

## Врожденное нарушение гликозилирования PMM2-CDG

А.А. Камалова<sup>1</sup>, А.Р. Шакирова<sup>2</sup>, М.Р. Шайдуллина<sup>1,2</sup>, Л.Д. Чеминава<sup>2</sup>, Л.Б. Ганиева<sup>2</sup>,  
А.Н. Бадретдинова<sup>1</sup>, С.С. Саетов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>2</sup>ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань, Россия

## Congenital disorder of glycosylation PMM2-CDG

A.A. Kamalova<sup>1</sup>, A.R. Shakirova<sup>2</sup>, M.R. Shaydullina<sup>1,2</sup>, L.D. Cheminaeva, L.B. Ganieva<sup>2</sup>,  
A.N. Badretdinova<sup>1</sup>, S.S. Saetov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Children's Republican Clinical Hospital, Tatarstan, Kazan, Russia

Врожденные нарушения гликозилирования представляют группу генетически обусловленных заболеваний, при которых нарушаются: синтез гликанов, их присоединение к гликопротеинам и гликолипидам, а также синтез гликозилфосфатидилинозитола. Дефекты N-гликозилирования белков являются наиболее распространенными, из них наиболее часто диагностируется синдром Жакена — врожденное нарушение гликозилирования PMM2-CDG (около 800 случаев в мире). Однако в русскоязычной литературе имеются лишь единичные описания клинических случаев.

В статье представлено клиническое наблюдение за ребенком с этим типом врожденного нарушения гликозилирования, обусловленным дефектом фосфоманномутаза 2 (ген *PMM2*). Диагноз был поставлен на основании совокупности клинических, лабораторных и инструментальных данных: характерный фенотип, гиперинсулинизм, задержка физического и психомоторного развития, неврологические проявления, коагулопатия, поражение печени, экссудативная энтеропатия, наличие аномальных форм трансферрина, обнаружение ассоциированных с синдромом Жакена мутаций гена *PMM2*. Впервые описана положительная клиническая и лабораторная динамика при включении в терапию D-маннозы при данном типе врожденного нарушения гликозилирования.

**Ключевые слова:** дети, врожденные нарушения гликозилирования, синдром Жакена, PMM2-CDG, фосфоманномутаза 2, ген *PMM2*.

**Для цитирования:** Камалова А.А., Шакирова А.Р., Шайдуллина М.Р., Чеминава Л.Д., Ганиева Л.Б., Бадретдинова А.Н., Саетов С.С. Врожденное нарушение гликозилирования PMM2-CDG. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 220–225. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-220-225

Congenital glycosylation disorders represent a group of genetically determined diseases which violate the synthesis and addition of glycans to glycoproteins and glycolipids, and also the synthesis of glycosylphosphatidyl inositol. The most common defects are the defects of protein N-glycosylation. Jaken syndrome, a congenital disorder of PMM2-CDG glycosylation, is the most commonly diagnosed type (about 800 cases worldwide). However, there are only a few descriptions of clinical cases in the Russian literature.

The article presents a clinical observation of a child with this type of congenital glycosylation disorder due to a defect in phosphomannomutase 2 (*PMM2* gene). The diagnose was based on the combination of clinical, laboratory and instrumental data: a characteristic phenotype, hyperinsulinism, delayed physical and psychomotor development, neurological manifestations, coagulopathy, liver damage, exudative enteropathy, abnormal forms of transferrin, *PMM2* gene mutations associated with Jaken's syndrome. For the first time the authors described positive clinical and laboratory dynamics due to the inclusion of D-mannose to the therapy for this type of congenital glycosylation disorder.

**Key words:** children, congenital glycosylation disorders, Jaken syndrome, PMM2-CDG, phosphomannomutase 2, *PMM2* gene.

**For citation:** Kamalova A.A., Shakirova A.R., Shaydullina M.R., Cheminaeva L.D., Ganieva L.B., Badretdinova A.N., Saetov S.S. Congenital disorder of glycosylation PMM2-CDG. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(5): 220–225 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-220-225

Врожденные нарушения гликозилирования (congenital disorders of glycosylation, CDG) представляют группу генетически обусловленных заболеваний, при которых нарушаются синтез

или присоединение гликанов к гликопротеинам и гликолипидам, а также образование гликозилфосфатидилинозитола [1]. Гликозилирование — ферментативный процесс, в ходе которого происходит

© Коллектив авторов, 2019

**Адрес для корреспонденции:** Камалова Аэлита Асхатовна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2957-680X  
e-mail: aelitakamalova@gmail.com

Шайдуллина Мария Рустановна — к.м.н., доц. кафедры эндокринологии Казанского государственного медицинского университета, врач эндокринологического отделения Детской республиканской клинической больницы Бадретдинова Азия Наилевна — студентка VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета  
Саеов Салават Саматович — студент VI курса педиатрического факультета

Казанского государственного медицинского университета

420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

Шакирова Алмазия Раисовна — зав. педиатрическим отделением №5 Детской республиканской клинической больницы,  
ORCID: 0000-0001-9975-3632

Чеминава Лика Джамбуловна — врач педиатрического отделения №5 Детской республиканской клинической больницы,  
Ганиева Лейла Бекхановна — врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации Детской республиканской клинической больницы

420011 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

присоединение остатков сахаров к молекулам белков и липидов. При гликозилировании белков образуются гликопротеины, составляющие половину всех белков в организме человека. Поэтому нарушение их образования чаще приводит к мультисистемным поражениям различной степени тяжести, которые могут клинически проявляться с периода новорожденности. Наиболее часто встречающееся сочетание симптомов при врожденных нарушениях гликозилирования включает задержку развития, плохую прибавку массы тела, гипотонию, неврологические расстройства, гипогликемию, различные формы поражения печени, глаз, кожи, желудочно-кишечного тракта, скелета, нарушения коагуляции [2]. Известно более 130 врожденных нарушений гликозилирования [3–5]. Различают дефекты N-гликозилирования белков; дефекты O-гликозилирования белков; множественные N- и O-дефекты гликозилирования; дефекты синтеза гликолипидов и гликозилфосфатидилинозитола [4, 6–9].

Дефекты N-гликозилирования белков являются наиболее распространенными. Впервые такие случаи были описаны J. Jaeken и соавт. [10]. Поэтому недостаточность фосфоманномутазы-2 (ген *PMM2*) также называют синдромом Жакена. Этот вариант PMM2-CDG остается наиболее часто диагностируемым (в мире описано около 800 наблюдений), он составляет более 85% случаев всех врожденных дефектов гликозилирования. В русскоязычной литературе имеются лишь единичные описания клинических наблюдений [11].

**Клиническое наблюдение.** Девочка в возрасте 6 мес 25 дней поступила в Детскую республиканскую клиническую больницу (ДРКБ, Казань) с правильным диагнозом «реактивный перикардит? Внутриутробная инфекция? Открытое овальное окно». Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, первых родов путем кесарева сечения от позднородящей женщины (38 лет) с отягощенным акушерским анамнезом — инфекция *Herpes labialis* в I и III триместрах, кольпит и цервицит во время всей беременности. Наследственный и аллергологический анамнез не отягощен.

Ребенок доношенный, оценка по шкале Апгар при рождении составила 6 баллов, через 5 мин — 7 баллов. Масса тела при рождении 3090 г, длина 54 см, окружность головы 35 см, окружность груди 34 см. Масса при выписке 2830 г. С 5-го дня жизни девочка была переведена в отделение патологии новорожденных с диагнозом: «церебральная ишемия II степени. Внутрижелудочковое кровоизлияние слева? Субэпендимальное кровоизлияние. Конъюгационная желтуха. Задержка внутриутробного развития I степени по типу гипотрофии. Дисплазия тазобедренных суставов. Открытое овальное окно. Открытый артериальный проток. Пилоэктазия справа». При выписке в биохими-

ческом анализе крови наблюдались гипогликемия до 2,9 ммоль/л и повышение уровня аланинаминотрансфераз (АЛТ, АСТ) — 63,7 и 59,4 ед/л соответственно; рекомендовано динамическое наблюдение. Ребенок был выписан в стабильном состоянии. В дальнейшем в контрольном анализе крови через месяц после выписки вновь зарегистрирован синдром цитолиза — АЛТ/АСТ 132,5/118,6 ед/л, но к врачам не обратились.

Со слов матери, в возрасте 5,5 мес появились катаральные явления в виде покашливания в сочетании с субфебрильной температурой, учащенный жидкий стул. В связи с усилением сухого кашля и сохранением субфебрильной температуры обратились к участковому педиатру; был установлен диагноз острой респираторной вирусной инфекции и назначено симптоматическое лечение. Через 3 дня от дебюта заболевания в связи с ухудшением состояния в виде присоединения одышки обратились повторно за медицинской помощью. В общем анализе крови лейкоцитоз до 19,2 тыс., относительный нейтрофилез 58,1% и анемия легкой степени. По данным рентгенологического исследования органов грудной полости, усиление бронхо-сосудистого рисунка без признаков очагово-инфильтративных изменений, расширение тени сердца. С диагнозом «реактивный перикардит? Недостаточность кровообращения I степени. Внутриутробная инфекция? Открытое овальное окно. Ложная хорда левого желудочка» ребенок был госпитализирован в изоляционно-диагностическое отделение клиники. По данным эхокардиографии визуализировалась анэхогенная жидкость за левым и правым желудочками слоем 9 и 6 мм, выявлены высокие уровни мозгового натрийуретического пептида NT-pro BNP до 1078,0 пг/мл и нарушение процессов реполяризации, по данным ЭКГ (рис. 1). После дополнительных исследований с предположительным диагнозом «наследственная болезнь

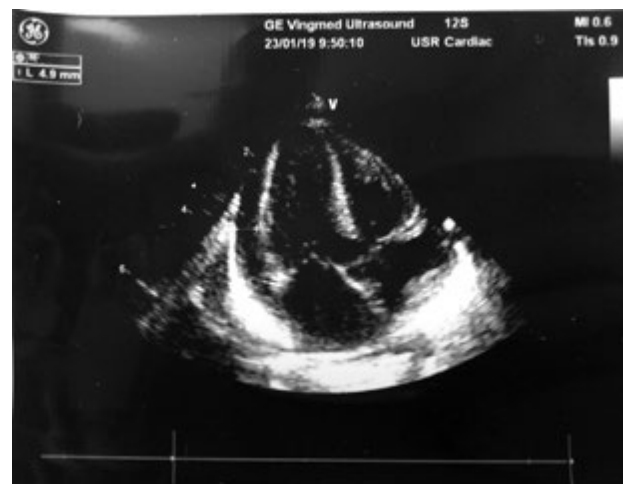


Рис. 1. Эхокардиограмма больной.  
Fig. 1. Echocardiogram of the patient.

обмена» ребенок переведен в педиатрическое отделение ДРКБ для уточнения диагноза.

Состояние ребенка при поступлении тяжелое за счет выраженной белково-энергетической недостаточности, диспепсического синдрома, метаболических нарушений, периодической гипертермии, задержки психомоторного развития. Голову не держит, имеется сходящееся косоглазие, диффузная мышечная гипотония. Масса тела 4900 г, длина 62 см. Кожные покровы бледные, кожа промежности гиперемирована, с участками мацерации. Наблюдалось необычное отложение жира в области бедер, наружных частей ягодиц, утолщение и изменение кожи по типу «талового сала» или шагреневой кожи на нижних конечностях, инвертированные соски, килевидная деформация грудной клетки (рис. 2). Отмечалась пастозность нижних конечностей. Живот был умеренно вздут при пальпации. Печень увеличена, выступала из-под края реберной дуги на 3,5 см, плотноэластической консистенции, край закруглен. Стул жидкий до 9 раз в сутки, без патологических примесей.

По данным лабораторных исследований, в общем анализе крови анемия умеренной степени (эритроциты  $3,76 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобин 88 г/л), лейкоцитоз ( $16,97 \cdot 10^9/л$ ), тромбоцитоз ( $437 \cdot 10^9/л$ ), СОЭ 16 мм/ч. В биохимическом анализе крови – синдром цитолиза (АЛТ/АСТ 165/187 ед/л), гипопротеинемия (46,7 г/л), гипогликемия (2,18 ммоль/л) и повышение активности щелочной фосфатазы (388 ед/л). Отмечалось также повышение маркеров воспаления: уровень С-реактивного белка 1,861 г/л, прокальцитонина 1,82 нг/мл. При нормальных показателях протромбинового индекса и фибриногена выявлен маркер повышенного тромбообразования – D-димер (3,4 мкг/мл, в норме 0,1–0,5 мкг/мл), а также снижение содержания антитромбина III (23,8%), протеинов С (7,8%) и S (60,4%). Кислотно-основное состояние характеризовалось выраженным метабо-



Рис. 2. Внешний вид больной, пояснения в тексте.  
Fig. 2. The appearance of the patient, explanations in the text.

лическим ацидозом (рН 7,281,  $pCO_2$  46,6 мм рт. т.,  $pO_2$  33,6 мм рт.ст., ВЕ 5,4). Кроме того, обнаружено повышение уровня  $\alpha$ -фетопротеина (433,4 МЕ/мл).

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости определялась свободная жидкость в области малого таза объемом 0,4 мл, по правому и левому боковому каналу слоем 4,7 и 2 мм соответственно. При УЗИ с доплерографией сосудов печени обнаружены увеличение размеров печени, сужение левой, правой и медиальной печеночных вен с обеднением периферического сосудистого рисунка. Гемодинамических нарушений в венозной системе печени, гепатолиенальной системе не выявлено.

По данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга определили признаки последствий гипоксически-ишемического поражения, атрофические изменения полушарий головного мозга и полушарий мозжечка, кисту полости прозрачной перегородки и кисту задней черепной ямки.

С учетом мультисистемности заболевания ребенок был проконсультирован различными специалистами (гастроэнтеролог, невролог, кардиолог, эндокринолог, офтальмолог и др.), проводили дифференциальную диагностику с гликогенозами, болезнью Ниманна–Пика, гиперинсулинизмом, инфекционными болезнями. По заключению невролога у ребенка имелись задержка психомоторного развития, гипертензионный синдром, глазодвигательные нарушения и двусторонняя пирамидная недостаточность.

Оценка эндокринного статуса позволила констатировать наличие органического гиперинсулинизма (некетотический характер гипогликемии, высокий уровень инсулина 7,74 мкЕд/мл и С-пептида 6,25 нг/мл на фоне низкого уровня глюкозы в крови), гипотироксинемии (тиреотропный гормон 1,6 мЕд/л, Т4 свободный 7,5 пмоль/л), сохранной функции коры надпочечников (кортизол в утренние часы 567 нмоль/л). Множественный характер поражения, сочетание гиперинсулинизма с дефицитом массы и задержкой физического развития заставили исключить синдромальные заболевания.

Таким образом, у ребенка имелись следующие клинико-лабораторные синдромы:

- белок-теряющая энтеропатия и как ее следствие – некорректируемая гипопротеинемия, гидроперикард;
- синдром мальабсорбции, характеризующийся наличием тяжелой белково-энергетической недостаточности и анемии;
- гипогликемия, ассоциированная с гиперинсулинизмом;
- поражение печени невирусной этиологии;
- коагулопатия: выраженный дефицит физиологических антикоагулянтов;
- неврологические проявления.

Особенности фенотипа больной, сочетание эндокринной патологии с признаками энтеропатии, цитолиза, коагулопатии навели на мысль о наличии

у ребенка одного из вариантов врожденного нарушения гликозилирования.

В Медико-генетическом научном центре (Москва) было проведено исследование спектра трансферринов плазмы крови методом изоэлектрофокусирования с последующей иммунодетекцией и обнаружен аномальный спектр трансферринов. Выявленные изменения характерны для дефекта N-гликозилирования или нарушения гликозилирования первого типа (CDG I).

Следующим шагом было определение мутации гена, ответственной за развитие заболевания и установление конкретного варианта заболевания. Исследование крайне необходимо в связи с тем, что для некоторых типов врожденного нарушения гликозилирования существует патогенетическая диетотерапия, заключающаяся в назначении пищевого субстрата, синтез которого нарушается из-за аномального фермента [12]. Так, при нарушении гликозилирования Ib типа назначается манноза [12, 13]. Наличие неврологических проявлений и эффективность терапии маннозой служат ключевыми клиническими критериями дифференциальной диагностики дефекта N-гликозилирования (или врожденного нарушения гликозилирования I типа).

На фоне проводимого ребенку лечения – кормление полуэлементной смесью со среднепочечными триглицеридами, инфузионная терапия (глюкозо-солевые растворы, растворы, жировые эмульсии), включая частичное парентеральное питание, заместительная (L-тироксин), антибактериальная (меронем, ванкомицин), противогрибковая (флуконазол) терапия – благоприятной динамики не отмечено. В связи с этим до получения результатов генетического исследования было решено начать эмпирическую терапию D-маннозой (биологически активная добавка, США) из расчета 100 мг/кг/сут (за 5 приемов). На этом лечении наблюдался положительный эффект – уменьшение частоты жидкого стула до 5–6 раз, улучшение биохимических показателей в течение нескольких недель, ребенок стал прибавлять в массе. Однако сохранялись диспепсические явления, сопровождавшиеся снижением уровня общего белка в сыворотке и развитием гидроперикарда.

Методом прямого автоматического секвенирования был проведен полный анализ гена *PMM2* (OMIM\* №212065, нарушения гликозилирования Ia типа, аутосомно-рецессивный тип наследования). Исследованы экзоны 1–8 и прилежащие к ним интронные области. Выявлены патогенные варианты в гетерозиготном состоянии: в экзоне 5 (CM971228, c.422G>A, p.R141H, GRCh37/hg19chr16:8905010) и в экзоне 8 (CM971231, c.691G>A, p.V231M, GRCh37/hg19chr16:8941632).

\* Online Mendelian Inheritance in Man.

Таким образом, у ребенка был подтвержден диагноз врожденного нарушения гликозилирования Ia подтипа (или PMM2-CDG), именуемого «синдром Жакена».

По сведениям литературы, при синдроме Жакена не существует специфической терапии и проводится только симптоматическое лечение [12]. Нет также данных о том, что терапия D-маннозой эффективна при данном варианте врожденного нарушения гликозилирования. Но, учитывая полученный положительный эффект у нашего пациента, было решено продолжить терапию D-маннозой с увеличением дозы до 120 мг/кг/сут.

На фоне терапии достигнуто клинко-лабораторное улучшение: стабилизировалось состояние, нормализовался стул, купированы проявления гидроперикарда, нормализовались показатели общего белка и альбуминов в крови, уровни трансаминаз снизились, за последний месяц ребенок прибавил 500 г.

## Обсуждение

Врожденное нарушение гликозилирования вследствие недостаточности фосфоманномутаза-2 (PMM2-CDG) обусловлено патогенными мутациями в гене *PMM2*, приводящими к дефициту указанного фермента. Фосфоманномутаза-2 катализирует цитозольное превращение маннозы-6-фосфата до маннозы-1-фосфата и реакцию синтеза гуанозиндифосфатманнозы. Это соединение является донором маннозных единиц, которые используются в эндоплазматическом ретикулуме для синтеза олигосахаридов. Дефицит фосфоманномутаза-2 приводит к нарушению гликозилирования, недостаточности или дисфункции большого числа гликопротеинов (тироксинсвязывающий глобулин, гаптоглобин, факторы свертывания, антитромбин, холинэстераза, лизосомные ферменты и мембранные гликопротеины). Из патогенных мутаций гена *PMM2* наиболее распространены нуклеотидные варианты p.Arg141His (встречается примерно у 40% больных в Европе) и p.Phe119Leu (распространен в Северной Европе) [14]. Обнаружены корреляции между генотипом и фенотипом больных [15, 16].

По данным литературы, выделяют младенческую мультисистемную стадию болезни, детскую стадию с атаксией и умственной отсталостью, подростковую стадию с атрофией нижних конечностей и взрослую стадию с гипогонадизмом [17]. Для младенческой стадии, которая была диагностирована у нашей больной, характерны наличие втянутых сосков, локальное аномальное отложение жира, косоглазие, мышечная гипотония, задержка развития и повышение уровня сывороточных трансаминаз. Частым проявлением служит гипоплазия мозжечка. Существует высокий риск летального исхода (до 20%) вследствие присоединения инфекций и органной



недостаточности. В старшем возрасте неврологическая симптоматика становится более очевидной и проявляется умственной отсталостью различной степени, дисфункцией мозжечка, могут быть пигментная ретинопатия и периферическая нейропатия, скелетные нарушения. Кроме того, присоединяется поражение печени с гепатомегалией и нарушением ее функции. Из-за дефектного синтеза в печени факторов свертывания крови, прежде всего фактора XI, антитромбина III, белков C и S, пациенты имеют выраженные нарушения коагуляции. У некоторых детей наблюдаются эпизоды судорог или инсультподобные приступы, заканчивающиеся полным выздоровлением, которые могут произойти во время инфекционных заболеваний, протекающих с лихорадкой. В настоящее время некоторыми авторами отмечается полиморфизм заболевания и рост числа пациентов с нетипичной клинической картиной, в том числе без нарушений психомоторного развития [18–20].

Таким образом, врожденные нарушения гликозилирования составляют большую группу заболе-

ваний, обусловленных генетическими дефектами, приводящими к нарушению гликозилирования белков и липидов. Считается, что около 250 генов участвуют в указанных процессах, поэтому следует ожидать, что многие заболевания еще предстоит определить в ближайшее время. Были разработаны и приняты новая номенклатура и классификация врожденных нарушений гликозилирования [21]. Заболевания этой группы следует подозревать у любого ребенка с мультисистемным поражением, особенно в сочетании с неврологическими симптомами. У большинства больных с нарушениями N-гликозилирования можно подтвердить диагноз с помощью определения аномальных форм трансферринов [22]. Однако не все варианты нарушений N-гликозилирования характеризуются наличием этих маркеров. Кроме того, с возрастом аномальные трансферрины могут не определяться, и у таких пациентов диагностика возможна только путем выявления патогенных мутаций генов, связанных с гликозилированием [18].

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Peanne R., de Lonlay P., Foulquier F., Kornak U., Lefebvre D.J., Morava E. et al. Congenital disorders of glycosylation (CDG): Quo vadis? Eur J Med Genet 2017. DOI: 10.1016/j.ejmg.2017.10.012
2. Rymen D., Jaeken J. Skin manifestations in CDG. J Inherit Metab Dis 2014; 37: 699–708. DOI: 10.1007/s10545-014-9678-7
3. Freeze H.H., Chong J.X., Bamshad M.J., Ng B.G. Solving glycosylation disorders: fundamental approaches reveal complicated pathways. Am J Hum Genet 2014; 94: 161–175. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.10.024.
4. Jaeken J., Péanne R. What is new in CDG? J Inherit Metab Dis 2017; 40(4): 569–586. DOI: 10.1007/s10545-017-0050-6
5. Chang I.J., He M., Lam C.T. Congenital disorders of glycosylation. Ann Transl Med 2018; 6(24): 477. DOI: 10.21037/atm.2018.10.45
6. Hennot T. Diseases of glycosylation beyond classical congenital disorders of glycosylation. Biochim Biophys Acta Gen Subj 2012; 1820: 1306–1317. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.02.001
7. Marques-da-Silva D., dos Reis Ferreira V., Monticelli M., Janeiro P., Videira P.A., Witters P. et al. Liver involvement in congenital disorders of glycosylation (CDG). A systematic review of the literature. J Inherit Metab Dis 2017; 40: 195–207. DOI: 10.1007/s10545-016-0012-4
8. Van Scherpenzeel M., Willems E., Lefebvre D.J. Clinical diagnostics and therapy monitoring in the congenital disorders of glycosylation. Glycoconj J 2016; 33: 345–358. DOI: 10.1007/s10719-015-9639-x
9. Иванов Д.О., Новикова В.П., Похлебкина А.А. Врожденные нарушения гликозилирования. Педиатр 2018; 9(3): 5–15. [Ivanov D.O., Novikova V.P., Pohlebkina A.A. Congenital glycosylation disorders. PEDIATR 2018; 9(3): 5–15 (in Russ.)] DOI: 10.17816/PED935-15
10. Jaeken J., van Eijk H.G., van der Heul C., Corbeel L., Eeckels R., Eggermont E. Sialic acid-deficient serum and cerebrospinal fluid transferrin in a newly recognized genetic syndrome. Clin Chim Acta 1984; 144: 245–247. DOI: 10.1016/0009-8981(84)90059-7
11. Гусина А.А., Зиновик А.В., Мясников С.О., Калинина Е.А., Мотюк И.Н., Гусина Н.Б. Болезнь Жакена: обзор литературы и описание клинического случая. Педиатрия. Восточная Европа 2019; 7(1): 134–150. [Gusina A., Zinovik A., Myasnikov S., Kalinina E., Motyuk I., Gusina N. Jaeken Disease: Literature Review and Description of the Clinical Case. Paediatrics. Eastern Europe 2019; 7(1): 134–150 (in Russ.)]
12. Brasil S., Pascoal C., Francisco R., Marques-da-Silva D., Andreotti G., Videira P.A. et al. CDG Therapies: From Bench to Bedside. Int J Mol Sci 2018; 19: 1304. DOI: 10.3390/ijms19051304
13. Акоев Ю.С., Мигали А.В., Журкова Н.В., Кондакова О.Б., Рославцева Е.А., Пинаева А.Р. и др. Синдром нарушения гликозилирования 1b типа: диагностика и лечение. Педиатрическая фармакология 2008; 5(5): 31–33. [Akoiev Yu.S., Migali A.V., Zhurkova N.V., Kondakova O.B., Roslavceva E.A., Pinaeva A.R. et al. Syndrome of glycosylation disorders type 1b: diagnosis and treatment. PEDIATRICHESKAYA FARMAKOLOGIYA 2008; 5(5): 31–33 (in Russ.)]
14. Jaeken J., Matthijs G. Congenital disorders of glycosylation: a rapidly expanding disease family. Annu Rev Genomics Hum Genet 2007; 8: 261–278. DOI: 10.1146/annurev.genom.8.080706.092327
15. Schiff M., Roda C., Monin M.L., Arion A., Barth M., Bednarek N. et al. Clinical, laboratory and molecular findings and long-term follow-up data in 96 French patients with PMM2-CDG (phosphomannomutase 2-congenital disorder of glycosylation) and review of the literature. J Med Genet 2017; 54: 843–851. DOI: 10.1136/jmedgenet-2017-104903
16. Barone R., Carrozzi M., Parini R., Battini R., Martinelli D., Elia M. et al. A nationwide survey of PMM2-CDG in Italy: high frequency of a mild neurological variant associated with the L32R mutation. J Neurol 2015; 262: 154–164. DOI: 10.1007/s00415-014-7549-7
17. <https://rarediseases.org/rare-diseases/pmm2-cdg>
18. Albahri Z. Congenital Disorders of Glycosylation: A Review. Am J Pediatrics 2015; 1(2): 6–28. DOI: 10.11648/j.ajp.20150102.11

19. Marquardt T., Denecke J. Congenital disorders of glycosylation: review of their molecular bases, clinical presentations and specific therapies. Eur J Pediatr 2003; 162(6): 359–379. DOI: 10.1007/s00431-002-1136-0
20. Pancho C., Garcia-Cazorla A., Varea V., Artuch R., Ferrer I., Vilaseca M.A. et al. Congenital disorder of glycosylation type Ia revealed by hypertransaminasemia and failure to thrive in a young boy with normal neurodevelopment. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 40(2): 230–232.
21. Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation. Ann N Y Acad Sci 2010; 1214: 190–198. Review. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05840.x
22. Babovic-Vuksanovic D., O'Brien J.F. Laboratory diagnosis of congenital disorders of glycosylation type I by analysis of transferrin glycoforms. Mol Diagn Ther 2007; 11: 303–311. DOI: 10.1007/BF03256251

Поступила: 04.07.19

Received on: 2019.07.04

*Конфликт интересов:*

*Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.*

*Conflict of interest:*

*The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.*