

Гликогеноз типа IXa — диагностика, особенности клинических проявлений и лечения

М.И. Яблонская, Е.А. Николаева, А.Н. Семячкина, О.Н. Комарова, М.Л. Бабаян, М.Н. Харабадзе, Ю.И. Давыдова, А.Р. Забродина

Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия

IXa glycogenosis — diagnosis, features of clinical manifestations and treatment

M. I. Yablonskaya, E.A. Nikolayeva, A.N. Semyachkina, O.N. Komarova, M.L. Babayan, M.N. Kharabadze, Yu. I. Davydova, A.R. Zabrodina

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Гликогеноз типа IXa — самый частый из известных к настоящему времени 15 типов гликогенозов. Заболевание имеет X-сцепленное рецессивное наследование, обусловлено мутациями в гене *PHKA2*, локализованном на коротком плече хромосомы X в регионе Xp22.13. Основные проявления болезни: задержка роста, увеличение размеров печени, эпизоды гипогликемии, кетоза натощак, повышение в крови уровня холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, печеночных трансаминаз. Во многих случаях течение болезни может быть относительно легким, что затрудняет раннюю диагностику и своевременное назначение терапии. Приведены клинические наблюдения за двумя детьми из неродственных семей с одинаковой гомозиготной мутацией с.884G>A (p.Arg295His, или R295H) в гене *PHKA2*. Подчеркнуты сходство и различия клинической симптоматики, представлены особенности ведения пациентов.

Ключевые слова: дети, гликогеноз типа IXa, задержка роста, гликемия, кетоз, холестерин, трансаминазы, мутация с.884G>A гена *PHKA2*, диета, кукурузный крахмал.

Для цитирования: Яблонская М.И., Николаева Е.А., Семячкина А.Н., Комарова О.Н., Бабаян М.Л., М.Н. Харабадзе, Давыдова Ю.И., Забродина А.Р. Гликогеноз типа IXa — диагностика, особенности клинических проявлений и лечения. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(2): 64–69. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-64-69

IXa glycogenosis is the most common of the currently known 15 types of glycogenosis. The disease has X-linked recessive inheritance, is caused by mutations in the *PHKA2* gene localized on the short arm of X chromosome in the Xp22.13 region. The main manifestations of the disease: stunted growth, increased liver size, episodes of hypoglycemia, fasting ketosis, increased blood levels of cholesterol, low-density lipoproteins, triglycerides, liver transaminases. In many cases, the course of the disease can be relatively mild, which complicates early diagnosis and the timely administration of therapy. Clinical observations of two children from unrelated families with the same homozygous c.884G>A mutation (p.Arg295His, or R295H) in the *PHKA2* gene are presented. The similarities and differences in clinical symptoms are emphasized, and the features of patient management are presented.

Key words: children, IXa glycogenosis, stunted growth, glycemia, ketosis, cholesterol, transaminases, c.884G>A mutation of the *PHKA2* gene, diet, corn starch.

For citation: Yablonskaya M.I., Nikolayeva E.A., Semyachkina A.N., Komarova O.N., Babayan M.L., Kharabadze M.N., Davydova Yu.I., Zabrodina A.R. IXa glycogenosis — diagnosis, features of clinical manifestations and treatment. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(2): 64–69 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-64-69

Среди наследственных дефектов обмена углеводов особое место занимают болезни накопления гликогена, или гликогенозы. Гликоген — высокомолекулярный полисахарид, образованный остатками глюкозы, главная форма запасания углеводов у животных и один из основных источников

энергии [1]. Термин «гликогенозы» объединяет ряд генетически обусловленных заболеваний, при которых наблюдается нарушение синтеза, мобилизации или деградации гликогена и отложение его в неизменном виде или в виде нефизиологических форм в различных органах и тканях. Наиболь-

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Яблонская Мария Игоревна — к.м.н., ст. н.сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-7233-4048

Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., рук. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7146-7220

Семячкина Алла Николаевна — д.м.н., гл. н.с. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-4026-3791

Комарова Оксана Николаевна — к.м.н., педиатр-гастроэнтеролог, диетолог, ст. н.сотр. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского

клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева Бабаян Маргарита Леоновна — к.м.н., врач-гастроэнтеролог педиатрического отделения Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева Харабадзе Малвина Нодарьевна — к.м.н., зав. педиатрическим отделением врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева Давыдова Юлия Игоревна — врач педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева Забродина Анна Романовна — ординатор Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева 125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

шее количество гликогена содержится в печени, сердечной и скелетных мышцах, почках. К настоящему времени известно 15 типов гликогенозов, тип IXa является самым частым [2].

Гликогеноз типа IXa имеет X-сцепленное рецессивное наследование и обычно характеризуется совокупностью клинико-лабораторных показателей, включающих задержку роста, увеличение размеров печени, эпизоды гипогликемии, кетоза натощак, повышение в плазме крови уровня холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, умеренное повышение активности печеночных трансаминаз. Однако во многих случаях течение болезни может быть относительно легким и такие признаки, как задержка роста и гипогликемия, могут наблюдаться не у всех пациентов [3]. Это создает определенные трудности ранней диагностики и своевременного назначения терапии. В качестве иллюстрации приводим истории болезни двух пациентов, наблюдавшихся в нашей клинике.

Пациент 1. Мальчик впервые был обследован в НИКИ педиатрии амбулаторно в пятилетнем возрасте в связи с задержкой физического развития, увеличением размеров живота. Из анамнеза известно, что ребенок от первой, нормально протекавшей беременности, физиологических родов в срок, масса тела при рождении 3200 г, длина тела 57 см. На первом году жизни обращал на себя внимание увеличенный живот, наблюдался неоформленный стул до 7 раз в сутки, частая рвота. Психомоторное развитие соответствовало возрасту. Задержка роста стала очевидной с 1,5 лет. Гликогеноз у мальчика впервые был заподозрен по месту жительства в возрасте 1,5 лет во время госпитализации в стационар в связи с острым гастроэнтеритом невыясненной этиологии, который протекал с гепатомегалией, гипогликемией, гиперлипидемией и повышением показателей трансаминаз печени (аспартатамино-трансферазы, АсАТ) и аланинаминотрансферазы, АлАТ). Были исключены: целиакия, муковисцидоз, гепатиты В и С, болезнь Вильсона–Коновалова. Исследование ДНК для выявления печеночных типов гликогенозов не проводилось.

На консультативном приеме врача-генетика НИКИ педиатрии из анализа данных родословной, со слов матери, стало известно, что у двоюродного дяди по материнской линии был установлен диагноз гликогеноза IX типа (результаты обследования родственника не представлены). Рост ребенка в возрасте 5 лет ниже среднего – соответствует 10–25-му перцентилю, имелся избыток массы тела по отношению к росту – масса соответствует 25–75-му перцентилю. Обращало на себя внимание увеличение размеров живота с умеренно выраженной венозной сетью. Пальпаторно печень выступала на 5–6 см из-под края реберной дуги, край ровный, уплотненный; селезенка не пальпировалась.

Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования (по представленным медицинским документам). Уровень глюкозы в плазме крови утром натощак снижен до 2,5 – 2,8 ммоль/л (норма 3,2 – 5,5 ммоль/л), уровень холестерина и триглицеридов 5,5 и 1,3 ммоль/л соответственно (в пределах нормальных значений), повышен уровень липопротеидов низкой плотности до 4,0 ммоль/л (норма 1,55 – 3,36 ммоль/л), показатели АсАТ до 339,5 МЕ/л (норма до 45 МЕ/л) и АлАТ до 233,4 МЕ/л (норма до 40 МЕ/л). При мониторинге уровня глюкозы каждые 3 ч отмечалась гипогликемия утром натощак – 2,5 ммоль/л и в 21.00 – 3 ммоль/л; гипергликемия не зарегистрирована. Исследование кислотно-щелочного состояния (КЩС) крови выявило признаки метаболического ацидоза: рН капиллярной крови 7,33 (норма 7,35–7,44), смещение буферных оснований (ВЕб) –3,1 ммоль/л (норма $\pm 2,0$ ммоль/л). В анализах мочи положительная реакция на содержание кетонов: +++ . При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости и почек обнаружена гепатомегалия с диффузным повышением эхогенности паренхимы печени, умеренное увеличение размеров селезенки.

На основании совокупности данных анамнеза, генеалогического анализа, клинических проявлений заболевания и результатов обследования заподозрен печеночный тип гликогеновой болезни, наиболее вероятно, тип IXa. В результате молекулярно-генетического исследования при помощи метода клинического экзомного секвенирования, проведенного в лаборатории «Генотек», в 9-м экзоне гена *PHKA2* обнаружена ранее описанная гемизиготная мутация с.884G>A, приведшая к замене аргинина на гистидин в положении 295 молекулы белка (p.Arg295His, или R295H). Таким образом, диагноз гликогеноза типа IXa был подтвержден.

Мальчику рекомендовано лечение, включавшее соблюдение диеты №5, увеличение количества приемов пищи до 6–7 раз в день, гепатопротективная терапия (урсодезоксихолевая кислота). Исходя из показателей мониторинга содержания глюкозы в крови, с целью снижения риска гипогликемии назначен прием сырого кукурузного крахмала во второй половине дня из расчета 1,7 г на 1/кг массы тела.

При динамическом контроле через 8 мес отмечена положительная динамика в виде улучшения общего самочувствия ребенка, уменьшения объема живота и выраженности венозной сети на коже. Сохранялась нерезко выраженная гипогликемия натощак 2,9–3,0 ммоль/л. При исследовании КЩС крови определялся незначительный субкомпенсированный метаболический ацидоз: рН капиллярной крови 7,368; ВЕб –2,3 ммоль/л, лактат крови в пределах нормы – 1,27 ммоль/л

(норма 1,0–1,7 ммоль/л). В анализах мочи кетонурия не определялась. Сохранялось увеличение размеров печени с неравномерной экзогенностью паренхимы, небольшое увеличение размеров селезенки.

Проведена коррекция диетического лечения, включавшая уменьшение доли легко усваиваемых углеводов и увеличение количества потребляемого белка; рекомендовано повышение дозировки сырого кукурузного крахмала до 2 г/кг в сутки. Рекомендовано суточное мониторирование уровня глюкозы в отделении гастроэнтерологии по месту жительства с целью выявления времени максимального снижения содержания глюкозы для решения вопроса о дополнительном приеме пищи.

Пациент 2. Мальчик впервые обследован в отделении наследственных и врожденных заболеваний НИКИ педиатрии в возрасте 9 лет. Поступил с жалобами на увеличение размеров живота, повышенную утомляемость. По данным генеалогического анализа, случай в семье – спорадический.

Из анамнеза известно, что ребенок от третьей беременности, протекавшей с угрозой прерывания, от вторых преждевременных родов на сроке 36–37 нед. Масса при рождении 3058 г, длина тела 50 см, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Закричал не сразу. В раннем неонатальном периоде диагностировано гипоксическое поражение ЦНС II степени, парез кишечника, геморрагический синдром. Психомоторное развитие соответствовало возрасту. С первых месяцев жизни обращало на себя внимание увеличение размеров живота. В возрасте 1 года 2 мес мальчик находился в стационаре по месту жительства с диагнозом обструктивного бронхита, где у него впервые была выявлена гепатомегалия, высокий уровень трансаминаз печени, изменения в липидном обмене. При дальнейшем обследовании были исключены вирусные гепатиты, муковисцидоз, болезнь Гоше, паразитарные инвазии, лямблиоз, недостаточность α_1 -антитрипсина. В возрасте 4,5 лет впервые был заподозрен печеночный тип гликогеноза, предположительно тип III. Проводилась ДНК-диагностика III типа гликогеноза: методом прямого автоматического секвенирования были исследованы экзоны 4, 5, 12, 19, 20, 21, 32, 33, 34, 35 гена *AGL* – изменений нуклеотидной последовательности не выявлено.

При обследовании в отделении: физическое развитие ребенка среднее, дисгармоничное, с избытком массы тела: рост соответствует 50–75-му перцентилю, масса тела более 97-го перцентиля (ожирение 2-й степени). Живот увеличен в размерах, печень выступает ниже края реберной дуги на 6 см, уплотнена, селезенка не увеличена. Отмечается «кукольное» лицо, небольшая мышечная гипотония, вальгусная деформация голеней.

Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования. Повторное определе-

ние уровня глюкозы крови натощак отклонений от нормы не выявило. При проведении глюкозотолерантного теста с углеводным завтраком отмечено повышение уровня глюкозы до 8,2 ммоль/л (норма до 7,8 ммоль/л) через 1 ч после приема пищи. Содержание в крови гликированного гемоглобина А1с было в пределах нормы и составило 4,8% (норма 4,0–6,2%). Наблюдалось повышение содержания в плазме крови холестерина – 6,8 ммоль/л (норма до 5,8 ммоль/л), триглицеридов – 2,14 ммоль/л (норма 0,55–1,7 ммоль/л), липопротеидов низкой плотности – 4,85 ммоль/л, АсАТ – 57 МЕ/л, АлАТ – 88 МЕ/л. Исследование КЩС крови выявило признаки субкомпенсированного метаболического ацидоза: рН капиллярной крови 7,39, смещение буферных оснований (ВЕб) – 2,7 ммоль/л. В общем анализе мочи кетонурия составила 5,5 ммоль/л (норма менее 1 ммоль/л). УЗИ органов брюшной полости и почек: размеры печени увеличены, нижний край выступает из-под реберной дуги на 7,0 см, экзогенность паренхимы повышена, экоструктура паренхимы неоднородна: с чередованием участков повышенной и несколько сниженной экзогенности, сосудистый рисунок печени обеднен; селезенка не увеличена.

На основании данных анамнеза, характера течения заболевания, совокупности результатов проведенных исследований у ребенка был заподозрен гликогеноз, тип IXa. В лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» проведен частичный анализ гена *PHKA2*, в 9-м экзоне обнаружена ранее описанная гемизиготная мутация с.884G>A (p.Arg295His, или R295H). Таким образом, у мальчика был установлен диагноз гликогеноза, тип IXa. Рекомендовано лечение с соблюдением диеты №5, субкалорийное питание с ограничением жиров и легкоусваиваемых углеводов; прием урсодезокси-холевой кислоты, контроль гликемии по глюкометру по месту жительства.

За прошедшие 2 года наблюдения отмечено уменьшение избытка массы тела, уменьшение объема живота, некоторое улучшение самочувствия. Сохраняются жалобы на повышенную утомляемость, отмечаются периодические приступы головной боли на фоне школьной нагрузки. Гипергликемии не наблюдается, нормализовались показатели трансаминаз АсАТ и АлАТ в плазме крови, отмечена тенденция к снижению уровня холестерина до 6,0 ммоль/л, триглицеридов до 2,05 ммоль/л, сохраняется повышение содержания липопротеидов низкой плотности – 4,5 ммоль/л. По результатам УЗИ выявляется гепатомегалия, без существенной динамики. Признаков метаболического ацидоза не отмечено, в общих анализах мочи – непостоянная кетонурия. За время катamnестического наблюдения в ходе обследо-

ния у мальчика была диагностирована сопутствующая патология: бронхиальная астма, атопическая, типичная, среднетяжелое течение; синдром удлиненного интервала Q–T.

Обсуждение

Гликогеновая болезнь типа IXa относится к «печеночным» гликогенозам и обусловлена мутацией в гене *PHKA2*, который кодирует α_2 -субъединицу киназы фосфорилазы (EC 2.7.11.19). Данная субъединица имеет высокий уровень экспрессии в печени [4]. Установлено, что у гликогеноза IXa сцепленный с хромосомой X тип наследования [2, 4, 5]. В подавляющем большинстве описанных в литературе наблюдений больные были мужского пола. В 1999 г. был картирован и секвенирован ген *PHKA2*, локализованный на коротком плече хромосомы X в регионе Xp22.13 и состоящий из 33 экзонов [6]. В результате дефекта гена *PHKA2* в тканях, преимущественно в печени, происходит накопление гликогена нормальной структуры [7]. Известно, что данный тип гликогеноза является самым частым [8].

Совокупность проявлений гликогеновой болезни типа IXa включает задержку роста, гепатомегалию, повышение активности трансаминаз печени, гиперлипидемию, легкую гипогликемию, метаболический ацидоз и кетонурию. Степень выраженности клинических и биохимических признаков уменьшается с возрастом больного вплоть до полного исчезновения у взрослых. В настоящее время нет сведений о развитии печеночной недостаточности у пациентов с IXa типом гликогеноза [7, 9]. Наиболее частые признаки заболевания – гепатомегалия и умеренное повышение в крови активности печеночных трансаминаз. Задержка роста, гиперлипидемия и гипогликемия могут наблюдаться не у всех пациентов [7]. Обычно самым ранним симптомом, который обращает на себя внимание родителей и врачей и может присутствовать с рождения, является увеличение у ребенка размеров живота за счет гепатомегалии.

Нами наблюдались двое мальчиков с гликогенозом типа IXa из неродственных семей. У обоих детей в результате ДНК-исследования выявлена гемизиготная мутация R295H в гене *PHKA2*, которая

Таблица. Основные клинико-лабораторные признаки у двух больных с гликогенозом типа IXa и одинаковой R295H-мутацией в гене *PHKA2*

Table. The main clinical and laboratory features in two patients with glycogenesis type IXa and the same R295H mutation in the *PHKA2* gene

Клинико-лабораторный показатель	Пациент 1	Пациент 2
Возраст на момент установления диагноза	5 лет	9 лет
Увеличение размеров живота	+	+
Частая рвота в младенческом возрасте	+	–
Частый неоформленный стул в младенческом возрасте	+	–
Задержка роста	+	–
Избыток массы тела	+	+
Увеличение размеров печени	+	+
Увеличение размеров селезенки	+	–
Гипогликемия	+	–
Гипергликемия	–	+
Изменение паренхимы печени по данным УЗИ	+	+
Метаболический ацидоз	+	+
Кетонурия	+	+
Гиперхолестеринемия	–	+
Гипертриглицеридемия	–	+
Повышение уровня липопротеидов низкой плотности в крови	+	+
Повышение уровня трансаминаз в крови	+	+

Примечание. "+" признак имеется; "–" признак отсутствует.

ранее была описана в литературе [5–7]. Несмотря на наличие одной и той же мутации, у наблюдавшихся нами больных имелись различия в течении заболевания (см. таблицу). Задержка роста, гипогликемия и увеличение размеров селезенки отмечались только у пациента 1. У пациента 2 длина тела была нормальной, при повторных исследованиях не было зарегистрировано эпизодов гипогликемии, что, по-видимому, явилось причиной более поздних сроков установления у него диагноза гликогеноза. В спектре липидов у пациента 2 были более выраженные изменения: определялся повышенный уровень холестерина и триглицеридов в плазме крови. Необходимо отметить, что различия фенотипических проявлений заболевания у больных с одинаковыми мутациями описаны в литературе [8, 10]. Причины такой вариабельности симптоматики пока точно не установлены.

Гликогеноз, тип IXa часто рассматривают как доброкачественное состояние, так как клинические симптомы обычно улучшаются с возрастом. Тем не менее у больных нередки жалобы на утреннюю тошноту и рвоту, неустойчивый стул, что может привести к частым пропускам занятий в школе и трудностям в обучении. Задержка роста вызывает психологический дискомфорт. К редким осложнениям течения заболевания относится формирование фиброза печени. Все эти жалобы и осложнения связывают с гипогликемией и наличием хронического кетоза, даже при установлении у больных относительной нормогликемии [3]. Поэтому своевременная диагностика, терапия и наблюдение таких больных являются необходимыми.

Лечение гликогеноза типа IXa патогенетическое и включает частый режим питания и диету. Цель диетического лечения – поддержание оптимального уровня гликемии и снижение риска отсроченных осложнений при этом заболевании. Рекомендуется 6–8-разовое питание с включением 1–2 ночных кормлений в зависимости от уровня гипогликемии. Из-за нарушения функции печени больным назна-

чается диета №5 с исключением экстрактивных, острых, жирных блюд и пряностей. Рацион питания детей, больных гликогенозом типа IXa, должен содержать достаточное количество белка и углеводов, с исключением продуктов, богатых сахарозой, фруктозой и галактозой [11]. Важным компонентом диетического лечения является назначение сырого кукурузного крахмала из расчета 1,7–2,5 г на 1 кг массы тела в сутки, начиная с 6–8-месячного возраста [1, 11]. Так как кукурузный крахмал медленно расщепляется панкреатической амилазой с образованием глюкозы, его назначение помогает в течение более длительного времени поддерживать оптимальный уровень гликемии. Есть сведения о том, что использование кукурузного крахмала также снижает степень кетоза при гликогенозе IXa типа [3].

Заключение

Таким образом, пациенты с гликогеновой болезнью типа IXa нуждаются в наблюдении педиатра, гастроэнтеролога, консультациях диетолога, эндокринолога и других специалистов, в зависимости от наличия показаний. Больных с гипогликемией рекомендуется госпитализировать в специализированные гастроэнтерологические отделения для проведения непрерывного мониторинга уровня глюкозы в крови с целью оптимального подбора диетического лечения, определения кратности приема пищи и дозировки кукурузного крахмала. Необходимо контролировать у них КЩС крови и уровень кетонурии.

Из-за относительно доброкачественного течения гликогеноза типа IXa проведение пренатальной диагностики этого заболевания нецелесообразно. Но в семьях, где у больных был установлен диагноз гликогеноза типа IXa, рекомендуется поиск идентифицированных мутаций в гене *PHKA2* у родных братьев и родственников мужского пола по линии матери в наиболее ранние сроки, а также требуется выявление носительства мутаций у женщин из группы риска.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Строкова Т.В., Прохорова И.В., Сурков А.Г., Багаева М.Э., Павловская Е.В., Таран Н.Н. и др.* Непрерывное мониторирование гликемии у детей с гликогенозами. Альманах клинической медицины 2017; 45(1): 23–32. DOI:10.18786/2072-0505-2017-45-1-23-32. [Strokovaya T.V., Prochorova I.V., Surkov A.G., Bagaeva M.E., Pavlovskaya E.V., Taran N.N. et al. Continuous glucose monitoring in children with glycogenosis. Al'manakh klinicheskoy meditsiny (Almanac of Clinical Medicine) 2017; 45(1): 23–32. DOI:10.18786/2072-0505-2017-45-1-23-32. (in Russ)]
2. *Hoffmann G.F., Smit P.A., Schoser B.* Glycogen storage diseases of all types. J Inherit Metab Dis 2015; 38: 389–390. DOI: 10.1007/s10545-015-9848-2.
3. *Tsilianidis L.A., Fiske L.M., Siegel S., Lumpkin C., Hoyt K., Wasserstein M. et al.* Aggressive Therapy Improves Cirrhosis in Glycogen Storage Disease Type IX. Mol Genet Metab 2013; 109(2): 179–182. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.03.009
4. *Hendrick J., Coucke P., Bossuyt P., Wauters J., Raeymaekers P., Marchau F. et al.* X-linked liver glycogenosis: localization and isolation of a candidate gene. Hum Mol Genet 1993; 2(5): 583–589. DOI 10.1093/hmg/2.5.583
5. *Bali D.S., Goldstein J.L., Fredrickson K., Austin S., Pendyal S., Rehder C. et al.* Clinical and Molecular Variability in Patients with PHKA2 Variants and Liver Phosphorylase b Kinase Deficiency. JIMD Rep 2017; 37: 63–72. DOI 10.1007/8904_2017_8
6. *Hendrick J., Lee P., Keating J.P., Carton D., Sardharwalla I.B., Tuchman M. et al.* Complete Genomic Structure and Mutational Spectrum of PHKA2 in Patients with X-Linked

- Liver Glycogenesis Type I and II. AJHG 1999; 6(6): 1541–1549. DOI: 10.1086/302399
7. Zhang J., Yuanb Y., Mab M., Liub Y., Zhange W., Yaoc F. et al. Clinical and genetic characteristics of 17 Chinese patients with glycogen storage disease type IXa. Gene 2017; 627: 149–156. DOI: 10.1016/j.gene.2017.06.026
 8. Achouitar S., Goldstein J.L., Mohamed M., Austin S., Boyette K., Blanpain F.M. et al. 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. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.08.021
 9. Roscher A., Patel J., Hewson S., Nagy L., Feugenbaum A., Kronick J. et al. 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: 171–176. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.09.005
 10. Николаева Е.А., Яблонская М.И., Харабадзе М.Н. Структура гетерогенных форм митохондриальных болезней у детей по данным генетической клиники. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2017; 96(1): 151–156. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-1-151-156. [Nikolaeva E.A., Yablonskaya M.I., Kharabadze M.N. The structure of heterogeneous forms of mitochondrial diseases in children according to genetic department data. PEDIATRIYA named after G.N. Speransky 2017; 96(1): 151–156. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-1-151-156. (in Russ)]
 11. Клинические рекомендации: Гликогеновая болезнь у детей. http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_pfgb.pdf; ссылка активна на 03.02.2018. [Clinical recommendations: The glycogen storage disease in children. http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_pfgb.pdf; the link is active on 03.02.2018. (in Russ)]

Поступила 05.02.18

Received on 2018.02.05

Источник финансирования:

Исследование проведено в рамках финансирования Государственного задания «Анализ клинико-генетического полиморфизма инвалидирующих моногенных заболеваний у детей для прогнозирования их течения и определения молекулярных мишеней для оптимизации лечения»

Source of financing:

The study was carried out within the framework of state Funding «Analysis of clinical and genetic polymorphism of disabled monogenic diseases in children to predict their course and identify molecular targets for optimizing treatment»

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, which should be reported.