

Гликогеноз I типа: клиника, диагностика, принципы терапии



Ю.А. Щербак

Медико-генетический центр,
Национальная детская специализированная
больница «Охматдет», Киев

Гликогеноз I типа — заболевание из группы нарушений обмена гликогена с накоплением его избытка в печени и почках с аутосомно-рецессивным типом наследования. Выделяют гликогеноз Ia типа (дефект глюкозо-6-фосфатазы) и Ib типа (дефект глюкозо-6-фосфат-трансферазы). Клинические проявления включают неврологические и вегетативные признаки гипогликемии натощак, гепато- и нефромегалию, эпизодические рвоты и гипервентиляцию, задержку физического развития. При лабораторном исследовании выявляется гипогликемия, лактацидоз, гиперурикемия и гипертриглицеридемия. Диагноз подтверждается молекулярно-генетическим тестированием или энзимодиагностикой в биоптатах печени. Терапия симптоматическая. Описан собственный клинический случай.

Ключевые слова: гипогликемия, гликогеноз I типа, глюкозо-6-фосфатаза, гепатомегалия.

Гипогликемический синдром — достаточно частая патология, встречающаяся в детском возрасте. В настоящее время гипогликемией у детей принято считать снижение уровня глюкозы крови ниже 2,6 ммоль/л, у доношенных новорожденных — ниже 2,2 ммоль/л [2, 4, 8, 11]. Поддержание нормогликемии в организме является результатом согласованной работы различных функциональных систем, и дефекты на любом из этапов гомеостаза глюкозы и его регуляции могут приводить к развитию гипогликемического синдрома.

Этиология гипогликемического синдрома гетерогенна:

1) дефицит субстрата окисления — результат несоответствия метаболических потребностей и запасов веществ, необходимых для глюконеогенеза (характерен для детей с задержкой внутриутробного развития и недоношенных детей, при массивных поражениях печени, а также на фоне химиотерапии);

2) избыточная продукция инсулина (врожденный гиперинсулинизм, инсулинома, транзиторная гиперинсулинемическая гипогликемия у детей,

перенесших интранатальную асфиксию, с диабетической фетопатией, с фетальным эритроблестозом);

3) дефицит контринсулярных гормонов (изолированный дефицит соматотропного гормона (СТГ), пангипопитуитаризм, надпочечниковая недостаточность, дефицит глюкагона);

4) гиперпродукция инсулиноподобных ростовых факторов (синдром Беквита — Видемана, внепанкреатические мезенхимальные опухоли (фибромы, фибросаркомы, мезотелиомы, рак коры надпочечников, в избытке продуцирующие ИФР-II);

5) генетически детерминированные дефекты метаболизма углеводов (гликогенозы, галактоземия, дефицит пируваткарбоксилазы, дефицит фруктозо-1,6-бисфосфатазы и др.);

6) врожденные нарушения окисления жирных кислот и синтеза кетонов;

7) ятрогенные гипогликемии — вызванные передозировкой инсулина и сахароснижающих препаратов;

8) отравления (этанолом, салицилатами, β -блокаторами);

Стаття надійшла до редакції 18 березня 2014 р.

Щербак Юлія Олександрівна, к. мед. н.
01135, м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1. Тел. (044) 236-12-76
E-mail: shcherbak@ukr.net

9) дефекты альтернативной продукции глюкозы (дефицит карнитин-ацилтрансферазы, лиазы печеночного гидроксиметилглутарил-коэнзима А, др.);

10) симптоматические — при инфекционных заболеваниях (малярии и др.), сепсисе, врожденных пороках сердца, полицитемии и т. д. [2, 4, 8, 11].

Гликогенозы — группа заболеваний, обусловленных наследственными дефектами ферментов, участвующих в синтезе или расщеплении гликогена, с нарушением продукции глюкозы в печени. Классифицируются гликогенозы по хронологическому принципу — типы обозначаются римскими цифрами и располагаются в порядке открытия синдромов и соответствующих ферментных дефектов [1, 5, 12, 13, 20, 30, 36]. Гликогенозы типов 0, I, III, VI, IX сопровождаются гипогликемией натощак, поэтому практикующие врачи чаще всего сталкиваются именно с ними.

Гликогеноз I типа (Glycogen storage disease type I, GSDI, болезнь Гирке) клинически впервые описан Эдгаром фон Гирке (Edgar von Gierke) в 1929 г., однако ферментный дефект был установлен Кори только в 1952 г. Гликогеноз I типа встречается в среднем у 1 на 50 000–100 000 живых новорожденных. Заболеваемость мальчиков и девочек одинакова. Тип наследования аутосомно-рецессивный. В основе патогенеза лежит дефект ферментной системы, в результате чего нарушается как гликогенолиз, так и глюконеогенез, что приводит к гипогликемии голодания, лактацидозу, гиперурикемии и гипертриглицеридемии. В печени и почках накапливается избыток гликогена [9, 12, 13, 20, 30, 36].

Для превращения глюкозо-6-фосфата в глюкозу необходим фермент глюкозо-6-фосфатаза (катализирует гидролиз глюкозо-6-фосфата в просвете эндоплазматического ретикулума), а также регуляторный Ca^{2+} -связывающий белок и белки-переносчики (транслоказы), T1, T2 и T3, которые обеспечивают переход глюкозо-6-фосфата, фосфата и глюкозы через мембрану эндоплазматического ретикулума [1, 9, 13, 30, 36].

Выделяют гликогеноз Ia типа, в основе которого лежит дефект глюкозо-6-фосфатазы в результате мутации гена G6PC (картирован на 17q21 хромосоме), на долю которого приходится 80 % всех случаев гликогеноза I типа, и гликогеноз Ib типа (обусловлен дефектом глюкозо-6-фосфат-транслоказы вследствие мутации в SLC37A4 (11q23.3) [1, 9, 12, 15, 22, 30, 32].

Клинические проявления гликогеноза I типа у новорожденных, грудных детей и детей старшего возраста неодинаковы ввиду различий рациона и режима питания. Иногда в первые дни и недели жизни возникает гипогликемия голодания, однако в большей части случаев болезнь протекает бессимптомно, т. к. грудной ребенок часто питается и получает достаточное количество глюкозы.

Симптомы гипогликемии можно условно разделить на вегетативные (вызванные активацией вегетативной нервной системы в ответ на снижение уровня глюкозы) и нейрогликопенические (угнетение центральной нервной системы). К вегетативным симптомам относятся усиленное потоотделение, ощущение голода, тремор конечностей, парестезии, бледность кожных покровов, тошнота, тахикардия. Нейрогликопения проявляется вялостью, головной болью, сонливостью, в тяжелых случаях — судорогами и нарушением сознания вплоть до коматозного состояния [4, 8, 9, 11, 12, 20, 30, 36].

Нередко болезнь диагностируют только в возрасте 3–4 месяцев, когда у ребенка обнаруживают увеличение живота за счет гепатомегалии. Когда интервалы между приемами пищи увеличиваются и ночные кормления пропускаются, появляются симптомы гипогликемии, особенно в утренние часы. Тяжесть и длительность гипогликемии постепенно увеличиваются, что приводит к системным метаболическим нарушениям.

При голодании активизируется катаболизм мышечных белков и триглицеридов из жировой ткани. Продуктами этих процессов являются аминокислоты, свободные жирные кислоты и лактат. Свободные жирные кислоты и триглицериды превращаются в кетоны и ацетил-КоА, а аминокислоты и молочная кислота используются для синтеза новых молекул глюкозо-6-фосфата в клетках печени (глюконеогенез). В свою очередь высокий уровень глюкозо-6-фосфата подавляет и гликогенолиз, и глюконеогенез, тормозит превращение лактата в пируват. Уровень молочной кислоты повышается между приемами пищи, в то время как уровень глюкозы падает. У детей с гликогенозом I типа уровень лактата не снижается до нормального даже при восстановлении нормогликемии. Гиперурикемия возникает в результате усиленного образования мочевой кислоты и снижения ее экскреции вследствие активации пентозофосфатного пути метаболизма повышенного уровня глюкозо-6-фосфата. Мочевая кислота также является побочным продуктом распада пуринов. Она «конкурирует» с молочной кислотой и другими органическими кислотами за почечную экскрецию с мочой. Как правило, гиперурикемия длительно протекает бессимптомно, однако ее наличие на протяжении многих лет приводит к возникновению симптомокомплекса подагры. Лактацидоз также длительно может быть бессимптомным, но в случае метаболической декомпенсации уровень молочной кислоты резко возрастает (до 15 ммоль/л и более), что приводит к возникновению рвоты и гиперпноэ, которые в свою очередь усугубляют гипогликемию из-за сокращения приемов пищи. Периодические приступы рвоты в сочетании с гипогликемией и симптомами обезвоживания могут возникать в любом

возрасте и ошибочно интерпретироваться как инфекционное заболевание [1, 2, 4, 5, 9, 12, 20, 36].

Прогрессирование метаболических нарушений (отсутствие лечения или неадекватная терапия) приводят к мышечной гипотрофии, задержке физического и полового развития, изменению внешности ребенка с формированием «кукольного» лица. Развитие познавательных и социальных навыков не страдает, если только повторные приступы гипогликемии не вызвали повреждения клеточных структур центральной нервной системы [1, 3, 5, 9, 12, 26, 28, 35].

Нарушение функции тромбоцитов проявляется повторными носовыми кровотечениями или кровоточивостью после стоматологических и других хирургических вмешательств. Тромбоцитопатия вторична, и после коррекции метаболических нарушений она исчезает [1, 5, 9, 12, 36].

Ультрасонография позволяет выявить гепато- и нефромегалию. Для большинства больных не характерны выраженные нарушения функции почек, отмечается лишь повышение скорости клубочковой фильтрации. В тяжелых случаях может развиваться тубулопатия с глюкозурией, фосфатурией, гипокалиемией и аминоацидурией. Описаны случаи альбуминурии, с возрастом возможно формирование фокально-сегментарного гломерулосклероза и интерстициального фиброза с исходом в хроническую почечную недостаточность [1, 9, 12, 21, 30, 36].

Без терапии возникают нарушения липидного обмена: резко возрастают уровни свободных жирных кислот, триглицеридов и апопротеина С-III. Уровни фосфолипидов и холестерина повышаются умеренно. Повышение содержания в крови триглицеридов обусловлено чрезмерной их продукцией в печени и снижением периферического метаболизма из-за снижения активности липопротеидлипазы. Уровень триглицеридов при гликогенозе I типа может служить клиническим индексом качества «метаболического контроля». При тяжелой гиперлипидемии на разгибательных поверхностях конечностей и ягодицах могут появляться эруптивные ксантомы.

В возрасте 10–30 лет у пациентов с гликогенозом I типа существует высокий риск образования аденом в печени, причем при Ib типе они диагностируются в 75 % случаев. Со временем аденомы имеют тенденцию к увеличению как в размере, так и в количестве. Описаны случаи кровоизлияний в аденому и ее малигнизации [9, 12, 13, 18, 19].

С возрастом тяжесть гипогликемии голодания уменьшается. Скорость продукции глюкозы возрастает за счет активности амило-1,6-глюкозидазы в печени и мышцах [9, 12, 36].

Клинические проявления гликогеноза Ia типа и Ib типа одинаковы, но при гликогенозе Ib типа наблюдается постоянная или преходящая нейтропения. В тяжелых случаях развивается агрануло-

цитоз. Нейтропения сопровождается дисфункцией нейтрофилов и моноцитов, поэтому повышается риск стафилококковых инфекций и кандидоза. У некоторых больных возникает воспалительное заболевание кишечника, напоминающее болезнь Крона [9, 12, 25, 32, 34, 36].

Задержка стато-моторного и психо-речевого развития является вторичной вследствие некомпенсированной хронической или рецидивирующей гипогликемии [28, 35, 36].

Учитывая клинический симптомокомплекс (неврологические и вегетативные проявления гипогликемии натошак, гепато- и нефромегалию, эпизодические рвоты и гипервентиляцию, задержку физического развития) и данные лабораторного исследования (гипогликемию, лактацидоз, гиперурикемию, гипертриглицеридемию), точный диагноз ребенку, как правило, выставляется до двух-летнего возраста.

Обследования, которые необходимо провести ребенку с подозрением на гликогеноз I типа [1, 9, 12, 22, 25, 29, 34, 36]:

1. Определение уровня глюкозы, лактата, мочевиной кислоты, трансаминаз (АЛТ, АСТ) в крови натошак. У новорожденных и грудных детей с гликогенозом I типа уровень глюкозы в крови после 3–4-часового голодания падает до 2,2 ммоль/л и ниже, если же продолжительность голодания превышает 4 часа, уровень глюкозы почти всегда остается меньше 1,1 ммоль/л. Гипогликемия сопровождается значительным повышением уровня лактата и метаболическим ацидозом.

2. Липидограмма (триглицериды, холестерин, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП). Сыворотка у больных обычно мутная или похожа на молоко из-за очень высокого содержания триглицеридов и умеренно повышенного холестерина («липоидная»).

3. Провокационные пробы (нагрузка глюкозой, проба с глюкагоном, адреналином) проводятся с целью дифференциальной диагностики с другими типами гликогенозов у грудных детей и детей старшего возраста [1, 3, 9, 12, 30, 34, 36].

Проба-нагрузка глюкозой: натошак измеряется уровень глюкозы, кетоновых тел, лактата и мочевой кислоты, а также гормонов — инсулина, глюкагона, адреналина, кортизола и СТГ, затем ребенку дают глюкозу *per os* в дозе 1,75 г/кг, после чего каждые 1–2 ч берутся пробы крови с исследованием тех же показателей. Последнюю пробу берут не позже чем через 6 ч после приема глюкозы либо в тот момент, когда концентрация глюкозы снизилась до 2,2 ммоль/л. У больных гликогенозом I типа после приема глюкозы происходит снижение уровня лактата, а нагрузочная кривая имеет диабетическую форму — высокий пик подъема глюкозы и медленное снижение [1, 3, 36].

Проба с глюкагоном: кровь для определения глюкозы и лактата берут за 1 мин до инъекции глюкагона и через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 мин после

инъекции. Глюкагон вводится внутримышечно или внутривенно струйно в дозе 30 мкг/кг (но не более 1 мг) через 4–6 ч после еды или приема глюкозы. При гликогенозе I типа глюкагон не повышает или незначительно повышает уровень глюкозы, тогда как исходно высокий уровень лактата продолжает нарастать [1, 3, 36].

Проба с адреналином: кровь для определения глюкозы берут до инъекции и через 30, 45, 60 мин после введения 0,1 % раствора адреналина из расчета 0,1 мл на 1 год жизни (но не более 1 мл). Поскольку адреналин активирует фосфорилазную систему, усиливая распад гликогена, то в норме он вызывает подъем уровня глюкозы выше исходного на 50–70 % на 40–60-й минуте. При гликогенозе I типа из-за блока глюкозо-6-фосфатазы адреналин не вызывает гипергликемического эффекта [1, 3, 36].

Диагноз «Гликогеноз, тип I» подтверждается выявлением мутаций в гене G6PC или SLC37A4 в гомозиготном состоянии либо показателем сниженной активности глюкозо-6-фосфатазы в микросомах гепатоцитов (при проведении биопсии печени). В биоптате структура гликогена не изменена, но его содержание увеличено. Активность печеночной глюкозо-6-фосфатазы в норме составляет $(3,5 \pm 0,8)$ мкмоль/мин/г ткани, но у большинства пациентов с гликогенозом Ia типа активность фермента на 10 % ниже от нормальной. При гликогенозе Ib типа активность глюкозо-6-фосфатазы в разрушенных микросомах определяется как нормальная, а в цельных — отсутствует или значительно снижена (т. к. дефектная глюкозо-6-фосфат-транслоказа не переносит глюкозо-6-фосфат через мембраны микросом). Получить достоверные результаты ферментативной активности глюкозо-6-фосфат-транслоказы в образцах *in vitro* сложно, поэтому к полученным показателям относятся с сомнением [1, 3, 9, 15, 22, 25, 30].

Для выявления молекулярно-генетического дефекта используются различные методы: полимеразная цепная реакция (quantitative PCR, long-range PCR, multiplex ligation-dependent probe amplification) и сравнительная геномная гибридизация на микробиочипах (array CGH). Не найдено строгих корреляций между идентифицированным типом мутации гена и клиническими проявлениями при гликогенозе I типа. По данным некоторых исследований, пациенты с гликогенозом Ia типа, являющиеся гомозиготными по с.648G>T, имеют высокий риск развития гепатоцеллюлярной карциномы, а гомозиготные по р.Gly188Arg имеют нейтропению, как при гликогенозе Ib типа [15, 22, 25]. Ia тип гликогеноза более характерен для европейской популяции. Для евреев Ашкенази достоверно установлено увеличение частоты заболевания до 1 случая на 20 000 живых новорожденных с преобладанием мутации р.Arg83Cys. Повышение частоты неко-

торых мутаций в разных этнических группах свидетельствует о популяционно-специфических различиях проявления заболевания: в 88 % случаев у японцев встречается мутация с.648G>T, а у 50 % американцев — выходцев из Латинской Америки — р.Tyr128Thrfs*3 (с.378_379dupTA) [17, 22, 23, 25].

К сожалению, в настоящее время ни один из типов гликогенозов не выявляется при стандартном или расширенном скрининге новорожденных [3].

Инструментальные методы (ультрасонография, скинтиграфия, магнитно-резонансная томография и компьютерная томография, экскреторная урография и др.) используются для контроля динамики изменения размеров печени и почек, своевременной визуализации аденом и аденокарцином, для оценки функционального состояния почек.

Дифференциальный диагноз необходимо проводить с гликогенозами III, VI, IX типов, дефицитом фруктозо-1,6-бисфосфатазы, сахарным диабетом, болезнью Нимана — Пика типа B [1–5, 11, 12, 30].

Терапия направлена на предупреждение снижения концентрации глюкозы в крови ниже 4,2 ммоль/л — порогового уровня, при котором происходит стимуляция секреции контринсулярных гормонов. Глюкозу или содержащие ее полимеры дают ребенку круглосуточно с небольшими интервалами либо вводят непрерывно через назогастральный зонд. Грудным детям дают питательные смеси или молоко, содержащие глюкозу, днем — каждые 2–3 ч, ночью — каждые 3 часа. Если ночные кормления затруднительны, смеси или молоко вводят через назогастральный зонд инфузионным насосом. Начиная с 6–8 мес, применяют введение сырого кукурузного крахмала, который создает запас глюкозы в кишечнике, откуда она медленно всасывается в кровь, что позволяет обойтись без круглосуточного кормления. Для маленького ребенка до двух лет количество крахмала вводится из расчета 1,6 г/кг каждые 4 часа. Крахмал размешивают в подслащенной воде, молоке или питательной смеси и дают каждые 3–5 ч днем и каждые 4–5 ч ночью. По мере взросления режим приема крахмала меняется — кормления каждые 6 часов из расчета 1,75–2,5 г/кг [1, 6, 7, 10, 27, 34, 35].

Общее количество пищи определяется в основном аппетитом ребенка. Калорийность не ограничивается, если нет чрезмерной прибавки в массе тела. Объем углеводов должен быть таким, чтобы образовывалось 0,5–0,6 г/кг/ч глюкозы для младенцев и 0,3–0,4 г/кг/ч — для старших детей. Необходимо свести к минимуму употребление продуктов с высоким содержанием галактозы и фруктозы (углеводов, которые превращаются в глюкозо-6-фосфат и выводятся из организма). Хотя многие элементарные продукты питания для младенцев содержат фруктозу или галактозу в форме сахарозы или лактозы [1, 6, 7, 10, 27, 34].

Долгосрочное лечение должно быть направлено на устранение гипогликемических симптомов и поддержание нормальных темпов роста. Результатом должен стать нормальный уровень глюкозы, молочной кислоты, а также уровень электролитов, допустимо небольшое повышение лактата и триглицеридов. При повышении уровня мочевиной кислоты в крови до 6,5 мг/дл и выше разрешено использование аллопуринола (5–10 мг/кг/день *per os* в три приема). Гиполипидемические средства для коррекции гипертриглицеридемии применяют редко, только в тех случаях, когда диетотерапия не устраняет высокий уровень липидов в крови, угрожающий развитием острого панкреатита или атеросклероза.

Для устранения периодической нейтропении при гликогенозе Ib типа успешно применяется гранулоцит-колоний-стимулирующий фактор, позволяющий уменьшить количество и тяжесть проявления бактериальных инфекций [6, 7, 10, 34].

Из-за возможности возникновения нарушения функций тромбоцитов в случае проведения любой хирургической операции должна быть осуществлена проверка коагуляционных свойств крови и проведена их медикаментозная коррекция.

Существенной проблемой при гликогенозе I типа в детском возрасте является повышенная склонность к развитию метаболического ацидоза, который может возникать даже на фоне острой респираторной вирусной инфекции. При умеренном ацидозе внутривенно вводится раствор, состоящий из 10 % декстрозы в 0,9 % растворе хлорида натрия с 20 мгэкв/л KCl, при тяжелом — 75–100 мгэкв/л NaHCO₃ и 20 мгэкв/л ацетата K [6, 7, 10, 30–36].

Витальный прогноз для детей с гликогенозом I типа при отсутствии терапии — неблагоприятный. Без адекватного лечения пациенты умирают в периоде новорожденности или в раннем детстве, а выжившие развиваются с задержкой физического и интеллектуального развития. Умственную отсталость, возникающую вследствие тяжелых приступов гипогликемии, можно предупредить благодаря соответствующему лечению. Описаны случаи благополучного течения беременности и рождения здоровых детей у пациенток с гликогенозом I типа [16, 24, 31]. Есть несколько наблюдений успешной пересадки печени у больных с гликогенозом Ia типа [18].

Для гликогеноза I типа разработана пренатальная диагностика, которая проводится либо путем биопсии печени плода (в сроке 18–22 недель гестации), либо с помощью молекулярно-генетического анализа с выделением фетальной ДНК, получаемой с помощью биопсии хориона (в сроке 10–12 недель). Пренатальная диагностика проводится только в том случае, когда известно, что плод имеет риск развития гликогеноза I типа [1, 13, 14, 30, 34, 36].

Клинический случай

Девочка П., родилась от первой нормально протекавшей беременности, первых срочных родов с массой 4400 г и длиной тела 57 см. В возрасте 1,5 месяца впервые был отмечен эпизод судорог — замирания до нескольких секунд, самостоятельно купирующихся. Аналогичные судороги отмечались с кратностью 1 раз в месяц, к 6-ти месяцам частота приступов увеличилась, и ребенок был впервые госпитализирован в педиатрическое отделение для обследования. При осмотре выявлены макросомия и гепатомегалия, стато-моторное развитие соответствовало возрасту, в результатах лабораторных проб выявлено повышение уровня трансаминаз в крови и нормогликемия. Однако при суточном мониторинге гликемии выявлено снижение уровня глюкозы до 0,4 ммоль/л натощак. Был выставлен предварительный диагноз: гликогеноз, предположительно тип 1. Рекомендовано частое кормление каждые 3 часа, 5 % глюкоза и сырой кукурузный крахмал *per os* в возрастных дозах. Для верификации диагноза проведена ДНК-диагностика. У ребенка обнаружена мутация fsA347delCT в гене глюкозо-6-фосфат-трансферазы в гомозиготном состоянии, а у родителей — в гетерозиготном. Окончательный диагноз: гликогеноз, 1b тип (болезнь Гирке), аутосомно-рецессивный тип наследования. До 4-х лет приблизительно 2–3 раза в год отмечались тяжелые гипогликемии с судорожным синдромом на фоне инфекционных заболеваний (курсами назначался «Солукортеф»). В настоящее время девочке 7 лет, рост соответствует возрасту, есть избыточная масса тела, и на первое место выступает характерная для 1b типа нейтропения и анемия с развитием бактериальной и смешанной инфекций.

Выводы

Независимо от этиологии гипогликемические состояния у детей крайне опасны, т. к. отсутствие необходимого количества глюкозы в крови влечет за собой необратимые изменения структур головного мозга. Своевременная диагностика и правильный выбор лечения у пациентов с гликогенозом I типа являются залогом их нормального физического и психомоторного развития. Молекулярно-генетическое исследование позволяет верифицировать диагноз, а идентифицированный генный дефект дает возможность проведения пренатальной диагностики и выявления гетерозиготного носительства в семьях с отягощенным анамнезом. Приведенные литературные данные и собственное клиническое наблюдение имеют не только научный интерес, но и практическое значение для педиатров, детских эндокринологов, генетиков и семейных врачей, которые могут столкнуться с необходимостью уточнения генеза гипогликемии у детей в случае исключения ее эндокринной причины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вулфсдорф Д., Криглер Д.-младший. Руководство по эндокринологии. Гликогенозы (Глава 37). — М.: Медицина, 1990. — С. 741–755.
2. Гаврилова А.Е., Смирнов В.В. Гипогликемический синдром: причины, диагностика // Медицина неотложных состояний. — 2011. — № 4 (35). — С. 98–107.
3. Делегин В.М., Чибисов И.В., Нарычева И.А. Проблемы ранней диагностики гликогенозов // Педиатрия. — 1993. — № 3. — С. 79–84.
4. Меликян М.А. Гипогликемический синдром в детском возрасте // Международный эндокринологический журнал. — 2010. — № 8 (32). — С. 116–123.
5. Розенфельд Е.Л., Попова И.А. Гликогеновая болезнь. — М.: Медицина, 1979. — 288 с.
6. Уварова Е.В. Течение гликогеновой болезни печени у детей в условиях комплексной терапии: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.09 / РАМН ГУ Научный центр здоровья детей. — М., 2005. — 16 с.
7. Чистова Л.В., Чибисов И.В., Шеляпина В.В. и др. Принципы патогенетической диетотерапии у детей с различными типами гликогенозов печени // Педиатрия. — 1991. — № 11. — С. 25–27.
8. Шперлинг М. Гипогликемия у детей // Эндокринология: Учеб. пособие под ред. Н. Лавина; пер.: В.И. Кандрор, Э.А. Антух, Т.Г. Горлина. — М.: Практика, 1999. — С. 661–679.
9. Bali D.S., Yuan-Tsong Chen, Goldstein J.L. Glycogen storage disease type I // Gen Reviews. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1312. Accessed April, 2013.
10. Bhattacharya K., Orton R.C., Qi X et al. A novel starch for the treatment of glycogen storage diseases // J. Inherit. Metab. Dis. — 2007. — Vol. 30. — P. 350–357.
11. Cryer P.E., Melmed S., Polonsky K.S. et al. Hypoglycemia // Kronenberg: Williams Textbook of Endocrinology. — 12th ed. — Philadelphia, 2011. — 34 p.
12. Chen Y.T. Glycogen storage diseases / Chen Y.T., Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., Vogelstein B. eds. // The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. — 8 ed. — New York, NY: McGraw-Hill, 2001. — P. 1521–1551.
13. Chen Y.T. Glycogen storage disease and other inherited disorders of carbohydrate metabolism / Chen Y.T., Kasper D.L., Braunwald E., Fauci A., Hauser S., Jameson J. eds. // Harrison's Principles of Internal Medicine. — 16 ed. — New York, NY: McGraw-Hill, 2004. — С. 2176–2182.
14. Chen Y.T., Bali D., Sullivan J. Prenatal diagnosis in glycogen storage diseases // Prenat. Diagn. — 2002. — Vol. 22. — P. 357–359.
15. Chou J.Y., Mansfield B.C. Mutations in the glucose-6-phosphatase-alpha (G6PC) gene that cause type Ia glycogen storage disease // Hum. Mutat. — 2008. — Vol. 29. — P. 921–930.
16. Dagli A.I., Lee P.J., Correia C.E. et al. Pregnancy in glycogen storage disease type Ib: gestational care and report of first successful deliveries // J. Inherit. Metab. Dis. — 2010. — Vol. 33. — P. 151–157.
17. Ekstein J., Rubin B.Y., Anderson S.L. et al. Mutation frequencies for glycogen storage disease Ia in the Ashkenazi Jewish population // Am. J. Med. Genet. — 2004. — Vol. 129. — P. 162–164.
18. Faivre L., Houssin D., Valayer J. et al. Long-term outcome of liver transplantation in patients with glycogen storage disease type Ia // J. Inherit. Metab. Dis. — 1999. — Vol. 22. — P. 723–732.
19. Franco L.M., Krishnamurthy V., Bali D. et al. Hepatocellular carcinoma in glycogen storage disease type Ia: a case series // J. Inherit. Metab. Dis. — 2005. — Vol. 28. — P. 153–162.
20. Hers H.G. et al. Glycogen storage diseases // The Metabolic Basis of Inherited Disease (6th ed). — New York: McGraw-Hill, 1989. — P. 425–452.
21. Iida S., Matsuoka K., Inoue M. et al. Calcium nephrolithiasis and distal tubular acidosis in type 1 glycogen storage disease // Int. J. Urol. — 2003. — Vol. 10. — P. 56–58.
22. Janecke A.R., Mayatepek E., Utermann G. Molecular genetics of type 1 glycogen storage disease // Mol. Genet. Metab. — 2001. — Vol. 73. — P. 117–125.
23. Kojima K., Kure S., Kamada F. et al. Genetic testing of glycogen storage disease type Ib in Japan: five novel G6PT1 mutations and a rapid detection method for a prevalent mutation W118R // Mol. Genet. Metab. — 2004. — Vol. 81. — P. 343–346.
24. Martens D.H., Rake J.P., Schwarz M. et al. Pregnancies in glycogen storage disease type Ia // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2008. — Vol. 198. — P. 646–652.
25. Matern D., Seydewitz H.H., Bali D. et al. Glycogen storage disease type I: diagnosis and phenotype/genotype correlation // Eur. J. Pediatr. — 2002. — Vol. 161. — P. 10–19.
26. Melis D., Parenti G., Della Casa R. et al. Brain damage in glycogen storage disease type I // J. Pediatr. — 2004. — Vol. 144. — P. 637–642.
27. Moses S. Pathophysiology and dietary treatment of the glycogen storage diseases // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1990. — Vol. 11. — P. 155–174.
28. Mundy H.R., Hindmarsh P.C., Matthews D.R. et al. The regulation of growth in glycogen storage disease type 1 // Clin. Endocrinol. (Oxf). — 2003. — Vol. 58. — P. 332–339.
29. Narisawa K. et al. Glycogen storage disease type 1b: Genetic disorder involving the transport system of intracellular membrane // Enzyme. — 1987. — Vol. 38. — P. 177–183.
30. Rake J.P., Visser G., Labrune P. et al. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I) // Eur. J. Pediatr. — 2002. — Vol. 161. — P. 20–34, 112–119.
31. Sechi A., Deroma L., Lapolla A. et al. Fertility and pregnancy in women affected by glycogen storage disease type I, results of a multicenter Italian study // J. Inherit. Metab. Dis. — 2013. — Vol. 36. — P. 83–89.
32. Veiga-da-Cunha M., Gerin I., Van Schaftingen E. How many forms of glycogen storage disease type I? // Eur. J. Pediatr. — 2000. — Vol. 159. — P. 314–318.
33. Visser G., Rake J.P., Fernandes J. et al. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: results of the European Study on Glycogen Storage Disease type I // J. Pediatr. — 2000. — Vol. 137. — P. 187–191.
34. Visser G., Rake J.P., Labrune P. et al. Consensus guidelines for management of glycogen storage disease type 1b — European Study on Glycogen Storage Disease Type 1 // Eur. J. Pediatr. — 2002. — Vol. 161. — P. 120–123.
35. Wolfsdorf J.I. et al. Physical growth and development of children with type 1 glycogen-storage disease: Comparison of the effects of long-term use of dextrose and uncooked cornstarch // Am. J. Clin. Nutr. — 1990. — Vol. 52. — P. 1051–1057.
36. Wolfsdorf J.I., Weinstein D.A. Glycogen storage diseases // Rev. Endocr. Metab. Disord. — 2003. — Vol. 4. — P. 95–102.

Глікогеноз I типу: клініка, діагностика, принципи лікування

Ю.О. Щербак

Медико-генетичний центр, Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит», Київ

Глікогеноз I типу — захворювання з групи порушень обміну глікогену з накопиченням його надлишку в печінці та нирках з аутосомно-рецесивним типом успадкування. Розрізняють глікогеноз Ia типу (дефект глюкозо-6-фосфатази) і Ib типу (дефект глюкозо-6-фосфат-транслокази). До клінічних виявів належать неврологічні та вегетативні ознаки гіпоглікемії натще, гепато- й нефромегалія, періодичні блювання та гіпервентиляція, затримка фізичного розвитку. Лабораторне обстеження виявляє гіпоглікемію, лактацидоз, гіперурикемію та гіпертригліцеридемію. Діагноз підтверджується молекулярно-генетичним тестуванням або за допомогою ензимодіагностики в біоптатах печінки. Терапія симптоматична. Наведено власне клінічне спостереження.

Ключові слова: гіпоглікемія, глікогеноз I типу, глюкозо-6-фосфатаза, гепатомегалія.

Glycogen storage disease type I: clinical features, diagnosis, treatment guidelines

Yu.A. Shcherbak

Center of Medical Genetics, National Children's Specialized Hospital «Okhmatdyt», Kyiv

Glycogen storage disease type I (GSDI) is characterized by accumulation of glycogen excess in the liver and kidneys with autosomal recessive inheritance. There are such types of the disease as GSDIa and GSDIb.

The clinical symptoms include neurological and autonomic signs of fasting hypoglycemia, hepatomegaly, renomegaly, recurrent vomiting and hyperventilation, delayed physical development. Laboratory investigation reveals hypoglycemia, lactic acidosis, hyperuricemia and hypertriglyceridemia.

The diagnosis is confirmed by the molecular genetic testing or using enzymatic testing in liver biopsy specimen. The therapy is symptomatic. We have shown own clinical observation.

Key words: hypoglycemia, glycogen storage disease type I, glucose-6-phosphatase, hepatomegaly.