

## Характеристика липидного обмена и состояние сердечно-сосудистой системы при гликогенозах I и III типов

Н.В. ПОЛЕНОВА, Т.В. СТРОКОВА, А.В. СТАРОДУБОВА

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва, Россия

### Аннотация

Гликогеновая болезнь (ГБ) — наследственное нарушение обмена веществ, характеризующееся ранними, уже в детском возрасте, нарушениями липидного состава крови, потенциально проатерогенного характера. В обзоре охарактеризованы особенности нарушений липидного состава крови и других изменений сердечно-сосудистой системы при ГБ I и III типов. Приведен анализ факторов, способствующих и препятствующих развитию атеросклероза у пациентов с ГБ. Описан парадокс устойчивости сосудов к развитию раннего атеросклероза, несмотря на проатерогенный состав липидов у пациентов этой группы.

*Ключевые слова:* гликогеновая болезнь, дислипидемия, субклинический атеросклероз, редкие (орфанные) заболевания, липидный парадокс.

### Characteristics of lipid metabolism and the cardiovascular system in glycogenosis types I and III

N.V. POLENOVA, T.V. STROKOVA, A.V. STARODUBOVA

Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russia

Glycogen storage disease (GSD) is an inherited metabolic disorder characterized by early childhood lipid metabolic disturbances with potentially proatherogenic effects. The review outlines the characteristics of impaired lipid composition and other changes in the cardiovascular system in GSD types I and III. It analyzes the factors enabling and inhibiting the development of atherosclerosis in patients with GSD. The review describes the paradox of vascular resistance to the development of early atherosclerosis despite the proatherogenic composition of lipids in the patients of this group.

*Keywords:* glycogen storage disease, dyslipidemia, subclinical atherosclerosis, rare (orphan) diseases, lipid paradox.

Г-6-Ф — глюкозо-6-фосфатаза  
Г6Ф — глюкозо-6-фосфат  
ГБ — гликогеновая болезнь  
ГТГЕ — гипертриглицеридемия  
ХС — гиперхолестеринемия  
ЗЭВД — зависимая от эндотелия вазодилатация  
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания  
ССО — сердечно-сосудистые осложнения  
ТГ — триглицериды  
ТИМ — толщина комплекса интима—медиа  
ХС — холестерин  
TRAP — общая потенциальная активность антиоксиданта (total reactive antioxidant potential)

Гликогеновая болезнь (ГБ; синонимы: гликогенозы, болезни накопления гликогена, E74.0 по МКБ-10) — общее название группы наследственных заболеваний, связанных с нарушением углеводного обмена, а именно с метаболизмом гликогена [1]. Все типы ГБ внесены в обновленный список редких (орфанных) заболеваний Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.02.16 [2].

Установлено, что почти все типы заболевания имеют ауто-сомно-рецессивный тип наследования (9-й тип сцеплен с X-хромосомой), при котором наблюдается частичное или полное отсутствие одного или нескольких ферментов, участвующих в углеводном обмене. Описаны случаи одновременной недостаточности нескольких ферментов [3].

По различным оценкам, общая заболеваемость ГБ составляет 1 случай на 20 000–300 000 живых новорожденных детей [4]. Распространенность ГБ I типа в общей популяции составляет 1:50 000–300 000. Распространенность ГБ III типа в Европе составляет примерно 1:83 000, в странах Северной Америки —

1:100 000 живых новорожденных. При данных состояниях могут наблюдаться дефекты как синтеза, так и утилизации гликогена в зависимости от поврежденного фермента. Функции гликогена в организме различаются в зависимости от локализации. Основная задача гликогена, аккумулированного в печени, — поддержание постоянного уровня глюкозы крови, в то время как гликоген, содержащийся в мышцах, предназначен прежде всего для обеспечения последних энергией.

Чаще всего генетические дефекты метаболизма гликогена приводят к накоплению в органах и тканях гликогена с нормальной или патологически измененной структурой. Исключение составляет ГБ 0 типа, или агликогеноз, характеризующийся резким снижением запасов гликогена в печени, при котором наблюдаются гипогликемические состояния вплоть до комы. При остальных вариантах наиболее часто от накопления гликогена страдают печень, сердце, скелетная мускулатура и центральная нервная система.

Классификация ГБ (см. таблицу) связана с хронологическим порядком описания первого случая болезни, обозначается соответствующей римской цифрой или носит имя врача-первооткрывателя. Биохимический дефект (поврежденный фермент) обу-

### Сведения об авторах:

Строкова Татьяна Викторовна — д.м.н., зав. отд-нием педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии

Стародубова Антонина Владимировна — д.м.н., зав. отд-нием персонализированной терапии и диетологии

### Контактная информация:

Поленова Наталья Валерьевна — к.м.н., с.н.с. отд-ния персонализированной терапии и диетологии; e-mail: nvp.ion@yandex.ru

словливает, какой именно промежуточный продукт обмена гликогена накапливается в тканях и отвечает за клиническую симптоматику болезни, которая может быть самой разнообразной [1]. Наиболее частыми проявлениями болезней накопления гликогена являются гепатомегалия и гипогликемия. Гипогликемия при данных состояниях может быть связана с дефектами как глюконеогенеза, так и гликолиза, а также быть результатом сочетания указанных дефектов [5].

Клиническая картина при различных типах ГБ отличается относительным разнообразием, однако для всех вариантов характерно отложение гликогена в печени или в мышцах, связанное с нарушением обмена глюкозы. Практически всегда наблюдаются поражение печени и отставание в физическом развитии [1].

Гликогеноз (ГБ) I типа (син.: болезнь фон Гирке, нефромегалический гликогеноз, синдром Гирке — Ван-Кревельда, болезнь Гирке — Ван-Кревельда) характеризуется недостатком или отсутствием фермента Г-6-Ф в печени и почках, вследствие чего гликоген не расщепляется, а накапливается в этих органах.

В клинической практике чаще встречаются подтипы Ia и Ib ГБ, реже — подтипы Ic и Id [6]. ГБ подтипа Ia вызвана дефектом гена Г-6-Ф (*G6PC*), который картирован на длинном плече 17-й хромосомы 17q21 [7]. К основным симптомам, которыми проявляется болезнь Гирке, относятся рецидивирующая гипогликемия, гепатомегалия, судорожные припадки, характерный «кукольный» вид.

При ГБ подтипа Ia в отсутствие фермента Г-6-Ф происходит внутриклеточное накопление глюкозо-6-фосфата (Г6Ф), который вторично включается в гликолиз (с исходом в пируват) и пентозофосфатный метаболический путь (см. рисунок а). Повышенный уровень пирувата в свою очередь приводит к увеличению продукции лактата с посредством фермента лактатдегидрогеназы и аланинаминотрансферазы. Кроме того, избыточные количества пирувата, окисленные за свет пируватдегидрогеназы, приводят к повышенному синтезу ацетил-ко-А, который используется для образования жирных кислот и холестерина (ХС) [8]. Отсутствие свободной глюкозы в печени приводит к тяжелой гипогликемии натощак [9].

ГБ подтипа Ib встречается в 4 раза реже, чем подтипа Ia, и предположительно является следствием дефекта белка—транспортера Г6Ф. Согласно существующим представлениям микросомальный транспорт Г6Ф играет роль в антиоксидантной защите нейтрофилов, а генетическая поломка транслоказы Г-6-Ф ведет к нарушению клеточных функций, в частности апоптоза, что может служить объяснением дисфункции нейтрофилов у больных ГБ подтипа Ib. Метаболические изменения довольно похожи, однако пациенты с данным типом болезни в большей степени страдают от частых бактериальных инфекций, воспалительных заболеваний кишечника и аутоиммунными тиреоидитами, ассоциированными с нейтропенией и нарушенной функцией лейкоцитов [10].

ГБ подтипа Ic также связан с дефектом белка—транспортера Г6Ф. Клиническая картина включает гипогликемию, артериальную гипертензию, протеинурию, гематурию, почечную недостаточность, центральный гломерулосклероз, задержку роста и полового созревания, опухоли печени (аденомы, печеночно-клеточная карцинома, гепатобластома), увеличение печени, хронический панкреатит, а также проявления гиперурикемии: подагрические артриты и тофусы при сохраненной функции нейтрофилов [1].

Таким образом, при подтипах Ib и Ic страдает не продукция фермента Г6Фа (как при подтипе Ia), а транспорт субстрата, Г6Ф, к месту реализации эффекта — внутренней стенке эндоплазматической сети [11].

Болезнь Кори, или гликогеноз (ГБ) III типа — аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефицитом гликогендеветвляющего фермента, представленного амило-1,6-глюкозидазой и 4 $\alpha$ -глюканотрансферазой. Амило-1,6-глюкозидаза (дсбранчинг-фермент) участвует в метаболизме гликогена в точках ветвления гликогенового «дерева», превращая разветвленную структуру в линейную (см. рисунок б). Дефект фермента приводит к накоплению гликогена аномальной структуры с короткими боковыми ветвями в печени и/или мышцах (остаточный декстрин).

### Классификация ГБ

Тип	Биохимический дефект	Вовлеченные органы
I Гирке		
Ia	Г-6-Ф	Печень, почки, тонкая кишка
IaSP	Стабилизирующий белок для Г-6-Ф	
Ib	Транспортный белок для Г-6-Ф	
Ic	Фосфаттранслоказа	
Id	Транспортный белок для глюкозы	
II Помпе	Лизосомальная $\alpha$ -1,4-D-глюкозидаза	
III Кори	Амило-1,6-глюкозидаза	Печень, мышцы, лейкоциты, сердце
IV Андерсена	Амило-1,4:1,6-трансглюкозидаза	Генерализованные поражения
V Мак-Арделя	Мышечная гликогенфосфорилаза	Скелетные мышцы
VI Герса	Фосфорилаза печени	Печень
VII Таруи	Мышечная фосфофруктокиназа	Мышцы, эритроциты
IX	Печеночная фосфорилакиназа	Печень
XI Фанкони—Бикеля	Глюкозо-2-транспортер	Печень, почки
0 тип агликогеноз	Гликогенсинтетаза	Печень

Примечание. Г-6-Ф — глюкозо-6-фосфатаза.

Пациенты с ГБ III типа составляют приблизительно 24% от всех больных ГБ; симптоматика довольно схожая, однако выраженность проявлений несколько меньше, чем при ГБ I типа. Другое отличие ГБ III типа состоит в наличии таких проявлений, как кардиомиопатия, мышечная слабость и атрофия мышц [12].

У больных с раннего возраста отмечаются состояния острой гипогликемии. Дети, особенно в раннем возрасте, похожи на больных с I типом ГБ. Пациенты могут лишь частично компенсировать гипогликемию из-за нарушенного гликогенолиза [13]. В 3–4 года появляются симптомы общей интоксикации, носовые кровотечения. В отличие от больных с I типом заболевания у большинства детей этой группы отставание в росте сочетается с избыточной массой тела (ожирение I степени). Кардиомиопатия появляется в 50% случаев. Для ГБ III типа характерно также образование аденом печени (в одном из 10 случаев). При сформированном фиброзе печени может наблюдаться спленомегалия при нормальных размерах почек [14].

Поражение сердечно-сосудистой системы встречается более чем у 60% больных ГБ и имеет разносторонний характер. С одной стороны, накопление гликогена в миокарде может приводить к кардиомагнии и снижению сократительной функции сердца, с другой стороны, смешанная гиперлипидемия, часто сопровождающая ГБ, может способствовать раннему развитию атеросклероза коронарных артерий. Кроме того, прогрессирующее нейромышечное поражение диафрагмы может служить причиной частых пневмоний с развитием в последующем легочного сердца [15].

Наиболее часто поражение сердца встречается у детей с ГБ III типа. Вовлечение миокарда в патологический процесс при ГБ, как правило, манифестирует гипертрофией левого желудочка, в крайне редких случаях могут регистрироваться угрожающие жизни нарушения ритма. Причина желудочковых аритмий в инфилтрированном гликогеном миокарде — механизм *ge-entry*, аналогичный таковому при фиброзном повреждении миокарда или его жировой инфильтрации в исходе инфаркта или кардио-



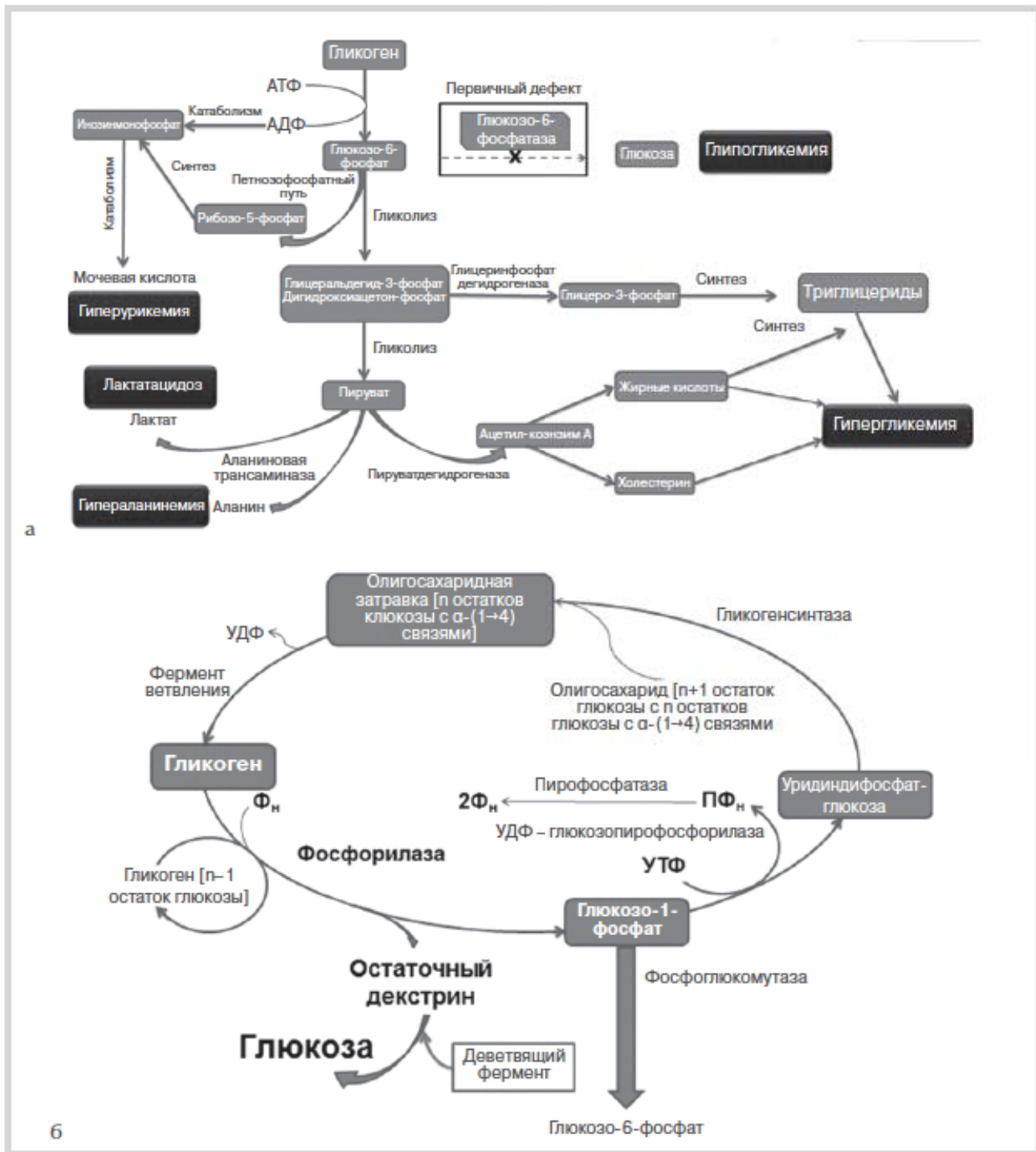


Схема биохимических нарушений при ГБ I типа (а) и III типа (б).

миопатии. У большинства пациентов выявляются электрокардиографические и эхокардиографические признаки гипертрофии левого желудочка, реже — кардиомегалия, еще реже — изолированная гипертрофия правого желудочка [16]. Систолическая функция миокарда обычно остается в пределах нормы [17]. При ГБ I типа описаны такие редкие случаи гипертрофической кардиомиопатии, как «некомпактный миокард», опасный развитием внезапной сердечной смерти в раннем возрасте [18].

Еще одним поражением сердечно-сосудистой системы при ГБ является легочная артериальная гипертензия различной степени выраженности [19]. Механизмы возникновения и прогрессирования возникновения легочной гипертензии при ГБ остаются неяс-

ными. Среди сосудистых факторов, способствующих ее развитию, называют воздействие вазоактивных аминов, таких как серотонин, повышенное тромбообразование вследствие патологической стимуляции субэндотелием адгезии тромбоцитов при ГБ и др. [20]

Наконец, важным патогенетическим звеном сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при ГБ является дислипидемия. Липидные нарушения, сопровождающие ГБ, подчеркивают тесную связь между метаболизмом углеводов и липидов у пациентов данной категории [21].

**Дислипидемия при ГБ I и III типов.** ГБ, особенно I и III типов, как тяжелое метаболическое нарушение, начинает оказывать воздействие на обмен липидов еще в раннем детском возрасте [22].

При ГБ I типа выявляются гипертриглицеридемия (ГТГЕ), гиперлипидемия, снижение уровня липопротеинлипазы, повышение уровня жирных кислот. Гиперхолестеринемия (ГХС) и ГТГЕ более распространены при ГБ подтипа Ia, что показано в исследовании Rake [23]. Осложнениями гиперлипидемии у таких пациентов чаще всего являются панкреатит и холелитиаз. Кроме того, для пациентов данной группы характерна взаимосвязь более высокого уровня триглицеридов — ТГ ( $>5,6$  ммоль/л) и более частого развития аденом печени [24].

ГТГЕ при ГБ I типа возникает в результате целого ряда причин. Во-первых, нарушение физиологического процесса глюконеогенеза приводит к накоплению предшественников жирных кислот, из которых впоследствии синтезируются ТГ. Во-вторых, снижение активности липопротеинлипазы вызывает нарушения физиологического липолиза и снижение клиренса ТГ (состояние, специфичное для ГБ I типа). Кроме того, описанные состояния могут усугубляться хронически низким уровнем инсулина, в норме тормозящего синтез богатых ТГ частиц в печени [25, 26].

Жировой гепатоз, практически всегда имеющийся у пациентов с ГБ I типа, является следствием избыточного поступления жирных кислот из жировой ткани в печень, а также (в меньшей степени) повышенным липогенезом *de novo* [27].

Кроме того, недавние исследования продемонстрировали повышенный уровень холестеринагеноза при ГБ I типа. В сочетании с дефектом выведения липопротеинов и ТГ указанные состояния приводят к липидным нарушениям в виде ГХС и ГТГЕ [28].

Таким образом, при выявлении у детей комбинации гипогликемии, ГТГЕ, гиперлактатемии и гиперурикемии может потребоваться исключение диагноза ГБ подтипа Ia [29].

Отсутствие персонализированного мониторинга и коррекции показателей липидного состава крови у данных пациентов может привести к дислипидемии с содержанием общего ХС более 10 ммоль/л и ГТГЕ более 20 ммоль/л уже к 20-летнему возрасту [30].

При ГБ III типа выявляются чаще всего ГТГЕ (в 67%), реже — ГХС (31%). В целом липидные нарушения более редки, чем при ГБ I типа [31]. Транскриптомный анализ у пациентов с ГБ III типа продемонстрировал изменения в генах, которые в норме снижают уровень ТГ и повышают уровень ХС липопротеидов высокой плотности. Таким образом, пациенты с ГБ оказываются более подвержены развитию симптомокомплекса, известного под названием «метаболический синдром». Возможно, экспрессия именно этих генов приводит к гиперлипидемии и жировому гепатозу при ГБ III типа [32].

Жировая инфильтрация печени, наблюдаемая при ГБ, как уже частично упоминалось, обусловлена главным образом кетоацидозом и усилением липогенеза из углеводов, которые не транспортируются из гепатоцитов в связи с отсутствием или низкой активностью Г-6-Ф [33]. Особая роль в патогенезе жирового гепатоза при ГБ принадлежит избыточному накоплению в крови и печени свободных жирных кислот. Непосредственным результатом этого увеличения являются окислительный стресс, активация процесса перекисного окисления липидов клеточных мембран, индуцирующего липотоксический стресс и апоптоз, лежащие в основе жирового гепатоза [34].

Триглицеридемия при ГБ III типа не коррелирует с ожирением и встречается даже у детей с индексом массы тела  $<20$  кг/м<sup>2</sup> [35].

Еще одной важной особенностью ГТГЕ при ГБ III типа является тенденция к нормализации по мере взросления, развивающаяся одновременно с постепенным повышением толерантности к голоданию.

Известна роль окисленных липопротеинов в атерогенезе [36]. Проведен ряд исследований, посвященных изучению роли окислительного стресса и общей антиоксидантной защиты у пациентов с ГБ I типа. В одном из исследований проводилось сравнение параметров антиоксидантной защиты, в частности общая потенциальная активность антиоксиданта (total reactive antioxidant potential — TRAP), у детей с ГБ, сахарным диабетом и семейной ГХС. Указанный параметр TRAP оказался достоверно выше ( $p < 0,01$ ) в группе детей с ГБ I типа [37]. Предположительно это может объяснять, что при выраженной дислипидемии, начиная с детского возраста, у взрослых пациентов с ГБ

тяжесть липидных нарушений не коррелирует с выраженностью атеросклероза.

Ряд исследований продемонстрировали развитие преждевременного атеросклероза и повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на фоне изменений липидного состава крови [38], другие — напротив, не выявили ассоциации ГБ с преждевременным атеросклерозом [39, 40]. Более того, показано, что у пациентов с ГБ I типа частицы липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) парадоксально более устойчивы, чем в группе контроля, к окислительному стрессу, играющему важнейшую роль в инициации атерогенеза [41].

Несмотря на то что существование дислипидемии при ГБ известно уже несколько десятилетий, пока не достигнуто единого мнения в отношении необходимости медикаментозного лечения липидных нарушений у этих детей, хотя известно, что повышенные концентрации ХС в детском и подростковом возрасте ассоциируются с риском развития атеросклероза и ССО во взрослой жизни [42].

Для коррекции липидных нарушений у взрослых в настоящее время используются следующие группы гиполипидемических средств: фибраты, статины, никотиновая кислота, препараты рыбьего жира. Вопросы раннего начала гиполипидемической терапии у детей остаются дискуссионными. По-видимому, гиполипидемическую терапию следует назначать при наличии серьезных показаний, когда диетотерапия не устраняет высокий уровень липидов в крови, угрожающий развитием острого панкреатита или атеротромботических осложнений [43].

Национальные рекомендации указывают на необходимость наличия строгих показаний к назначению статинов пациентам детского возраста. Терапию статинами можно назначать мальчикам старше 10 лет, девочкам старше 14–15 лет [44]. Однако данные рекомендации относятся к пациентам с более изученной формой наследственной патологии — с семейной ГХС. Специальных рекомендаций по необходимости коррекции липидных нарушений у детей с ГБ пока не сформулировано.

Тем не менее адекватный контроль уровня липидов в сыворотке крови необходим как минимум для снижения риска развития острого панкреатита. Согласно данным Европейского исследования ГБ I типа (ESGSD I) [45] контролировать липидный состав крови у таких детей необходимо с периодичностью 1 раз в 2 мес в возрасте от 1 года до 3 лет; 1 раз в 3 мес — от 3 до 20 лет; после 20 лет — каждые 6 мес. Данная рекомендация основана на согласии экспертов.

**Атеросклеротический процесс у взрослых пациентов с ГБ.** Гиперлипидемия — давно установленный фактор риска развития атеросклероза и ССО, в связи с чем можно предположить наличие вовлеченности в процесс сосудистой стенки у данных пациентов. В небольшом числе исследований продемонстрировано различие показателей зависимой от эндотелия вазодилатации — ЗЭВД (расширение артерии в ответ на стимулы, приводящие к высвобождению эндогенного оксида азота) у пациентов с ГБ I и III типов по сравнению с контрольной группой. В другом исследовании показатели ЗЭВД у пациентов с ГБ I типа оказались достоверно хуже, чем у пациентов в группе ГБ III типа. Напротив, толщина комплекса интима—медиа (ТИМ) на сонной артерии в группе пациентов с ГБ III типа была больше, чем в группе ГБ I типа и здоровых субъектов [46].

В связи с заметными успехами в диетотерапии детей с ГБ все большее их число достигает взрослого возраста. Можно предположить, что в связи с длительно существующей дислипидемией, механизмы которой детально описаны выше, эти пациенты будут страдать преждевременным атеросклерозом. Тем не менее исследование таких суррогатных маркеров атеросклероза, как лодыжечно-плечевой индекс, ТИМ, проведенное у пациентов с ГБ I типа (средний возраст 23 года), не выявило отличий от сверстников, не страдавших ГБ, несмотря на достоверно более высокие уровни общего ХС, ХС ЛНП и ТГ [47]. Среди возможных защитных факторов, препятствующих развитию атеросклероза у пациентов с ГБ I типа, называют сниженную агрегацию тромбоцитов, связанную с дефицитом фактора Виллебранда [48], а также меньшую подверженность частиц ЛНП и липопротеидов очень низкой плотности окислительному стрессу, продемонстрированному *in vitro* [48].



Еще одним возможным механизмом, объясняющим парадоксально низкую распространенность клинических проявлений атеросклероза при ГБ типа I, несмотря на обилие факторов риска, считают высокий уровень гормона адипонектина, известного своим противовоспалительным и антиатерогенным эффектами [49].

Исследование ЗЭВД у взрослых пациентов (от 23 до 27 лет) с ГБ I типа и дислипидемией (сочетание ГТГЕ и ГХС) также продемонстрировало отсутствие дисфункции эндотелия у этих пациентов [50].

Таким образом, данные литературы об атеросклерозе при ГБ весьма противоречивы, механизмы, препятствующие развитию преждевременного атеросклероза, несмотря на проатерогенный липидный состав крови, нуждаются в дальнейшем изучении. Ряд зарубежных авторов считают, что тот уникальный метаболический профиль пациентов с ГБ, который, несмотря на врожденный дефект, позволяет им достичь взрослого возраста, не вполне понятным образом повышает устойчивость к наиболее распространенным ССЗ [51].

## Заключение

Болезни накопления гликогена тесно связаны с нарушениями липидного метаболизма. Наиболее часто при ГБ I и III типов встречается сочетание ГХС и ГТГЕ. Концентрация ТГ при ГБ отражает степень метаболических нарушений, а также служит критерием адекватности метаболического контроля.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сурков А.Н. Гликогеновая болезнь у детей: современные представления (часть I). *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(2):30-42. [Surkov AN. Glycogenesis in children: modern aspects (part I). *Current pediatrics*. 2012;11(2):30-42. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i2.208>
2. Постановление Правительства Российской Федерации от 26.04.2012 №403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента». [Postanovlenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 26.04.2012 №403 «O porjadke vedenija Federal'nogo registra lic, stradajushhijh zhizneugrozhajushhimi i hronicheskimi progressirujushhimi redkimi (orfannymi) zabolevanijami, privodjashhimi k sokrashheniju prodolzhi-tel'nosti zhizni grazhdan ili ih invalidnosti, i ego regional'nogo segmenta». (In Russ.)]. <http://base.garant.ru/70168888/>
3. Суспицын Е.Н., Стрекалов Д.Л., Янус Г.А.. *Генетические заболевания. Краткий справочник*. СПб.; 2015. [Suspicyun EN, Strekalov DL, Janus GA. *Geneticheskie zabolevanija. Kratkij spravocnik*. SPb.; 2015. (In Russ.)].
4. Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol*. 2007;13(18):2541-2553. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i18.2541>
5. Дворяковская Г.М., Уварова Е.В., Дворяковский И.В.. Оценка эффективности лечения гликогенозов по данным ультразвуковой диагностики. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2007;3:51-60. [Dvoryakovskaya GM, Uvarova EU, Dvoryakovskiy IV. Ultrasound Assessment of Glycogenesis Treatment Efficiency. *Ultrasound and functional diagnostic*. 2007;3: 51-60. (In Russ.)].
6. Краснов М.В., Кириллов А.Г., Краснов В.М. Наследственные болезни у детей. *Практическая медицина*. 2009;7(39):22-30. [Krasnov MV, Kirillov AG, Krasnov VM. Nasledstvennye bolezni u detej. *Prakticheskaja medicina*. 2009;7(39):22-30. (In Russ.)]. <http://pmarchive.ru/nasledstvennye-bolezni-u-detey/>
7. Bhattacharya K. Investigation and management of the hepatic glycogen storage diseases. *Transnational Pediatrics*. 2015;4(3):240-248. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2224-4336.2015.04.07>
8. Строкова Т.В., Мачулан И.В., Кутырса Е.Н. Клинико-лабораторные проявления гликогеновой болезни I типа у детей раннего возраста. *Доктор.ру*. 2013;9(87). [Strokova TV, Machulan IV, Kutyrsova EN, Vorozhko IV, Kaganov BS, Dvoryakovskaya GM. Glycogen-Storage Disease Type I: Clinical and Laboratory Manifestations in Infants and Children. 2013;9(87). (In Russ.)].
9. Ефременко И.И. Наследственные болезни человека: справочник. Витебск: УО «ВГУ им. П.М. Машерова»; 2012. [Efrementko II. *Nasledstvennye bolezni cheloveka: spravocnik*. Vitebsk: UO «VGU im. P.M. Masherova»; 2012. (In Russ.)].
10. Kalkan S, Coker M, Sözmen E. A monocentric pilot study of an antioxidative defense and hsCRP in pediatric patients with glycogen storage disease type IA and III. *Nutrition. Metabolism and cardiovascular disease*. 2009;19(6):383-390. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2008.09.005>
11. Kasakara CS, Cinasal G, Hasanoglu A. Endogenous glucose production from infancy to adulthood: a non-linear regression model. *Arch Dis Child*. 2014;1098-1102. [https://doi.org/10.1016/S0300-595X\(83\)80051-6](https://doi.org/10.1016/S0300-595X(83)80051-6)
12. Priya S, Kishnani MD, Stephanie L, Austin MS, MA, Jose E, Abdenur MD Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics Genetics in Medicine. 2014. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.128>
13. Dietrich Matern, Hans Hermann Seydewitz, Deeksha Bali, Glycogen storage disease type I: diagnosis and phenotype/genotype correlation. *European Journal of Pediatrics*. 2002;161(1):S10-S19. <https://doi.org/10.1007/s00431-002-0998-5>
14. Shin YS. Glycogen storage disease: clinical, biochemical, and molecular heterogeneity. *Semin Pediatr Neurol*. 2006;13(2):115-120. <https://doi.org/10.1007/s11845-013-0939-5>
15. Уварова Е.В. *Течение гликогеновой болезни печени у детей в условиях комплексной терапии*: Автореф. дис. ... канд. мед. на-

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



- ук. М.; 2005. [Uvarova EV. *Techenie glikogenovoj bolezni pecheni u detej v uslovijah kompleksnoj terapii*: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. М.; 2005. (In Russ.)].  
<http://www.dissercat.com/content/techenie-glikogenovoi-bolezni-pecheni-u-detej-v-usloviyakh-kompleksnoi-terapii-0>
16. Баранов А.А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с печеночной формой гликогеновой болезни Утверждены на XVIII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 14 февраля 2015 г. и на VII Съезде Российского общества медицинских генетиков 19-23 мая 2015 г. [Baranov AA. *Federal'nye klinicheskie rekomendacii po okazaniju medicinskoj pomoshhi detjam s pechenochnoj formoj glikogenovoj bolezni 2015*. (In Russ.)].  
[http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_pfigb.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_pfigb.pdf)
  17. Talente G, Coleman R, Alter C et al. Glycogen storage disease in adults. *Intern Med*. 1994;120:218. <http://annals.org/aim/article/707084/glycogen-storage-disease-adults>
  18. Austin L, Proia A, Spencer-Manzon MJ. Cardiac Pathology in Glycogen Storage Disease Type III JIMD Reports — Case and Research Reports, 2012;6:65-72.  
[https://doi.org/10.1007/8904\\_2011\\_118](https://doi.org/10.1007/8904_2011_118)
  19. Senocak F, Sarclar M, Ozkutlu S. Echocardiographic findings in some metabolic storage diseases. *Jpn Heart J*. 1994;35(5):635-643.  
<https://doi.org/10.1016/j.cld.2004.06.009>
  20. Goepfert B, Lindner M, Vogel MN et al. Noncompaction myocardium in association with type Ib glycogen storage disease. *Pathol Res*. 2012;208(10):620-622.  
<https://doi.org/10.1016/j.prp.2012.06.007>
  21. Humbert M, Labrune Ph, Simonneau G. Severe pulmonary arterial hypertension in type I glycogen storage disease. *European journal of pediatrics*. 2002;161:93-96.  
<https://doi.org/10.1007/s00431-002-1012-y>
  22. Humbert M, Labrune P, Sitbon O. Pulmonary arterial hypertension and type-I glycogen-storage disease: the serotonin hypothesis. *European respiratory journal*. 2002;20:59-65. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00258702>
  23. Terry GJ, Derks C, Rijn M. Lipids in hepatic glycogen storage diseases: pathophysiology, monitoring of dietary management and future directions. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38:537-543.  
<https://doi.org/10.1007/s10545-015-9811-2>
  24. Каганов Б.С. *Детская гепатология*. М.: Издательство «Династия»; 2009. [Kaganov BS. *Detskaja gepatologija*. М.: Izdatel'stvo «Dinastija»; 2009. (In Russ.)].
  25. Rake JP, Visser G, Labrune P et al. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr*. 2002;161:S20-S34.  
<https://doi.org/10.1007/s00431-002-0999-4>
  26. Greena H, Swifta L, Howard R. Hyperlipidemia and fatty acid composition in patients treated for type IA glycogen storage disease. *The Journal of Pediatrics*. 1991;119(3):398-403.  
[https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)82052-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)82052-9)
  27. Fernandes J, Alaupovic P, Wit J. Gastric drip feeding in patients with glycogen storage disease type I: its effects on growth and plasma lipids and apolipoproteins. *Pediatr Res*. 1989;25:327-331.  
<https://doi.org/10.1203/00006450-198904000-00002>
  28. Rifkind B, Segal P. The Lipid Research Clinics Program Epidemiology Committee Plasma lipid distributions in selected North American populations: the Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *American Journal of Epidemiology*. 1990;131:32-47.  
<https://doi.org/10.1001/jama.1983.03340140039025>
  29. Bandsma R., Prinsen B. Increased de novo Lipogenesis and Delayed Conversion of Large VLDL into Intermediate Density Lipoprotein Particles Contribute to Hyperlipidemia in Glycogen Storage Disease Type Ia. *Pediatric Research*. 2008;63(6):702-707.  
<https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31816c9013>
  30. Sever S, Weinstein DA, Wolfsdorf J. Glycogen Storage Disease Type Ia: Linkage of Glucose, Glycogen, Lactic Acid, Triglyceride, and Uric Acid Metabolism. *J Clin Lipidol*. 2012;6(6):2-6.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacl.2012.08.005>
  31. Строгий В.В. *Нарушения липидного обмена у детей и подростков*. Минск: БГМУ; 2009. [Strogij VV. *Narusheniya lipidnogo obmena u detej i podrostkov*. Minsk: BGMU; 2009. (In Russ.)].
  32. Carvalho PM, Silva NJ, Dias PG. Glycogen Storage Disease type Ia — a secondary cause for hyperlipidemia: report of five cases. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*. 2013;12-25.  
<https://doi.org/10.1186/2251-6581-12-25>
  33. Bernier AV, Sentner CP, Correia CE. Hyperlipidemia in glycogen storage disease type III: Effect of age and metabolic control. *J Inher Metab Dis*. 2008;31(6):729.  
<https://doi.org/10.1007/s10545-008-0919-5>
  34. XH Li, QM Gong, Y Ling. Inherent lipid metabolic dysfunction in glycogen storage disease IIIa. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;455(1-2):90-97. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.10.096>
  35. Vivatrat N, Barshop BA, Jones KL. 2009. Severe hypertriglyceridemia and recurrent pancreatitis in a girl with type Ia glycogen storage disease and type III hyperlipoproteinemia. *Am J Med Genet Part A*. 149A:2557-2559. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33046>
  36. Шульпекова Ю.О. Патогенетическое значение липидов при неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012;1:45-56. [Shul'pekova JuO. *Patogeneticheskoe znachenie lipidov pri nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni*. *Ross. zhurn. gastrojenterol., gepatol., koloproktol.* 2012;1:45-56. (In Russ.)].
  37. Лаврова А.Е., Варначева Л.Н., Шабунина Е.И., Колесов С.А., Кorkotashvili Л.В., Быстранова Д.В., Дмитриева Г.В. Особенности нарушений липидного обмена у детей с гепатобилиарной патологией. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(2):107-111. [Lavrova AE, Varnacheva LN, Shabunina EI, Kolesov SA, Korkotashvili LV, Bystranova DV, Dmitrieva GV. *Characteristics of lipid storage disorders in children with hepatobiliary pathology*. *Current pediatrics*. 2014;13(2):107-111. (In Russ.)].  
<https://doi.org/10.15690/vsp.v13i2.980>
  38. Zhang P-Y, Xu X, Li X-C. Cardiovascular diseases: oxidative damage and antioxidant protection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(20):3091-3096.  
<https://doi.org/10.1113/expphysiol.1997.sp004024>
  39. Wittensteina B, Kleina M, Finckha B. Plasma antioxidants in pediatric patients with glycogen storage disease, diabetes mellitus, and hypercholesterolemia. *Free Radical Biology and Medicine*. 2002;33(1):103-110. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(02\)00863-8](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(02)00863-8)
  40. Bernier AV, Correia CE, Haller MJ. Vascular Dysfunction in Glycogen Storage Disease Type I. *Journal of pediatric*. 2009;154(4):588-591. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.10.048>
  41. Ubels FL, Rake JP, Slaets JP et al. Is Glycogen storage disease Ia associated with atherosclerosis? *Eur J Pediatr*. 2002;161(1):62-62.  
<https://doi.org/10.1007/BF02679997>
  42. Robert HJ. Bandsma Jan-Peter Rake Increased lipogenesis and resistance of lipoproteins to oxidative modification in two patients with Glycogen Storage Disease type Ia Adapted from: *Journal of Pediatrics*. 2002;140:256-260.  
<https://doi.org/10.1067/mpd.2002.121382>
  43. Goulart JM, Yoo JY, Kirchoff-Torres KF et al. Ischemic stroke in an adult with glycogen storage disease type I. *J Clin Neurosci*. 2010;17:1467-1469. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2010.03.026>
  44. Boudjemline AM, Petit F, Buron A. Glycogen storage disease type I (GSD I). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. 2012;16(11):860-863. <https://doi.org/10.4267/2042/48238>

45. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации V пересмотр. Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА), Российское кардиологическое общество (РКО) Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР). Москва 2012 год. [Diagnostika i korekcija narushenij lipidnogo obmena s cel'ju profilaktiki i lechenija ateroskleroza Rossijskie rekomendacii V peresmotr. (In Russ.)]. [http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek\\_lipid\\_2012.pdf](http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf)
46. Yekeler E, Dursun M, Emeksiz E. Prediction of premature atherosclerosis by endothelial dysfunction and increased intima-media thickness in glycogen storage disease types Ia and III. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2007;49:115-129. <http://search.proquest.com/openview/b9174aa2ad8da3597ef4803aa87fd642/1?pq-origsite=gscholar>
47. Rake F, Slaets J. Hyperlipidaemia and atherosclerosis in Glycogen Storage Disease type I. *Eur J Pediatr*. 2002;160:62-64. <http://www.rug.nl/research/portal/files/3014583/c5.pdf>
48. Muhlhausen C, Schneppenheim R, Budde U, et al. Decreased plasma concentration of von Willebrand factor antigen in patients with glycogen storage disease type Ia. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28:945-950. <https://doi.org/10.1007/s10545-005-0184-9>
49. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-126. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>
50. Tamaki M, Tamura Y, Ogihara T. Lack of evident atherosclerosis despite multiple risk factors in glycogen storage disease type Ia with hyperadiponectinemia. *Metabolism clinical and experimental*. 2007; 10:1402-1404. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.06.002>
51. Lee PJ, Celermajer, DS, Robinson et al. Hyperlipidaemia does not impair vascular endothelial function in glycogen storage disease type Ia. *Atherosclerosis*. 1994;110:95-100. [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(94\)90072-8](https://doi.org/10.1016/0021-9150(94)90072-8)

Поступила 09.10.16