	да/нет	
	пальмарная эритема	да/нет	
	эритематозно-сквамозные изменения	Да/Нет	
	Слизистая оболочка		
	афты в ротовой полости	Да/Нет	
	носовые кровотечения	Да/Нет	
	Мышцы		
	мышечная слабость	Да/Нет	
	гипотрофия, атрофия	да/нет	
	миопатия	да/нет	
	мышечные боли	да/нет	
	мышечные спазмы	да/нет	
	снижение перносимости физической нагрузки	да/нет	
	Дыхательная система		
	ЧДД	Число, 1 - 100	NN
	одышка	да/нет	
	легочная гипертензия	да/нет	
	Сердечно-сосудистая система		
	ЧСС	Число, 1 - 1000	NN-NNN
	АД	Текст	
	артериальная гипертензия	да/нет	
	ЭКГ	дата исследования	
	Описание	текст	
	ЭХОКГ	дата исследования	
	описание	текст	
	Пищеварительная система		NN,N
	Окружность живота в см	число	
	Аппетит	норма/снижен/повышен	
	Язык	обложен/розовый	
	Зубы	норма/черный налет/кариес/дефицит эмали	
3.5.1.	Гепатомегалия	да/нет	
3.5.1.1	Если да, то размер от правой реберной дуги в см:		
	правая средне-подмышечная линия	число	N-NN
	правая передне-подмышечная линия	число	N-NN
	правая средне-ключичная линия	число	N-NN

Продолжение Таблицы 1А

	правая парастерная линия	число	N-NN
	срединная линия	число	N-NN
	левая парастернальная линия	число	N-NN
	левая среднеключичная линия	число	N-NN
	контур	ровный/загруглен/заострен/бугристый	
	консистенция	плотно-эластическая/плотная/каменистая	
	УЗИ печени	дата исследования	
	размер	норма/увеличен/уменьшен	
	ПД	число	NN
	ЛД	число	NN
	1-ый сегмент	число	NN
	паренхима	однородная/неоднородная	
	эхогенность	норма/повышенная/пониженная	
	кровоток	текст	
	КТ печени	дата исследования	
	размер	число	NN-NNN
	плотность	плотность органа в HU	
	структура	текст	
	МРТ печени	дата исследования	
	размер	число	NN-NNN/NN-NNN
	структура	текст	
	Фиброэластография печени	дата исследования	
	Колебания показателей эластичности в отдельных измерениях	от число и до число в кПа	N,N-NN,N/N,N-NN,N
	IQR	число	N,N-NN,N
	S.rate	число в %	NNN,N
	стадия фиброза по METAVIR	F1, F2, F3, F4	
	Сцинтиграфия	дата исследования	
	накопление РФП	текст	
	КРК	число	N,NN
	КРП	число	N,NN
	ПСС	число	N,NN
	ИПЗ	число	N,NN
	включение в костный мозг	да/нет	
	включение в проекцию почек	да/нет	
	Комментарий к гепатомегалии	текст	
3.5.2.	Спленомегалия	да/нет	
	Если Да, то:		

Продолжение Таблицы 1А

	Размер от левой реберной дуги, см		
	левая средне-подмышечная линия	число	NN,
	левая передне-подмышечная линия	число	NN,
	левая средне-ключичная линия	число	NN,
	левая парастернальная линия	число	NN,
	левая срединная линия	число	
	контур	ровный/загруглен/заострен/бугристый	
	консистенция	плотно-эластическая/плотная/каменистая	
	комментарий	текст	
	УЗИ селезенки	дата исследования	
	размер	число	NN,N-NNN,N/NN,N-NNN,N
	паренхима	однородная/неоднородая	
	эхогенность	норма/повышена/понижена	
	кровоток	текст	
	КТ селезенки	дата исследования	
	размер	число	NN-NNN
	плотность	плотность органа в HU	
	структура	текст	
	МРТ селезенки	дата исследования	
	размер	число	NN-NNN/NN-NNN
	структура	текст	
	Фиброэластография селезенки	дата исследования	
	Колебания показателей эластичности в отдельных измерениях	число от и до в кПа	N,N-NN,N/N,N-NN,N
	IQR	число	N,N-NN,N
	S.rate	число в %	NNN,N
	стадия фиброза по METAVIR	F1, F2, F3, F4	
	ЭГДС	дата исследования	
	описание	текст	
	Мочеполовая система		
	ОАМ	дата исследования	
	белок	Число, 0 - 100	N,NNN-N,N
	кетоны	да/нет	
	pH	Число, 0 - 100	N,NNN
	удельный вес	Число, 0 - 100	N,NNN
	комментарий		
	УЗИ почек и мочевого пузыря	дата исследования	

Продолжение Таблицы 1А

	размер	норма/увеличен	
	ЛП	число	NN,N-NNN,N
	ПП	число	NN,N-NNN,N
	корковый слой	норма/гиперэхогенный	
	ЦДК	норма/обеднен	
	комментарий	текст	
3.5.3.	Поражение костно-суставной системы		
3.5.3.1.	Переломы	Да/Нет	
3.5.3.1.1	боли в костях	текст	
3.5.4.1	Рентгенография костей	дата исследования	
	описание	текст	
3.5.4.2.	Рентгенография кистей	дата исследования	
	Костный возраст		
	норма	да/нет	
	отставание	да/нет	
	Если Да, то:	число лет	NN
	опережение	да/нет	
	Если Да, то:	число лет	NN
3.5.4.3.	Денситометрия поясничного отдела позвоночника	дата исследования	
	L1-L4	число	N,NNN
	BMD, г/см2	число	N,NNN
	Z-Score	число	минус N,N/N,N
	max	число	N,NNN
3.5.4.5.	Минеральная плотность кости	норма / остеопения / остеопороз	
3.5.5.	Нервная система		
3.5.5.1.	Задержка психического развития	да/нет	
	Задержка моторного развития	да/нет	
	судороги	да/нет	
3.5.5.2.	ЭЭГ	дата исследования	
	комментарий	текст	
3.5.5.3.	МРТ головного мозга	дата исследования	
	комментарий	текст	
	Комментарий к поражению ЦНС	текст	
3.5.8	Лабораторные данные		
3.5.8.1.	Общий анализ крови	дата исследования	
	Hb, г/л	число	NN,N/NNN,N
	Эритроциты, тыс. /л.	число	N,NN
	Тромбоциты, тыс. /л.	число	NN/NNN
	Лейкоциты, тыс. /л.	число	N,NN/NN,NN
	Нейтрофилы, абс.	число	N,NN
	Лимфоциты, абс.	число	N,NN
	Моноциты, абс.	число	N,NN
	MCV, мкм³	число	NN,N

Продолжение Таблицы 1А

	МСН, пг	число	NN,N
	МСНС, г/л	число	NNN
	СОЭ, мм/ч	число	NN
3.5.8.2.	Показатели обмена железа	дата исследования	
	Ферритин, мкг/л	число	NN/NNN
	Железо, мкмоль/л	число	N,N/NN,N
	Насыщение трансферрина железом, %	число	N/NN
	Трансферрин, г/л	число	N,NN
	ОЖСС, мкмоль/л	число	NN,N
3.5.8.3	Коагулограмма	дата исследования	
	АЧТВ, с	число	NN,N
	ПТИ %	число	NN,N/NNN,N
	Тромбиновое время, с	число	NN,N
	Антитромбин-III, %	число	NN/NNN
	протромбин, %	число	NN/NNN
	Д-димер	число	NN/NNN
	Фибриноген, г/л	число	N,NN
	Комментарий к коагулограмме	текст	
	Кислотно-основное состояние	дата исследования	
	pH	число	N,NNN
	Be	число	минус NN,N/NN,N
	НСО3	число	NN,N
	лактат	число	N,N/NN,N
	глюкоза	число	N,NN
	кальций	число	N,NN
3.5.8.5.	Биохимический анализ крови	дата исследования	
	Общий белок, г/л	число	NN,N
	Альбумин, г/л	число	NN,N
	Мочевая кислота, мкмоль/л	число	NNN,N
	Холестерин, ммоль/л	число	N,NN/NN,NN
	ЛПВП, ммоль/л	число	N,NN/NN,NN
	ЛПНП ммоль/л	число	N,NN/NN,NN
	ЛПОНП ммоль/л	число	N,NN/NN,NN
	Триглицериды, ммоль/л	число	N,NN/NN,NN
	Мочевина, ммоль/л	число	N,N
	Креатинин, мкмоль/л	число	NN,N
	Билирубин общий, мкмоль/л	число	NN,N
	Билирубин прямой (связанный), мкмоль/л	число	N,N
	Билирубин непрямой (свободный), мкмоль/л	число	NN,N
	ЩФ, МЕ/л	число	NNN,N
	ГГТ, МЕ/л	число	NN/NNN
	АЛТ, МЕ/л	число	NN/NNN/NNNN
	АСТ, МЕ/л	число	NN/NNN/NNNN

Продолжение Таблицы 1А

	глюкоза	число	N.N
	лактат	число	N,N/NN,N
	пируват	число	N,N/NN,N
	аммиак	число	NN
	КФК	число	NN/NNN
	КФК МВ	число	N,N
	α-фетопротеин	число	N,NN
	ЛДГ , Е/л	число	NNN,N
	Калий, ммоль/л	число	N,N
	Натрий, ммоль/л	число	NNN,N
	Кальций, ммоль/л	число	N,NNN
	Кальций ионизированный	число	N,NNN
	Фосфор, ммоль/л	число	NN
	Магний, ммоль/л	число	NN
3.5.8.6.	Иммунохимическое иследование	дата исследования	
	IgA, МЕ/мл	число	N,N/NN,N
	IgM, МЕ/мл	число	N,N/NN,N
	IgG, МЕ/мл	число	N,N/NN,N
	Комментарий		
3.5.8.7.	Дополнительные методы		
	Сахарная кривая	дата исследования	
	0'	число	N,N
	30'	число	N,N
	60'	число	N,N
	90'	число	N,N
	120'	число	N,N
	150'	число	N,N
	180'	число	N,N
	комментарий	текст	
	Лактат	дата исследования	
	0'	число	N,N/NN,N
	120'	число	N,N/NN,N
	комментарий	текст	
	Суточный мониторинг глюкозы	дата исследования	
	Комментарий	текст	
	Цитохимия	да/нет	
	психолог	текст	
	Качество жизни	да/нет	
4.1.	Лечение		
4.1.1.	Тип лечения	текст	
4.1.1.2.	Дата начала/проведения	число	NN.NN.NN
4.1.1.3	Дата окончания терапии	число	NN.NN.NN
4.1.1.4.	ТН применяемого препарата	Справочник	
4.1.1.5.	Доза, ед. на массу тела	число	
4.1.1.6.	Кратность применения	текст	

Окончание Таблицы 1А

4.1.1.7.	Комментарий	текст	
	Побочные реакции	Да/нет	
4.1.2.	Комментарии	текст	
4.1.2.1.	Вид сопутствующей терапии	Да/Нет	
	текст		
5.	Лечение сопутствующих заболеваний	текст	
	несколько строк под препарат		
5.1.	препарат	доза	

Приложение Б (справочное)

Основные дифференциально-диагностические критерии различных типов гликогеновой болезни[18]

В Таблицах 1Б-8Б представлены основные критерии дифференциальной диагностики между различными типами ГБ.

Таблица 1Б – Гликогеновая болезнь Ia, b подтипов

Категория	Особенности
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный
Молекулярная генетика	Вызвана мутациями в гене *G6PC*, ответственного за глюкозо-6-фосфатазу
Физическое и половое развитие	Низкорослость Задержка пубертата
Внешний вид	«Кукольное» лицо Выступающий и увеличенный в размерах живот
Кожа	Ксантомы Подагрические тофусы
Мышцы	Снижение мышечной массы, миопатия
Опорно-двигательный аппарат	Подагрический артрит
Дыхательная система	Легочная гипертензия
Сердечно-сосудистая система	Артериальная гипертензия
Пищеварительная система	Гепатомегалия Аденомы печени Гепатоцеллюлярные карциномы Хронический панкреатит Интермиттирующая диарея
Мочеполовая система	Нефромегалия Снижение клиренса креатинина Мочекаменная болезнь Фокально-сегментарный гломерулосклероз Почечная недостаточность
Кроветворная система	Экхимозы Нейтропения (агранулоцитоз) – только при Ib подтипе

[18] При написании настоящего раздела использованы фрагменты собственного текста, впервые опубликованные ранее в работе: 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.

Продолжение Таблицы 2А

Категория	**Особенности**
Лабораторные аномалии	Дефицит глюкозо-6-фосфатазы – при Ia подтипе, дефицит микросомального транспортного белка T1 (транслоказы глюкозо-6-фосфатазы) – при Ib подтипе Гипогликемия Гиперлипидемия Гиперурикемия Лактат-ацидоз Протеинурия Гематурия Концентрации АЛТ и АСТ нормальные или повышены Метаболический ацидоз
Другие особенности	Часто диагностируется в возрасте 3-4 месяцев Ранняя диагностика и начало лечения позволяют избежать многих осложнений

Таблица 2Б – Гликогеновая болезнь III типа

Категория	**Особенности**
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный
Молекулярная генетика	Вызвана мутациями в гене *AGL*, ответственного за амило-1,6-глюкозидазу и 4-α-глюкантрансферазу
Физическое развитие	Низкорослость
Внешний вид	Выступающий и увеличенный в размерах живот «Кукольное лицо» Гипоплазия костей лицевого скелета Глубоко посаженные Вдавленная переносица Широкий вздернутый кончик Дугообразные губы Тонкая красная кайма губ
Мышцы	Мышечная слабость Гипотрофия мышц нижних конечностей Миопатия Морфологически в мышцах выявляются вакуоли, содержащие ШИК-позитивный гликоген
Сердечно-сосудистая система	Кардиомиопатия Гипертрофия желудочков по данным ЭКГ
Пищеварительная система	Гепатомегалия Фиброз/цирроз печени

Продолжение Таблицы 2Б

Категория	**Особенности**
Лабораторные аномалии	Дефицит амило-1,6-глюкозидазы и/или 4-α-глюкантрансферазы Гипогликемия Гиперлипидемия Нормальный лактат крови Нормальная концентрация мочевой кислоты в крови Повышение уровней АЛТ, АСТ в крови Повышение уровня КФК в крови
Другие особенности	При подтипе IIIa поражаются печень и мышцы При подтипе IIIb поражается только печень Изменения печени уменьшаются с возрастом, исчезают в постпубертатном периоде. Однако известны случаи прогрессирования вплоть до цирроза Мышечная слабость усиливается с возрастом

Таблица 3Б – Гликогеновая болезнь IV типа

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

Продолжение Таблицы 3Б

Категория	**Особенности**
Другие особенности	Выраженная клиническая гетерогенность Классическая печеночная форма развивается в первые месяцы жизни, проявляется печеночной недостаточностью с циррозом печени и приводит к смерти детей к 5 годам Непрогрессирующая печеночная форма встречается реже Нервно-мышечные формы представлены как в возрасте до 1 года, так и в младенческом, детском и взрослом возрасте Мутации в гене *GBE1* у взрослых вызывают полигликозановую болезнь

Таблица 4Б – Гликогеновая болезнь VI типа

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

Таблица 5Б – Гликогеновая болезнь IXa1 и IXa2 подтипов

Категория	**Особенности**
Тип наследования	Х-сцепленный рецессивный
Молекулярная генетика	Вызвана мутациями гена *PHKA2*, ответственного за α2-субъединицу печеночной киназы фосфорилазы
Физическое развитие	Задержка роста Нормальный рост у взрослых
Пищеварительная система	Гепатомегалия Морфологически гепатоциты увеличены в размерах из-за избыточного отложения гликогена
Нервная система	Легкая задержка моторного развития

Продолжение Таблицы 5Б

Категория	**Особенности**
Лабораторные аномалии	Дефицит печеночной киназы фосфорилазы (при IXa1 – дефицит отмечается также в эритроцитах) Нормальная мышечная киназа фосфорилазы Гипогликемия различной степени Незначительное повышение уровней АЛТ, АСТ в крови Незначительное повышение уровня холестерина и триглицеридов в крови Кетозацидоз натощак
Другие особенности	Клиническая и биохимическая симптоматика купируется с возрастом

Таблица 6Б – Гликогеновая болезнь IXb подтипа

Категория	**Особенности**
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный
Молекулярная генетика	Вызвана мутациями гена *PHKB*, ответственного за β-субъединицу киназы фосфорилазы
Физическое развитие	Низкорослость, дебютирующая в постнатальный период
Пищеварительная система	Гепатомегалия Диарея
Мышцы	Мышечная гипотония Легкая мышечная слабость
Лабораторные аномалии	Недостаточность киназы фосфорилазы в печени и мышцах, сопровождающаяся отложением гликогена в клетках

Таблица 7Б – Гликогеновая болезнь IXc подтипа

Категория	**Особенности**
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный
Молекулярная генетика	Вызвана мутациями в гене *PHKG2*, ответственном за тестикулярную/печеночную γ-субъединицу киназы фосфорилазы
Физическое развитие	Задержка роста в детстве Нормальный рост у взрослых
Пищеварительная система	Гепатомегалия Фиброз/цирроз Пролиферация желчных протоков Накопление гликогена в печени Спленомегалия при циррозе печени
Мышцы	Мышечная гипотония
Нервная система	Легкая задержка моторного развития

Продолжение Таблицы 7Б

Категория	**Особенности**
Лабораторные аномалии	Гипогликемия натощак Лактатацидоз Кетоацидоз натощак Повышение уровней АЛТ, АСТ в крови Повышение уровня триглицеридов в крови Снижение активности киназы фосфорилазы в печени, умеренное снижение или нормальная активность киназы фосфорилазы в скелетных мышцах
Другие особенности	Дебют в младенчестве или раннем детском возрасте Клиническая симптоматика и лабораторные изменения регрессируют с возрастом

Таблица 8Б – Гликогеновая болехнь IXd подтипа

Категория	**Особенности**
Тип наследования	Х-сцепленный рецессивный
Молекулярная генетика	Вызвана мутациями в гене *PHKA1*, ответственном за α-субъединицу мышечной киназы фосфорилазы
Мышцы	Мышечная слабость Мышечные атрофии Миалгии и ригидность, вызванные физическими нагрузками Непереносимость физических нагрузок При мышечной биопсии определяются вакуоли с гликогеном под сарколеммой, митохондриальные паракристаллические включения в митохондриях
Лабораторные аномалии	Дефицит мышечной киназы фосфорилазы Повышение уровня КФК в крови Миоглобинурия, вызванная физическими нагрузками
Другие особенности	Различный возраст дебюта (страдают как дети, так и взрослые)

Приложение В (рекомендуемое)

Общие рекомендации для членов междисциплинарной команды (педиатров, медицинских сестер, психологов) по повышению уровня приверженности лечению родителей детей с гликогеновой болезнью

1. Необходимо систематически информировать, просвещать родителей в вопросах лечения, ухода, соблюдения диеты, повышать общий уровень осведомленности о заболевании, а также обсуждать со взрослыми пользу проводимой терапии и возможные риски от нарушения рекомендаций.

2. Важно сформировать сотрудничество с родителями пациента детского возраста, воспринимать их как равноправных партнеров в лечении ребенка, а также помнить, что родителями положительно воспринимается ситуация обсуждения с врачами изменений в объективных показателях состояния ребенка, указывающих на эффективность лечения и подчеркивающих вклад его близких.

3. Необходимо использовать эффективные коммуникативные техники, позволяющие сформировать понимание схемы лечения у родителей, сделать их полноценными партнерами. Важно не перегружать их сложной медицинской терминологией, использовать конкретные примеры, повторять нужную информацию при необходимости, оценивать степень понимания родителей и получать об этом соответствующую обратную связь.

4. Целесообразен систематический врачебный контроль и оценка приверженности родителей на разных этапах лечения ребенка, что позволит оценить уровень данного показателя в динамике, своевременно заметить его возможное снижение и направить родителей на психологическую помощь.

Приложение Г (рекомендуемое)

Алгоритм действий родителей по реализации психологического потенциала детей с гликогеновой болезнью[19]

Шаг 1. Родитель ответственен за жизнь, здоровье и психическое развитие ребенка.

Именно родители берут на себя ответственность за духовное и физическое благополучие ребенка, а также принимают решения по его воспитанию и уходу. Когда ребенок болен, его жизнь во многом зависит от способности взрослых проявить активную жизненную позицию и реализовать индивидуальные психологические потребности личности.

Родители должны чутко относиться к состоянию здоровья ребенка, создавать максимально благоприятные условия для улучшения его самочувствия и психического развития.

Шаг 2. Союз родителей и специалистов – контроль болезни.

Физическое и соматическое состояние ребенка зависит от правильности лечения. Только поддерживая систематический контакт с врачами, родители способны результативно контролировать здоровье и заботиться о ребенке. Тесное взаимодействие со специалистами позволяет близким ощутить их поддержку и разделить ответственность.

Лечение ГБ – тяжелый кропотливый труд, требующий наличия специальных медико-психолого-педагогических знаний.

Родителям нужно вести дневник питания ребенка, фиксировать результаты измерения уровня глюкозы в крови, рекомендации специалистов, порядок и правила проведения медицинских процедур. Важно, чтобы все члены семьи были знакомы с врачебными требованиями и придерживались их.

При возникновении у близких вопросов по уходу, лечению, воспитанию ребенка чрезвычайно важно обратиться за консультацией к специалистам.

---

[19] При написании настоящего раздела использованы фрагменты собственного текста, впервые опубликованные ранее в работе: Сурков А.Н., Свиридова Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Лазуренко С.Б. Гликогеновая болезнь: советы родителям. М: ПедиатрЪ, 2016: 24 с.

Шаг 3. От родительского контроля к самоконтролю ребенком своего состояния.

Важным средством контроля течения ГБ является специальным образом организованный процесс питания и приема препаратов. Родителям важно понимать, что целенаправленное приучение ребенка к здоровьесберегающему режиму, формирование ответственного отношения к лечению реализуется в семье.

После постановки диагноза родители должны организовать жизнь всей семьи так, чтобы выполнение рекомендаций врача и соблюдение гигиенических навыков стало естественным и привычным для ребенка. Единство воспитательных требований и систематичное их выполнение всеми членами семьи на протяжении всего раннего и дошкольного возраста облегчит процесс приучения ребенка к лечебному режиму и повысит его эффективность.

По мере взросления ребенка (но не ранее 11 лет), развития его самостоятельности, необходимо уменьшать родительский контроль, постепенно делегируя ему ответственность и демонстрируя свое доверие. Доверительные отношения и сотрудничество являются необходимыми условиями формирования у ребенка навыков самоконтроля.

Шаг 4. Внимательное отношение к соматическому и физическому состоянию ребенка.

При организации воспитания и обучения ребенка с ГБ учитывайте его соматофизическое состояние, своевременно и гибко меняйте стиль родительского поведения, снижайте педагогическую нагрузку и уровень требований. С целью определения педагогического маршрута ребенка и плана психологической реабилитации родителям полезно проконсультироваться с педагогом-дефектологом и детским психологом. При обострении болезни и изменении формы медицинской помощи (с амбулаторно-поликлинической на лечение в круглосуточном стационаре в палате интенсивной терапии) родителям следует сконцентрировать внимание на лечении и эмоциональной поддержке ребенка, отодвинув на время вопросы обучения и воспитания. Обеспечение комфортных условий среды, включение в посильную продуктивную и познавательную деятельность (например, рисование, лепка, конструирование, предметные и сюжетные игры), систематическая эмоциональная поддержка позволяют снизить степень эмоционального напряжения ребенка,

удовлетворить потребность в познании и социальной активности, а значит, улучшить его физическое и психологическое состояние.

Шаг 5. Хорошее настроение ребенка – это важный ресурс для борьбы с болезнью.

Факторами психологического благополучия ребенка являются теплые, непрерывающиеся отношения со взрослым. Эмоциональный контакт и поддержка в трудную минуту, безусловное принятие ребенка повышают уверенность в собственных силах, способствуют позитивному самоотношению, что, в свою очередь, влияет на процесс лечения.

Смена обстановки, прогулки, небольшие физические нагрузки, приятные впечатления создают положительный эмоциональный фон. Это помогает переключить внимание маленького пациента с негативных переживаний, связанных с болезнью, на позитивные эмоции. Включение детей в посильные виды деятельности (лепку, рисование, игру и др.), радость от взаимного общения и творчества укрепляют личностные ресурсы, так необходимые для улучшения здоровья.

Шаг 6. Развивайте, играйте и учите ребенка.

Взрослые должны учитывать в процессе воспитания и обучения ребенка возраст и присущий ему тип деятельности. В раннем возрасте (от 1 года до 3 лет) ребенок может усваивать новое в ходе эмоционального общения со взрослым по поводу действий с предметами. Подражая родителям, он познает окружающий мир, осваивает необходимые умения и навыки. Способность к подражанию позволяет сформировать у малыша социальные правила поведения и приучить к соблюдению режима дня и специальному рациону питания, измерению уровня глюкозы в крови.

В дошкольном возрасте (от 3 до 7 лет) ведущей деятельностью является игра, в том числе сюжетно-ролевая. Во время игры ребенок воспроизводит отношения между людьми и начинает понимать их социальный смысл. На этом возрастном этапе изменяются взаимоотношения ребенка со взрослым. Он обладает возможностью и требует большей самостоятельности. Эту психологическую потребность нужно использовать для формирования у него элементарных навыков самоконтроля своего состояния (информирование о своих ощущениях) и соблюдения диетического питания.

Контроль и одобрение взрослым желаемого поведения способствуют закреплению жизненно необходимых привычек и положительного отношения ребенка к лечению.

Младший школьный возраст (от 7 до 10 лет) – время овладения новой социальной ролью – ролью ученика. В этом возрасте формируется и появляется способность к произвольной регуляции поведения, что позволяет ребенку действовать, руководствуясь сознательно поставленными целями, социально выработанными нормами. При правильной организации процесса обучения на предыдущих возрастных этапах теперь он может при внешнем контроле родителей, а затем и сам точно и правильно выполнять рекомендации врача.

Создание взрослыми ситуации успеха для ребенка не только в учебной, но и в других видах деятельности, повышает уверенность в себе и чувство ответственности за свою жизнь.

Подростковый возраст (от 11 до 17 лет) – переходный этап от детства к взрослости. Развитие познавательных процессов в подростковом возрасте характеризуется становлением сложных форм аналитико-синтетической деятельности, переходом к абстрактному, теоретическому мышлению. При этом ведущей деятельностью становится интимно-личностное общение со сверстниками. Доверительные отношения родителей с подростком, принятие его потребности в психологической свободе и регулярном общении со сверстниками необходимые не только для его взросления, но и соблюдения режима лечения. Родители должны помочь подростку в определении профессиональных ориентиров. Выбор возможных вариантов профессии следует осуществлять совместно с подростком с учетом его индивидуальных возможностей, личностных предпочтений и состояния здоровья.

Шаг 7. Дружба со сверстниками – реализация ребенка в социальной среде.

Общение со сверстниками - важная часть жизни любого ребенка. Начиная с дошкольного возраста, потребность в общении со сверстниками проявляется все сильнее, а детский коллектив становится одним из источников развития ребенка. На первых порах организация систематического общения с детьми является обязанностью взрослого. Постепенно ребёнок овладевает навыками коммуникации и правилами поведения в обществе детей. В дальнейшем эти умения позволяют ему самостоятельно строить и поддерживать отношения со сверстниками, что ставится фундаментом для

успешной реализации в социуме.

Родители тяжелобольных детей должны приложить дополнительные усилия и создать условия для организации общения со сверстниками. Для этого вам понадобится помощь специалистов государственных служб медико-психолого-педагогического сопровождения.

Шаг 8. Широкий круг общения – профилактика социальной изоляции семьи.

Трудные жизненные обстоятельства, связанные с длительным заболеванием ребенка, сужают круг общения семьи, фиксируя его только на проблемах, связанных со здоровьем ребенка. Напротив, сохранение профессионального статуса, поддержание привычных дружеских связей, удовлетворение собственных интересов позволяют поддержать психоэмоциональное состояние и сохранить личностные ресурсы. Забота о себе, собственное личностное развитие улучшает функционирование в роли родителя, позволяя ребенку чувствовать надежность и опору со стороны взрослого.

Шаг 9. Время – ваш надежный союзник.

Психологическое состояние больного ребенка, его адаптация к болезни во многом зависят от способности самих родителей приспособиться к психотравмирующей ситуации. Принятие болезни ребенка – длительный процесс, требующий времени и значительной внутриличностной работы. Сильные переживания являются естественными в данной ситуации, однако важно опираться на поддержку близких и концентрироваться на правильных действиях. Постепенно вы научитесь справляться со всем, ведь жизнь и будущее вашего ребенка целиком зависит от вас. Если взрослым самостоятельно не удается справиться с тяжелым эмоциональным переживанием в течение года, могут закрепиться неконструктивные способы преодоления стресса, негативно влияющие на атмосферу в семье.

Важно не накапливать психологические проблемы, вызванные тяжелыми жизненными обстоятельствами. Необходимую поддержку всегда можно получить у специалистов (психологов, психотерапевтов).

Шаг 10. Научитесь управлять собой!

Каждый человек может оказаться в критической ситуации. Важно не дать себе замкнуться, отгородиться от мира, увязнуть в негативных переживаниях или жалости к себе. Так, родителям тяжелобольного ребенка необходимо быстро включиться в деятельность по лечению и сохранению его здоровья. Справиться с эмоциональным состоянием помогут релаксационные техники, занятия спортом, творчество и общение с духовно близкими людьми.

В силу различных обстоятельств родитель может не иметь достаточно внутриличностных ресурсов для длительного лечения, ухода и воспитания ребенка с ГБ. Если вы чувствуете хроническую усталость, не стесняйтесь обратиться за помощью к близким, помощникам по хозяйству или социальным работникам.

Одной из эффективных форм самопомощи являются группы взаимоподдержки («родительские клубы», форумы в социальных сетях). В процессе этих встреч каждый участник имеет возможность получить опыт позитивного принятия, поделиться своими переживаниями, связанными с болезнью ребенка, страхами и опасениями за будущее, обсудить способы преодоления возникших трудностей, тем самым оказать друг другу психологическую помощь и поддержку.