

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ПИТАНИЯ, БИОТЕХНОЛОГИИ И
БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩИ

"УТВЕРЖДАЮ"

Главный внештатный специалист педиатр
Департамента здравоохранения г. Москвы,

Главный врач ГБУЗ «ДГКБ
им. З.А. Башляевой ДЗМ»

д.м.н., профессор

И.М. Османов

2019г.



"УТВЕРЖДАЮ"

Главный внештатный специалист диетолог
Министерства здравоохранения России,

Научный руководитель ФГБУН «ФИЦ
питания и биотехнологии

академик РАН

В.А. Тутельян

2019г.



МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
СПОСОБ ДИЕТОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВОГО
СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С БОЛЕЗНЯМИ НАКОПЛЕНИЯ ГЛИКОГЕНА

Москва 2019

Оглавление

	Стр.
Разработчики	3
1. Введение	5
2. Термины и определения	5
2.1. Определение, коды МКБ	5
2.2. Особенности клинического течения печеночных форм болезни накопления гликогена (гликогеновой болезни, ГБ)	5
2.3. Определение пищевого статуса	6
3. Методы исследования нутритивного статуса при гликогеновой болезни.	7
3.1. Методы оценки фактического питания	7
3.2. Антропометрические методы	10
3.3. Биохимические маркеры пищевого статуса	11
3.4. Композиционная оценка состава тела и исследование основного обмена	14
4. Нарушения пищевого статуса и их коррекция	15
4.1. Особенности пищевого статуса у детей с гликогеновой болезнью	15
4.2. Принципы диетотерапии у детей с гликогеновой болезнью	17
5. Критерии оценки качества медицинской помощи, оказанной пациенту с гликогеновой болезнью	20
6. Порядок обновления клинических рекомендаций	20
Заключение	20
Список литературы	21
Приложение 1	28

Организация-разработчик: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи

Разработчики: Строкова Т.В. заведующий отделением, д.м.н., профессор РАН; Сурков А.Г. в.н.с., к.м.н.; Багаева М.Э. с.н.с., к.м.н.; Павловская Е.В. с.н.с., к.м.н.; Таран Н.Н. с.н.с., к.м.н.; Зубович А.И. н.с., к.м.н.; Прохорова И.В. аспирант

В методических рекомендациях изложены современные способы диагностики и коррекции нарушений пищевого статуса у детей с болезнью накопления гликогена. Пособие предназначено для педиатров, диетологов, Врачей общей практики, студентов высших медицинских учебных заведений, курсантов сертификационных и тематических циклов усовершенствования и специализации врачей по педиатрии, диетологии и нутрициологии.

1. Введение

Болезни накопления гликогена (гликогеновые болезни, гликогенозы (ГБ)) – группа наследственных болезней углеводного обмена, характеризующихся избыточным накоплением гликогена в различных органах и тканях.

Гликоген – высокомолекулярный полисахарид, который является основным источником энергии и резервуаром углеводов в организме. Строение гликогена в виде открытой разветвленной структуры делает его легко доступным для ферментов, которые осуществляют присоединение и отщепление мономеров и контролируют последовательность распада и синтеза гликогена.

Превращение гликогена в глюкозу обратный процесс происходит в мышцах и печеночной ткани в результате сложных биохимических реакций. Их катализаторами выступают ферменты, недостаток или отсутствие которых приводит к нарушению поддержания нормального уровня глюкозы в крови и накоплению гликогена. Тип ГБи характер течения заболевания зависит от имеющегося дефекта фермента.

Патологические процессы в организме при гликогеновой болезни приводят к различным нарушениям пищевого статуса и вызывают стойкие ухудшения состояния здоровья, качества жизни, инвалидизацию больных. Диетотерапия при ГБ является основным методом лечения, предотвращающей гипогликемию и метаболические кризы. В связи с этим коррекция данных нарушений является актуальной задачей здравоохранения.

2.1. Определение, коды МКБ

Болезни накопления гликогена (гликогеновые болезни, ГБ) – это наследственные заболевания, обусловленные недостаточностью ферментов, отвечающих за метаболизм гликогена.

Код МКБ-10: E74.0 – Нарушения углеводного обмена.

2.2. Особенности клинического течения печеночных форм гликогеновой болезни

Клинические проявления ГБ возникают преимущественно на первом году жизни. Заболевание характеризуется увеличением размеров живота, связанным с прогрессирующей гепатомегалией, задержкой роста и физического развития, гипогликемией, лактат-ацидозом, гиперхолестеринемией с дислипидемией, синдромом цитолиза. У большинства пациентов возникает остеопороз, задержка полового развития, витаминная и минеральная недостаточность, частые носовые кровотечения, меноррагии. Наиболее тяжелое течение заболевания отмечается у детей с I и III типом гликогенозов.

В гликогеновой болезни I типа выделяют несколько подтипов. Наиболее изучены подтипы Ia и Ib. Гликогеновую болезнь Ia типа вызывают мутации гена G6PC, кодирующего глюкозо-6-фосфатазу, что приводит к ее недостаточности в печени, почках, слизистой оболочке кишечника, вследствие чего гликоген не расщепляется, а накапливается в этих органах. Причиной возникновения ГБ Ib типа являются мутации гена SLC17A4, кодирующего микросомальный транспортный белок T1 (транслоказу глюкозо-6-фосфатазы), что приводит к ее дефициту в печени, почках, слизистой оболочке кишечника. У всех больных развивается нейтропения, требующая введения колонийстимулирующего фактора. Пациенты с I типом ГБ находятся в группе риска развития энтероколита по типу болезни Крона, частых афтозных поражений слизистой ротовой полости, формирования почечных камней, нефропатии и подагрических атак.

Гликогеновая болезнь III типа, или болезнь Кори, возникает в результате мутаций гена AGL, кодирующего гликоген-деветвящий фермент. Большинство больных имеют дефицит этого энзима в печени, мышцах, эритроцитах – подтип IIIa, у 15% пациентов он отмечается только в печени – подтип IIIb. При недостаточности этого фермента возможно расщепление гликогена лишь до ближайшей точки ветвления, но дальнейшего распада его не происходит. Это приводит к нарушению гликогенолиза и накоплению в клетках гликогена аномальной формы с укороченными наружными цепями. Пациенты с ГБ III типа составляют приблизительно 24% от всех больных гликогенозами. При этом

типевысока вероятность ишемического поражения органов и тканей, гипертензионного синдрома на фоне выраженного атеросклеротического процесса. Высока вероятность поражения мышечной ткани, что приводит к развитию кардиомиодистрофии и нарушениям функционирования скелетной мускулатуры.

Гликогеновая болезнь VI типа (болезнь Герса) обусловлена мутацией гена PYGL, кодирующего фосфорилазу в печени, эритроцитах и фибробластах. Недостаточность фосфорилазного комплекса влечет замедление процессов гликогенолиза и накоплению гликогена в тканях и клетках. Эпидемиология данного типа ГБ представлена единичными описаниями.

Гликогеновая болезнь IX типа развивается на фоне мутаций в гене PNKA2 – для IXa1, IXa2 подтипов, в PNKAB – для IXb подтипа, что определяет недостаточность фермента фосфорилакиназы, и, как следствие, приводит к замедлению процесса распада гликогена и накоплению его в печени. Причина развития ГБ приблизительно в 25% случаев может быть приписана дефициту киназыфосфорилазы, среди которых IXa тип гликогеноза является наиболее распространенным.

Терапия больных ГБ зависит от степени ферментного нарушения, уровня гликемии, метаболических нарушений, которые определяют тяжесть течения заболевания. Патогенетическое лечение (ферментозаместительная терапия) для данной группы заболеваний в настоящее время не разработано. Целью терапии является устранение или уменьшение клинических проявлений и биохимических нарушений путём поддержания уровня нормогликемии, улучшения функции печени, коррекции осложнений и сопутствующих заболеваний. Основой лечения является диетотерапия, требующая раннего вмешательства, длительного контроля и внесения необходимых корректировок в процессе роста и развития пациента, страдающего данным наследственным заболеванием.

2.3. Определение пищевого статуса

Пищевой статус – стандартный интегральный показатель, определяющий физическое и психическое развитие, обеспеченность организма энергией, макро- и микронутриентами, индивидуальные особенности состава тела, особенности обменных процессов, адаптационный потенциал в разные возрастные периоды. Оценка статуса питания производится на основе сравнения мониторинга основных параметров, характеризующих структуру, функцию и адаптационные резервы организма с нормативными величинами для данных категорий с учетом возраста, пола, характера

профессиональной деятельности, воздействия факторов окружающей среды, характера течения основного заболевания и наличия сопутствующей патологии

3. Методы исследования нутритивного статуса при гликогеновой болезни

3.1. Методы оценки фактического питания

Методы оценки фактического потребления пищи делятся на 2 группы:

- 1) методы оперативной регистрации, фиксирующие непосредственное потребление пищи (более информативно для индивидуализации рациона)
- 2) методы ретроспективной регистрации, т.е. воспроизведения или воспоминания о потребляемой пище в прошлом

Главной целью оценки фактического питания при гликогеновой болезни является выявление структуры и режима питания. Она дает представление о частоте, времени приема пищи, характере и количестве продуктов питания, получаемых ребенком с гликогеновой болезнью. Это дает информацию о потреблении макро- и микронутриентов для сопоставления с нормами физиологических потребностей и определения адекватности применяемого рациона. Это особенно важно при назначении дополнительного питания, например кукурузного крахмала и необходимости исключения из рациона определенных продуктов.

Классификация и общая характеристика методов суммированы в таблице 1.

Методика непосредственной (оперативной) регистрации потребляемой пищи включает описание количества и характера пищи (состав блюд) во время или после еды. Наиболее точным среди данной группы методов является метод взвешивания потребляемой пищи, осуществляемый взвешиванием блюд и продуктов непосредственно перед употреблением, а после приема пищи взвешиваются остатки и регистрируется количество каждого потребленного блюда и продукта. Неоспоримым его преимуществом является то, что он может быть применен в любой группе грамотного трудоспособного населения и использоваться для оценки индивидуального питания. Метод взвешивания наиболее точен у детей при правильно спланированном обследовании, учитывающем сезонные и ежедневные колебания в потреблении пищи.

Методика ретроспективного воспроизведения питания позволяет установить роль факторов питания в развитии хронических заболеваний.

Метод оценки частоты потребления пищи позволяет определить, как часто употребляется конкретный продукт за определенный промежуток времени. Выбор списка блюд и продуктов, включаемых в опросник, зависит от целей и задач исследования. Данные, получаемые этим методом, позволяют устанавливать зависимость между

заболеваемостью и потреблением данного продукта, как фактором риска развития этого заболевания. Он предназначен для оценки обычного повседневного потребления пищи и позволяет оценить изменения в потреблении пищи за определенный период времени, произошедшие в связи с болезнью или другими обстоятельствами в жизни опрашиваемого. Преимуществом этого метода является возможность его применения у детей: с 12 летнего возраста они могут заполнять опросник сами, а дети младшего возраста - с помощью взрослых, осуществляющих непосредственный уход за ребенком. Метод анализа частоты потребления является одним из важнейших и перспективных методов для оценки характера питания в эпидемиологических исследованиях. Низкая стоимость метода, необременительность для испытуемых, документированная достоверность метода в оценке длительного характера питания предполагает использование этого метода как в эпидемиологии, так и в клинической практике.

Методика 24-часового воспроизведения питания заключается в установлении количества фактически потребленных пищевых продуктов и блюд за предыдущие 24 часа. Данный метод является распространенным из-за доступности, простоты выполнения. К его недостаткам относят вероятную недооценку энергетической ценности суточного рациона. У детей метод может применяться с 10 лет.

Таблица 1

Характеристика методов изучения фактического потребления пищи

Название метода	Преимущества и использования	Недостатки и ограничения применения
Методы непосредственной (оперативной) регистрации (записи)		
Метод взвешивания пищи	Точен, надежен, достоверен, используется как стандарт для калибровки других методов	Трудоемок, обременителен для обследуемого. Неприменим для больших эпидемиологических обследований
Метод регистрации с оценкой испытуемым количества потребленной пищи	Прост, мало обременителен, не изменяет привычное питание, дешев и применим для широкомасштабных обследований питания населения	Трудности и неточности в оценке количества пищи. Неприменим для неграмотных, детей стариков.
Методы ретроспективной регистрации (методы воспроизведения)		
Метод пищевого анамнеза (история питания)	Дает информацию о питании за длительный период времени (обычно 1 мес-0,5 года, не более 1 года) Полезен для исследования взаимосвязи питания и заболеваемости	Может проводится только опытным специалистом Трудно определить период, за который получена информация. Обременителен, требует заинтересованности испытуемого. Не используется у детей до 14 и у пожилых старше 80 лет Высока степень субъективизма. Дает относительные средние величины потребления
Метод анализа частоты	Предназначен для получения	Основа на памяти и оценке испытуемого

Потребления	<p>полуколичественных данных об обычном питании за длительный период времени. Осуществляется интервьюерами или самими испытуемыми Привычное питание не изменяется при выполнении метода Позволяет классифицировать испытуемых по уровню потребления пищи, пищевых веществ или других компонентов Быстрый, простой, недорогой, мало обременителен для испытуемого</p>	<p>При большом перечне продуктов может быть обременителен для респондента Точность ниже, чем у других методов.</p>
Метод анализа частоты потребления	<p>Предназначен для получения полуколичественных данных об обычном питании за длительный период времени. Осуществляется интервьюерами или самими испытуемыми Привычное питание не изменяется при выполнении метода Позволяет классифицировать испытуемых по уровню потребления пищи, пищевых веществ или других компонентов Быстрый, простой, недорогой, мало обременителен для испытуемого</p>	<p>Основан на памяти и оценке испытуемого При большом перечне продуктов может быть обременителен для респондента Точность ниже, чем у других методов. Применяется для специальных целей и для определенной группы населения Величина потребления переоценивается по сравнению с данными других методов Необходима специальная оценка достоверности</p>
Метод 24-часового воспроизведения питания	<p>Не обременителен для респондента Простой и быстрый в осуществлении (20-30 мин/интервью) Точно определяется период времени, за который собирается информация Дает количественную оценку потребления пищи и нутриентов Не изменяет привычное питание респондента Пригоден для обследования больших групп населения</p>	<p>Основан на памяти респондента Не используется у детей и стариков Трудности в оценке размера порций Средние величины потребления недооцениваются.</p>

Выбор метода индивидуальной оценки фактического питания определяется целями и задачами исследования и основывается на критической оценке его преимуществ и недостатков. В практической работе на выбор метода влияют также материальные возможности и ресурсы, наличие квалифицированных работников, величина выборки и другие факторы.

Особенностью оценки фактического питания у детей с гликогенозами является то, что она должна проводиться параллельно с клиническим обследованием ребенка, так как

при этом могут быть выявлены симптомы, связанные с дефицитом или избытком тех или иных пищевых веществ.

3.2. Антропометрические методы

Рост измеряется в сантиметрах с точностью до 0,5 см, на стандартном ростомере, масса тела в килограммах определяется с точностью до 0,1 кг на напольных медицинских электронных весах. Соответствие массы тела росту оценивается по показателю индекса массы тела (ИМТ), который рассчитывается по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса (в кг)} / \text{рост (в метрах)}^2$ и с помощью антропометрических индексов (Z -score ИМТ/возраст, Z -score масса тела/возраст, Z -score рост/возраст).

Антропометрические индексы могут рассчитываться относительно определенных антропометрических стандартов - местных, общенациональных или международных, принимающих в качестве стандарта соответствующие популяции детей. В настоящее время существующие международные стандарты ВОЗ по антропометрическим показателям охватывают все возрастные группы детей 0-19 лет. ВОЗ была разработана компьютерная программа ANTHROPlus, обеспечивающая доступное и удобное использование стандартных кривых роста для оценки антропометрических параметров детей всех возрастов. Она объединяет два стандарта развития детей: "WHO ChildGrowthStandards" - для детей в возрасте 0-60 месяцев, и "WHO Reference 2007" - для детей в возрасте 5-19 лет (61-228 месяцев). ANTHROPlus позволяет оценить антропометрические показатели детей в возрасте от 0 до 19 лет и диагностировать низкорослость, низкую массу тела, избыточную массу тела и ожирение. Антропометрические данные характеризуются величинами трех показателей Z -score: а) масса тела для возраста, б) длина (рост) тела для возраста и в) индекс массы тела для возраста. Для диагностики экстремальных величин антропометрических показателей определены отрезные точки Z -score (табл. 2). Недостаточная масса тела или длина тела ребенка устанавливается при величине соответствующего Z -score меньше -2 . Высокий рост/длина тела характеризуется величиной Z -score более $+2$. Избыточная масса тела характеризуется Z -score индекса массы тела для возраста более $+1$, а ожирение – более $+2$. Необходимо подчеркнуть, что при расчете Z -score массы тела и длины для возраста учитывается сдвиг вправо кривой распределения массы и длины тела, т.е. для расчета положительных и отрицательных значений Z -score используются отдельные величины стандартных (сигмальных) отклонений.

Таблица 2.

Диагностическое значение Z -score антропометрических показателей

Z-скор	Диагностическое значение	Ограничения применения
Масса тела для возраста	Z- score менее -2: тяжелый дефицит, сопровождающееся задержкой прибавки массы тела. Z- score более 2: избыточная масса тела или ожирении	Недостаточность питания переоценивается в генетически низкорослой популяции детей.
Длина тела для возраста	Z- score менее -2 - низкорослость; свидетельствует о хронической белково-калорийной недостаточности.	При использовании только этого индекса можно недооценить недостаточность питания у новорожденных, так как нужно время для проявления задержки роста. Необходимо учитывать генетические и этнические особенности популяции детей
Индекс массы тела для возраста	Чувствительный индекс диагностики избыточной массы тела (более +1) и ожирения (более +2). Отрицательные величины указывает на недостаточность питания. Быстро увеличивается при восстановлении пищевого статуса. Независим от этнических особенностей. Характеризует гармоничность тела.	Относит к нормальным низкорослых детей. Отеки осложняют интерпретацию

Показатель Z-score длины тела для возраста характеризует линейный рост и оценивает долгосрочную задержку роста, т.е. Z-score менее -2 может свидетельствовать о хронической недостаточности питания, приведшей к задержке роста. Z-score массы тела для возраста чувствителен к острому нарушению питания и отражает недоедание ребенка в настоящее время или в недавнем прошлом.

3.3. Биохимические маркеры пищевого статуса

Важное значение для определения содержания нутриентов или продуктов их обмена в биологических жидкостях у детей с гликогеновой болезнью имеют биохимические методы исследования. Уровень нутриентов в сыворотке и плазме отражает обеспеченность пищевыми веществами в определенный момент времени. Биохимический маркер пищевого статуса не должен реагировать на кратковременные разовые изменения питания, а отражать интегральную картину фактического питания в прошлом. Используемые биохимические маркеры пищевого статуса и обеспеченности пищевыми веществами в различной степени удовлетворяют этому требованию, отражая картину непосредственного фактического потребления или характера питания в отдаленном прошлом (см. табл. 3).

Таблица 3

Характеристика биохимических методов оценки обеспеченности пищевыми веществами по их временной связи с фактическим питанием

Объект исследования	Исследуемые пищевые вещества, другие соединения	Примечания и комментарии
Оценка текущего питания в настоящее время		
Кал	Минеральные вещества Липиды Мышечные волокна Крахмал	Балансовые исследования Для липидов необходимо учитывать эндогенное происхождение и влияние микрофлоры
Моча	Витамины группы В (кроме фолатина и В ₁₂); витамин С Na, K, Ca, Mg, Se, галогены Азот, мочевины, креатинин, 3-метилгистидин, сера, аминокислоты	Вариации величин экскреции велики Требуется полнота сбора суточной мочи
Сыворотка или плазма крови	Витамины водо- и жирорастворимые Минеральные вещества Холестерин, эфиры холестерина, фосфолипиды, триглицериды, свободные жирные кислоты, липопротеиды, глюкоза, протеинограмма	Чувствительность и адекватность варьирует для различных нутриентов Содержание фракций липидов сильно зависит от текущего рациона питания
Показатели среднесрочного и долгосрочного питания в прошлом		
Эритроциты	Витамины В ₁ , В ₂ , В ₆ Витамины В ₁ , В ₂ , В ₆ , ниацин, фолатин; Se Cu	Коэффициенты активации ферментов Концентрация коферментов и общее содержание витаминов; Глутатионпероксидаза Супероксиддисмутаза
Лейкоциты	Витамин С Zn Жирные кислоты	Используется вся популяция лейкоцитов или отдельные типы клеток (лимфоциты, нейтрофилы) Моноциты
Волосы, ногти	Цинк, медь и другие микроэлементы	Интерпретация результатов затруднительна и неоднозначна
Клетки жировой ткани щеки	Жирные кислоты фосфолипидов	
Жировая ткань	Жирные кислоты	

Для составления рациона у пациентов с болезнями накопления гликогена важным является исследование гликемии, которое проводится несколькими способами. *Оральный глюкозотолерантный тест* детей с гликогеновой болезнью

выполняется утром натощак. Период голодания определяется индивидуально для каждого пациента (в зависимости от толерантности). Первое определение гликемии проводится натощак, а затем каждые 30 мин в течение 180 мин после нагрузки глюкозой из расчета 1,75 г/кг. В зависимости от возраста минимальная доза глюкозы составляет 10 г, а максимальная - не более 50г. При гликемии менее 2,5-2 ммоль/л и/или при появлении первых клинических признаков гипогликемии исследование прерывается.

Нарушение обмена углеводов при гликогенозах проявляется снижением толерантности к углеводам, гипоинсулинемией и невозможности редукции депо гликогена в печени. Потому важным в данном случае является определение в сыворотке крови показателей глюкозы, инсулина, а также проведение гликемической кривой с нагрузкой глюкозой и гликемического профиля.

Гликемический профиль - определение гликемии перед каждым приемом пищи.

Суточное мониторирование глюкозы проводится на аппарате iPro2 (Limited Liability Company «Medtronic», США). Одноразовый сенсор устанавливается методом подкожного введения в верхнюю треть плеча ребенка с соблюдением всех правил асептики, присоединяется аппарат iPro2. Исследование проводится в течение 3-5 дней. Расшифровка данных сенсора осуществляется с использованием специальной компьютерной программы, позволяющей оценить уровень гликемии в зависимости от времени приема пищи, лекарственных средств и режима дня пациента. Исследование позволяет получить графические кривые уровня гликемии. Преимуществом метода является получение представления об уровне глюкозы в ночные часы, а также возможность проведения его в течение нескольких дней с применением разных режимов питания и использованием разных рационов, для последующего сопоставления полученных кривых, определения наиболее оптимального питания при наследственных болезнях обмена.

Исследование витаминного статуса включает в себя в первую очередь определение концентрации витаминов А (ретинол и каротиноиды), Е (токоферолы), С (аскорбиновой кислоты), D – 25-гидроксивитамин D3 (25-OHD3), витамина В₆, В₂, В₁₂, никотиновой кислоты и фолата в сыворотке крови. Для детей с гликогеновой болезнью характерны нарушения поступления, всасывания и метаболизма витаминов и микроэлементов. С целью диагностики их дефицита проводится определение их уровня в крови, регулярная оценка гематологических показателей, сердечной деятельности, рентгенография костей и костная денситометрия.

3.4. Композиционная оценка состава тела и исследование основного обмена

Оценка композиционного состава тела проводится на мультимастотном анализаторе с использованием соответствующего программного обеспечения. Принцип его работы основан на использовании зависимости баланса электрического сопротивления тканей на низкой и высокой частоте (20 и 500 кГц) от объемов клеточной и внеклеточной жидкости. Обработка и представление результатов измерений осуществляется с визуализацией показателей состава тела, в том числе водного баланса в виде чисел (экспресс-оценка), временных трендов (мониторирование) или графиков, построенных на основе множественных экспресс-оценок. Длительность цикла измерений по данным всех коммутаций и графического воспроизведения результатов может составлять от 1,2 до 4,5 с. Анализ параметров производится в абсолютных (кг, л) и относительных величинах (проценты от должных величин, а также проценты от массы тела и безжировой массы). Программное обеспечение позволяет сопоставлять импедансную и калиперометрическую оценку тощей массы, определяемую по четырем кожно-жировым складкам. Исследование проводится натощак или не ранее, чем через 2 часа после приема пищи и/или жидкости, в положении стоя босиком на весах и держась обеими руками рукоятки анализатора. Исследование проводится при минимальном количестве одежды на пациенте без металлических и электронных предметов, во избежание искажения данных результатов исследования.

Исследование метабологаммы в условиях покоя проводится методом непрямой калориметрии с помощью стационарного метабологафа с соответствующим программным обеспечением регистрацией концентрации потребляемого O_2 и выдыхаемого CO_2 в комплексе с дилуционным шлемом. В течение суток до начала исследования проводится сбор суточной мочи для последующего определения суточной экскреции мочевины, на основе которого вычислялся остаточный азот по формуле:

$$N = (M \times V) / 35,7$$
 где N – остаточный азот (г/сут), M – суточная мочевина (г/сут), V – объем суточной мочи.

Полученное значение остаточного азота используется для дальнейшего расчета суточных потерь белка.

Исследование выполняется утром, после 7-9 часового сна, в состоянии покоя в помещении с хорошей шумоизоляцией при температуре окружающей среды 21-23°C.

Голова и шея пациента накрываются дилуционным шлемом с широкой манжеткой из герметичного материала, который подключается к входному раструбометабологафа. После этого проводится измерение потребления кислорода и выделения углекислого газа. Регистрируемые параметры стандартизируются по температуре, барометрическому давлению и влажности в соответствии с международным протоколом стандартизации STPD.

Расчет действительных энерготрат покоя проводится с использованием модифицированного уравнения Вейра-Ферранини.

$$E=3,78 \times V_{O_2} + 1,16 \times V_{CO_2} - 2,98 \times N,$$

где E – скорость энерготрат в состоянии относительного покоя (ккал/сут), V_{O_2} – скорость потребления кислорода, л/сутки, V_{CO_2} – скорость продукции углекислого газа, л/сутки, N – скорость экскреции азота мочевины мочи, г/сутки.

Расчетным способом определяется скорость окисления белков (СОБ), жиров (СОЖ) и углеводов (СОУ).

Таким образом, диагностический алгоритм оценки пищевого статуса при гликогеновой болезни включает измерение антропометрических данных пациентов с оценкой параметров Z-скор, определение компонентного состава тела, исследование параметров основного обмена с измерением энерготрат покоя, скорости окисления белков, жиров углеводов, а также биохимических маркеров, включая показатели протеинограммы, липидограммы, глюкозы, микронутриентов и витаминов, измерение гликемического профиля, непрерывное суточное мониторирование глюкозы и др.

4. Нарушения пищевого статуса у пациентов с гликогенозами и их коррекция

4.1 Особенности пищевого статуса у детей с гликогеновой болезнью.

Важными показателями пищевого статуса являются биохимические нарушения (гипогликемия, лактат-ацидоз, выраженная дислипидемия, синдром цитолиза, гиперурикемия, нарушения витаминного статуса и минерального обмена), данные физического развития, показатели композиционного состава тела и параметры основного обмена.

Нарушения липидного статуса у пациентов с гликогеновой болезнью проявляются гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией. Гипертриглицеридемия возникает в результате нарушения глюконеогенеза, что приводит к накоплению предшественников жирных кислот, из которых впоследствии синтезируются триглицериды. Также снижение активности липопротеинлипазы вызывает нарушения физиологического липолиза и снижение клиренса триглицеридов. Кроме того, описанные выше состояния могут

усугубляться хронически низким уровнем инсулина, в норме тормозящего синтез богатых триглицеридами частиц в печени. Повышенный синтез холестерина в сочетании с дефектом выведения липопротеинов и триглицеридов приводят к выраженной гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии у пациентов с I типом ГБ.

Нарушение нутритивного статуса у больных гликогеновой болезнью часто проявляется изменением содержания в организме витаминов. У детей отмечается снижение содержания витамина D, пиридоксина и никотиновой кислоты. Низкий уровень пиридоксина может быть обусловлен как недостаточным содержанием витамина B₆ в рационе, так и дефицитом витамина B₂, коферментные формы которого участвуют в его метаболизме. Вероятной причиной недостаточности никотиновой кислоты могут служить особенности питания пациентов с ГБ, диета которых является преимущественно высокоуглеводной, богатой зерновыми культурами при сравнительно низком количестве белков животного происхождения. При всех типах гликогенозов имеет место значительное повышение уровня витамина E, коррелирующее с высоким уровнем триглицеридов в плазме крови. Снижение концентрации витамина D в крови ниже показателя пороговых значений встречается при всех типах гликогеновой болезни и носит сезонный характер. Уровень витамина D имеет нормальные значения в летний период и выраженную тенденцию к снижению в осенне-зимний и весенний периоды. При анализе зависимости минеральной плотности костной ткани от уровня витамина D отмечается статистически значимое снижение МПКТ при низких концентрациях витамина D. Наибольший процент случаев повышения уровня витамина E (62%) и снижения концентрации витамина D (87%) зарегистрирован при III типе заболевания. У пациентов с I типом гликогеновой болезни наиболее выражен дефицит витамина B₂ (73%) в плазме крови, и как следствие, максимальный процент случаев недостаточности метаболитов B₂ (75%) и B₆ (87%) при экскреции с мочой. Наблюдается статистически значимая обратная связь уровня рибофлавина в плазме крови у детей с гликогеновой болезнью: достоверное снижение уровня рибофлавина с возрастом у пациентов с I и VI-IX типами заболевания. Коррекция витаминного статуса заключается в необходимости обогащения рациона продуктами, богатыми витаминами B₂, B₆, PP, и важность долгосрочного приема витаминно-минеральных комплексов в случаях выявления дефицитарных состояний. Прием витамина D требует назначения терапевтических дозировок и восполнения витаминов, макро- и микроэлементов, участвующих в формировании костного матрикса. Важным критерием восполнения витаминной и микроэлементной недостаточности у пациентов с ГБ является нормализация функции всасывания в кишечнике.

Показатели физического развития у большинства детей с ГБ соответствуют возрастным нормам, однако имеются различия в зависимости от типа. Так, у пациентов с IX типом преобладает дефицит массы тела по сравнению с другими типами ГБ. Ожирение встречается у сравнительно небольшого числа детей с ГБ (10,2%), преимущественно у пациентов с I и III типом. Значительно чаще отмечается задержка роста (у 22% детей), особенно у пациентов с I и IX типом заболевания.

При оценке показателей композиционного состава тела отмечается снижение содержания минеральных веществ у 56%, жидкости - у 30%, белкового компонента - у 25% и мышечной массы - у 32% больных ГБ. У 30% пациентов (все с гликогенозом I типа) отмечается повышение процента жировой ткани.

По результатам основного обмена выявляется высокий показатель углеводного компонента в рационе детей с I типом заболевания. У 69% детей с ГБ наблюдается снижение скорости окисления углеводов. Компенсаторно происходит повышение скорости окисления жиров (у 53,5% детей). Основной причиной уменьшения скорости углеводного обмена в данном случае является снижение уровня и активности инсулина на фоне гипогликемии, что сопровождается интенсификацией жирового обмена через активацию липазы и последующий синтез кетонных тел в митохондриях печеночных клеток для обеспечения энергией клеток мозга, сердца, вследствие нарастающего дефицита глюкозы. В условиях генетически обусловленного дефекта ферментов, регулирующих процессы гликогенолиза, при I типе ГБ и глюконеогенеза, этот путь является единственным возможным компенсаторным механизмом получения энергии при стойкой гипогликемии. При этом нужно отметить, что данные изменения выражены у детей с VI-IX типом, в то время как у детей с I и III типом гликогеновой болезни они проявляются умеренно. Это может быть обусловлено нормогликемией, которая постоянно поддерживается приемом медленно расщепляющихся углеводов, в то время как рацион детей с VI-IX типами гликогенозов содержит недостаточное их количество для осуществления компенсаторных процессов.

В целом, оценка пищевого и метаболического статуса больных с гликогеновой болезнью свидетельствует о нарушении углеводного, липидного, белково-энергетического обмена, недостаточной обеспеченности жирорастворимыми витаминами.

4.2. Принципы диетотерапии у детей с гликогеновой болезнью.

Одним из основных симптомов гликогеновой болезни, приводящей к тяжелому нарушению пищевого статуса, является гипогликемия. В основном она регистрируется в ночные и предутренние часы и только у трети детей отмечается днем.

Коррекция гипогликемических состояний различной степени выраженности заключается в назначении частых дневных и ночных кормлений в зависимости от времени и степени её выраженности. Пациентам назначаются продукты, богатые крахмалом, с низким содержанием галактозы и фруктозы, исключаются продукты с высоким содержанием сахарозы, поскольку эти сахара не преобразуются в глюкозу путём глюконеогенеза и происходит повышение уровня лактата, особенно при первом типе заболевания. Рекомендуется частое дробное питание с одним или двумя ночными кормлениями 7-8 раз в сутки в зависимости от тяжести гипогликемии, выявляемой при проведении ГТТ (выше или ниже 2,0 ммоль/л). Соотношение белков, жиров и углеводов в рационе при этом должно обеспечивать энергетическую потребность и быть в соотношении: 17-20%, 17-25% и 55-66% соответственно. Снижение количества потребляемых жиров компенсируется за счёт увеличения в рационе углеводов (полимеров глюкозы - кукурузного крахмала, более медленно поступающих в кровоток из желудочно-кишечного тракта, в дневное время можно подслащивать пищу глюкозой). Кормление сырым крахмалом даёт хорошие результаты, начиная с 6-8-месячного возраста. В связи с тем, что кукурузный крахмал медленнее переваривается, удовлетворительный уровень гликемии сохраняется более длительное время, в течение в среднем 4,25 часа (диапазон 2,5-6,0 часов). Крахмал размешивают в детской смеси (безлактозной). У более старших детей для увеличения вкусовой привлекательности крахмал может быть смешан с различными напитками. Для детей раннего возраста целевая доза кукурузного крахмала составляет порядка 1,6 г/кг (каждые 3-4 ч, включая ночной прием), а для пациентов дошкольного и школьного возраста она возрастает до 1,7-2,5 г/кг (каждые 4-6 ч). Оптимальным уровнем гликемии на фоне диетотерапии кукурузным крахмалом считаются показатели более 70 мг/дл (4 ммоль/л). Энергетическая ценность получаемого крахмала составляет 30% от суточной калорийности рациона питания. На основании результатов непрерывного мониторинга глюкозы было рекомендовано снижение дозировки крахмала в дневное время, в ряде случаев до 1 г/кг массы тела, увеличение частоты кормлений до 2-3 в ночные часы. Прием кукурузного крахмала был назначен строго между приемами пищи с целью предупреждения снижения аппетита и ограничения потребления продуктов, что в свою очередь могло являться косвенной причиной недостатка питательных веществ. Особенностью диетической коррекции выявленных нарушений липидного обмена у больных гликогенозом является диетотерапия, заключающаяся в снижении доли животного жира, исключении из рациона питания среднецепочечных триглицеридов. Квота жиров при I типе заболевания составляет 17% и 25% при III, VI-IX типах

соответственно. Холестерин в рационе не должен превышать 300 мг/сут. Калорийность жиров равно делится между МНЖК, ПНЖК и НЖК.

Содержание углеводов составляет 66% при I типе ГБ, 55% - при III, VI-IX типах.

На основании выявленных изменений, разработан ежедневный модифицированный рацион питания с включением растительных (льняное, кедровое, оливковое) и животных (сливочное) масел с целью обогащения рациона жирорастворимыми витаминами А и Е, со сниженным содержанием белков до 12,5% и 17,5% от суточной калорийности рациона при I и III, VI-IX типах соответственно. Процентное соотношение жиров и углеводов в зависимости от типа ГБ составляет в нем 17,5%/70% для I типа ГБ, 27,5%/55% для III типа заболевания, 30%/52,5% для VI-IX типов. Энергетическая ценность рациона соответствует нормам физиологической потребности. Пациенты должны получать рекомендованный модифицированный рацион питания в течение 6-12 месяцев. Всем больным рекомендуется прием витаминно-минерального комплекса без содержания сахарозы и лактозы, обеспечивающий дополнительное поступление витаминов А, α -токоферола, D3, С, В1, В2, В6, В12, фолиевой кислоты, никотинамида курсами в течение 1-3 мес. Витамин D рекомендуется к приему в водорастворимой форме всем пациентам в период с сентября по май в дозировке 1000-2000 МЕ в зависимости от степени выраженности дефицитарного состояния. С целью нормализации минерального состава костной ткани и кальциево-фосфорного обмена всем пациентам назначается комплексный препарат с содержанием кальция в возрастной дозировке курсами 3-6 месяцев. На основании результатов непрерывного мониторинга глюкозы рекомендуется снижение дозировки крахмала в ряде случаев до 1 г/кг массы тела, увеличение частоты кормлений до 2-3 в ночные часы. Прием кукурузного крахмала рекомендован к назначению между приемами пищи с целью предупреждения снижения аппетита и ограничения потребления продуктов, что в свою очередь является косвенной причиной недостатка питательных веществ.

Модифицированный рацион питания при гликогеновой болезни был апробирован в отделении педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии Клиники "ФИЦ питания и биотехнологии". Его применение сопровождалось положительной динамикой массо-ростовых показателей, повышение уровня энерготрат покоя при оценке параметром непрямой калориметрии.

5. Критерии оценки качества медицинской помощи, оказанной пациенту с гликогеновой болезнью:

Индикаторами эффективности лечения являются уменьшение размеров печени, нормализация уровня трансаминаз, уменьшение выраженности или полное отсутствие гипогликемических состояний, лактат-ацидоза, улучшение уровня качества жизни.

6. Порядок обновления клинических рекомендаций

Пересмотр рекомендаций будет осуществлен через 3 года с момента его опубликования при наличии новых данных по диагностике и лечению гликогеновой болезни с достаточным уровнем доказательности.

Заключение

Применение специализированного модифицированного рациона питания, модифицированного по макро- и микронутриентному составу в зависимости от типа заболевания, снижение концентрации кукурузного крахмала в дневные часы и увеличение числа ночных кормлений являются современными принципами диетотерапии гликогеновой болезни и приводят к улучшению показателей пищевого статуса, положительной динамике физического развития, улучшению качества жизни, снижению инвалидизации данной группы пациентов.

Список литературы:

1. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. М.: Медицина, 2012; 704 с.
2. Гликогеновая болезнь у детей. Под ред. Баранова А.А. и др. Учебное пособие. Москва, 2012; 128с.
3. Готье С.В., Цирульникова О.М., Мнацаканян Д.С., Ильинский И.М., Можейко Н.П. Трансплантация печени у детей с болезнями накопления гликогена: оценка риска и необходимость ее проведения. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2013; 15(1): 67-74.
4. Древаль А.В., Древаль О.А., Старостина Е.Г. Непрерывное мониторирование гликемии в клинической практике и новые методы анализа его результатов. Проблемы эндокринологии. 2013; 4: 41-49.
5. Зубович А.И., Строкова Т.В., Багаева М.Э., Сурков А.Г., Павловская Е.В., Прохорова И.В., Сокольников А.А. Оценка витаминной обеспеченности у детей с гликогеновой болезнью. Teramedica. Всероссийский междисциплинарный медицинский журнал, 2015; №3:45-49.
6. Измайлова Т.Д., Сурков А.Н. Митохондриальная дисфункция у детей с печеночными формами гликогеновой болезни. Вестник Российской академии медицинских наук. 2014;69(7-8):78-84.
7. Кондрахина И.И., Сурков А.Н., Намазова-Баранова Л.С., Батырова А.С., Сновская М.А., Кожевникова О.В., Потапов А.С. Опыт использования системы непрерывного мониторинга содержания глюкозы у детей с гликогеновой болезнью. Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60(1): С. 4-11.
8. Мазурова Н.В., Сурков А.Н. Особенности отношения к процессу лечения детей с печеночной формой гликогеновой болезни и их родителей. Вопросы диагностики в педиатрии. 2012; 4(1): 47-52.
9. Союз педиатров России. Клинические рекомендации: Гликогеновая болезнь у детей. 2016г. ID: КР371

10. Строкова Т.В., Мачулан И.В., Кутьрева Е.Н., Ворожко И.В., Каганов Б.С., Дворяковская Г.М. Клинико-лабораторные проявления гликогеновой болезни I типа у детей раннего возраста. Докторыюру – 2013. №9 (87): 76-81.
11. Строкова Т.В., Прохорова И.В., Сурков А.Г., Багаева М.Э. Павловская Е.В., Таран Н.Н., Зубович А.И. Непрерывное мониторирование гликемии у пациентов с гликогенозами. Альманах клинической медицины, 2017г. 45(1): 23-32.
12. Albash B., Imtiaz F., Al-Zaidan H., Al-Manea H., Banemai M., Allam R., Al-Suheel A., Al-Owain M. Novel PHKG2 mutation causing GSD IX with prominent liver disease: report of three cases and review of literature. Eur. J. Pediatr. 2014; 173(5): 647-653.
13. Allegrini D., Penco S., Peca A., Autelitano A., Montesano G., Paci S., Montanari C., Maver A., Peterlin B., Damante G., Rossetti L. Cataract and optic disk drusen in a patient with glycogenosis and di George syndrome: clinical and molecular report. BMC Ophthalmol. 2017; 17(1): 107.
14. Alzoghaibi M.A. Concepts of oxidative stress and antioxidant defense in Crohn's disease. World J. Gastroenterol. 2013; 19(39): 6540-6547.
15. Austin S.L., El-Gharbawy A.H., Kasturi V.G., James A., Kishnani P.S. Menorrhagia in patients with type I glycogen storage disease. ObstetGynecol 2013;122:1246–1254.
16. Baertling F., Mayatepek E., Gerner P., Baba H.A., Franzel J., Schlune A., Meissner T. Liver cirrhosis in glycogen storage disease Ib. Mol. Genet. Metab. 2013; 108(3): 198-200.
17. Baheti A.D., Yeh M.M., O'Malley R., Lalwani N. Malignant Transformation of Hepatic Adenoma in Glycogen Storage Disease Type-1a: Report of an Exceptional Case Diagnosed on Surveillance Imaging. J. Clin. Imaging Sci. 2015; 5(3): 47.
18. Bali D.S., Goldstein J.L., Fredrickson K., Rehder C., Boney A., Austin S., Weinstein D.A., Lutz R., Boneh A., Kishnani P.S. Variability of disease spectrum in children with liver phosphorylase kinase deficiency caused by mutations in the PHKG2 gene. Mol. Genet. Metab. 2014; 111(3): 309-313.
19. Beegle R.D., Brown L.M., Weinstein D.A. Regression of hepatocellular adenomas with strict dietary therapy in patients with glycogen storage disease type I. JIMD Rep. 2015; 18: 23-32.
20. Beyzaei Z. and Geramizadeh B. Molecular diagnosis of glycogen storage disease type I: a review. EXCLI J. 2019; 18: 30–46.

21. Brambilla A., Mannarino S., Pretese R., Gasperini S., Galimberti C., Parini R. Improvement of Cardiomyopathy After High-Fat Diet in Two Siblings with Glycogen Storage Disease Type III. *JIMD Rep.* 2014; 17: 91-95.
22. Burda P., Hochuli M. Hepatic glycogen storage disorders: what have we learned in recent years? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2015; 18(4): 415-421.
23. Cao L., Quan X.B., Zeng W.J., Yang X.O., Wang M.J. Mechanism of Hepatocyte Apoptosis. *J. Cell Death.* 2016; 9(1): 19-29.
24. Choi R., Park H.D., Kang B., Choi S.Y., Ki C.S., Lee S.Y., Kim J.W., Song J., Choe Y.H. PHKA2 mutation spectrum in Korean patients with glycogen storage disease type IX: prevalence of deletion mutations. *BMC Med. Genet.* 2016; 17: 33.
25. Chou J.Y., Jun H.S., Mansfield B.C. Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase/glucose-6-phosphate transporter complexes. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2015; 38(3): 511-519.
26. Colonetti K., Bento dos Santos B. et al. Hepatic glycogen storage diseases are associated to microbial dysbiosis. *PLoS One.* 2019; 14(4): e0214582.
27. Damska M., Labrador E.B., Kuo C.L., Weinstein D.A. Prevention of complications in glycogen storage disease type Ia with optimization of metabolic control. *Pediatr. Diabetes.* 2017; 18(5): 327-331.
28. Derks T.G., Smit G.P. Dietary management in glycogen storage disease type III: what is the evidence? *J. Inherit. Metab. Dis.* 2015; 38(3): 545-550.
29. Derks T.G., Martens D.H., Sentner C.P., van Rijn M., de Boer F., Smit G.P., van Spronsen F.J. Dietary treatment of glycogen storage disease type Ia: uncooked cornstarch and/or continuous nocturnal gastric drip-feeding? *Mol. Genet. Metab.* 2013; 109(1): 1-2.
30. Derks T.G., van Rijn M. Lipids in hepatic glycogen storage diseases: pathophysiology, monitoring of dietary management and future directions. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2015; 38(3): 537-543.
31. El-Gharbawy AH, Arnold GL, Perrott-Taylor N, Hughley T, Long K, Vockley J, Kishnani PS. Optimizing metabolic control of glycogen storage disease type 3 (Gsd3): potential role for medium chain triglycerides (Mct) *Mol Genet Metab.* 2014;111:284–285.
32. El-Karakasy H., El-Raziky M.S., Anwar G., Mogahed E. The effect of tailoring of cornstarch intake on stature in children with glycogen storage disease type III. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2015; 28(1-2): 195-200.

33. Eminoğlu F.T., Tümer L., Okur I., Ezgü F.S., Hasanoğlu A. Clinical properties and disease prognosis in cases of glycogen-storage disease type 1a and type 1b. *Turk. Arch. Ped.* 2013; 48: 117-122.
34. Farah B.L., Sinha R.A., Wu Y., Singh B.K., Lim A., Hirayama M., Landau D.J., Bay B.H., Koeberl D.D., Yen P.M. Hepatic mitochondrial dysfunction is a feature of Glycogen Storage Disease Type Ia (GSDIa). *Sci. Rep.* 2017; 7: 44408.
35. Hodax J.K., Uysal S., Quintos J.B., Phornphutkul C. Glycogen storage disease type IX and growth hormone deficiency presenting as severe ketotic hypoglycemia. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2017; 30(2): 247-251.
36. Jawahar A., Gonzalez B., Balasubramanian N., Adams W., Goldberg A. Comparison of correlations between lipid profile and different computed tomography fatty liver criteria in the setting of incidentally noted fatty liver on computed tomography examinations. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 29(12): 1389-1396.
37. Johnson A.O., Goldstein J.L., Bali D. Glycogen storage disease type IX: novel PHKA2 missense mutation and cirrhosis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012; 55(1): 90-92.
38. Jun H.S., Weinstein D.A., Lee Y.M., Mansfield B.C., Chou J.Y. Molecular mechanisms of neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type Ib. *Blood.* 2014; 123(18): 2843-2853.
39. Kakkar A., Sharma M.C., Nambirajan A., Sarkar C., Suri V., Gulati S. Glycogen Storage Disorder due to Glycogen Branching Enzyme (GBE) Deficiency: A Diagnostic Dilemma. *Ultrastruct. Pathol.* 2015; 39(4): 293-297.
40. Kanungo Sh., Wells K., Tribett T., El-Gharbawy A. Glycogen metabolism and glycogen storage disorders. *Ann Transl Med.* 2018 Dec; 6(24): 474.
41. Kasapkara Ç.S., CinasalDemir G., Hasanoğlu A., Tümer L. Continuous glucose monitoring in children with glycogen storage disease type I. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2014; 68(1): 101-105.
42. Kim S.Y., Chen L.Y., Yiu W.H., Weinstein D.A., Chou J.Y. Neutrophilia and elevated serum cytokines are implicated in glycogen storage disease type Ia. *FEBS Lett.* 2007; 581(20): 3833-3838.
43. Kishnani P.S., Austin S.L., Abdenur J.E., Arn P., Bali D.S., Boney A., Chung W.K., Dagli A.I., Dale D., Koeberl D., Somers M.J., Wechsler S.B., Weinstein D.A., Wolfsdorf J.I., Watson M.S. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2014; 16(11): e1.

44. Ko J.S., Moon J.S., Seo J.K., Yang H.R., Chang J.Y., Park S.S. A mutation analysis of the AGL gene in Korean patients with glycogen storage disease type III. *J. Hum. Genet.* 2014; 59(1): 42-45.
45. Lawrence N.T., Chengsupanimit T., Brown L.M., Derks T.G., Smit G.P., Weinstein D.A. Inflammatory Bowel Disease in Glycogen Storage Disease Type Ia. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017; 64(2): e52-e54.
46. Litwack G, Litwack G. Glycogen and Glycogenolysis. *Human Biochemistry.* Academic Press, 2018:161-81.
47. Lu C., Qiu Z., Sun M., Wang W., Wei M., Zhang X. Spectrum of AGL mutations in Chinese patients with glycogen storage disease type III: identification of 31 novel mutations. *J. Hum. Genet.* 2016; 61(7): 641-645.
48. Melis D., Pivonello R., Cozzolino M., Della Casa R., Balivo F., Del Puente A., Dionisi-Vici C., Cotugno G., Zuppaldi C., Rigoldi M., Parini R., Colao A., Andria G., Parenti G.
49. Michon C.C., Gargiulo M., Hahn-Barma V., Petit F., Nadaj-Pakleza A., Herson A., Eymard B., Labrune P., Laforet P. Cognitive profile of patients with glycogen storage disease type III: a clinical description of seven cases. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2015; 38(3): 573-580.
50. Mili A., Ben Charfeddine I., Mamaï O., Abdelhak S., Adala L., Amara A., Pagliarani S., Lucchiarri S., Ayadi A., Tebib N., Harbi A., Bouguila J., H'Mida D., Saad A., Limem K., Comi G.P., Gribaa M. Molecular and biochemical characterization of Tunisian patients with glycogen storage disease type III. *J. Hum. Genet.* 2012; 57(3): 170-175.
51. Okubo M., Ucar S.K., Podskarbi T., Murase T., Shin Y.S., Coker M. Molecular and clinical delineation of 12 patients with glycogen storage disease type III in Western Turkey. *Clin. Chim. Acta.* 2015; 439: 162-167.
52. Oterdoom L.H., Verweij K.E., Biermann K., Langeveld M., van Buuren H.R. Hepatocellular Adenomas and Carcinoma in Asymptomatic, Non-Cirrhotic Type III Glycogen Storage Disease. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2015; 24(4): 515-518.
53. Ovchinsky N., Moreira R.K., Lefkowitz J.H., Lavine J.E. Liver biopsy in modern clinical practice: a pediatric point-of-view. *Adv. Anat. Pathol.* 2012; 19(4): 250-262.
54. Peeks F., Steunenberg T.A., de Boer F., Rubio-Gozalbo M.E., Williams M., Burghard R., Rajas F., Oosterveer M.H., Weinstein D.A., Derks T.G. Clinical and

- biochemical heterogeneity between patients with glycogen storage disease type IA: the added value of CUSUM for metabolic control. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2017; 40: 695-702.
55. Richard E., Blouin J.M., Harambat J., Llanas B., Bouchet S., Acquaviva C., de la Faille R. Late diagnosis of primary hyperoxaluria type III. *Ann. Clin. Biochem.* 2017; 54(3): 406-411.
56. Rodríguez-Jiménez C., Santos-Simarro F., Campos-Barros Á., Camarena C., Lledín D., Vallespín E., Del Pozo Á., Mena R., Lapunzina P., Rodríguez-Nóvoa S. A new variant in PHKA2 is associated with glycogen storage disease type IXa. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2017; 10: 52-55.
57. Roscher A., Patel J., Hewson S., Nagy L., Feigenbaum A., Kronick J., Raiman J., Schulze A., Siriwardena K., Mercimek-Mahmutoglu S. The natural history of glycogen storage disease types VI and IX: Long-term outcome from the largest metabolic center in Canada. *Mol. Genet. Metab.* 2014; 113(3): 171-176.
58. Ross K.M., Brown L.M., Corrado M.M., Chengsupanimit T., Curry L.M., Ferrecchia I.A., Porrás L.Y., Mathew J.T., Weinstein D.A. Safety and Efficacy of Chronic Extended Release Cornstarch Therapy for Glycogen Storage Disease Type I. *JIMD Rep.* 2016; 26: 85-90.
59. Rousseau-Nepton I., Huot C., Laforte D., Mok E., Fenyves D., Constantin E., Mitchell J. Sleep and quality of life of patients with glycogen storage disease on standard and modified uncooked cornstarch. *Mol. Genet. Metab.* 2018; 123(3): 326-330.
60. Santos B.L., Souza C.F., Schuler-Faccini L., Refosco L., Epifanio M., Nalin T., Vieira S.M., Schwartz I.V. Glycogen storage disease type I: clinical and laboratory profile. *J. Pediatr. (Rio J).* 2014; 90(6): 572-579.
61. Sentner C.P., Hoogeveen I.J., Weinstein D.A., Santer R., Murphy E., McKiernan P.J., Steuerwald U., Beauchamp N.J., Taybert J., Laforêt P., Petit F.M., Hubert A., Labrune P., Smit G.P., Derks T.G. Glycogen storage disease type III: diagnosis, genotype, management, clinical course and outcome. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2016; 39(5): 697-704.
62. Sever S., Weinstein D.A., Wolfsdorf J.I., Gedik R., Schaefer E.J. Glycogen storage disease type Ia: linkage of glucose, glycogen, lactic acid, triglyceride, and uric acid metabolism. *J. Clin. Lipidol.* 2012; 6(6): 596-600.
63. Shah K.K., O'Dell S.D. Effect of dietary interventions in the maintenance of normoglycaemia in glycogen storage disease type 1a: a systematic review and meta-analysis. *J. Hum. Nutr. Diet.* 2013; 26(4): 329-339.

64. Sun B., Brooks E.D., Koeberl D.D. Preclinical Development of New Therapy for Glycogen Storage Diseases. *Curr. Gene Ther.* 2015; 15(4): 338-347.
65. Volz M.S., Nassir M., Treese C., von Winterfeld M., Plöckinger U., Epple H.J., Siegmund B. Inflammatory bowel disease (IBD)-like disease in a case of a 33-year old man with glycogenosis 1b. *BMC Gastroenterol.* 2015; 15: 45.
66. Walterfang M., Bonnot O., Mocellin R., Velakoulis D. The neuropsychiatry of inborn errors of metabolism. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2013; 36: 687-702.
67. Wong, E.M. Hypogonadotropic Hypogonadism in Males with Glycogen Storage Disease Type 1 / E.M. Wong, A. Lehman, P. Acott, J. Gillis, D.L. Metzger, S. Sirrs // *JIMD Rep.* – 2017. – Vol. 36. – P. 79-84.
68. Zhang J., Yuan Y., Ma M., Liu Y., Zhang W., Yao F., Qiu Z. Clinical and genetic characteristics of 17 Chinese patients with glycogen storage disease type IXa. *Gene.* 2017; 627: 149-156.

Приложение 1.

Химический состав и энергетическая ценность примерного дня модифицированной диеты для больных с печеночными формами ГБ.

Наименование блюда	Выход, г	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г
1 ЗАВТРАК				
3. Каша гречневая вязкая со сливочным маслом	205	6,34	5,28	28,62
2. Чай	150	-	-	-
1. Омлет белковый паровой	70	5,88	0,98	1,68
2 ЗАВТРАК				
1. Каша пшеничная на воде с тыквой без сахара, с маслом	100/5	2,64	4,33	14,47
2. Йогурт	100	4,5	3,4	6,2
ОБЕД				
1. Борщ вегетарианский со сметаной	250/5	2	3,4	10,5
2. Запеканка картофельная с отварным протертым мясом	130	12,7	7,5	12,4
3. Кисель без сахара	180	0,2	-	12,5
ПОЛДНИК				
1. Кисель без сахара	150	0,17	-	10,4
2. Яблоко печеное без сахара	130	0,65	0,65	15,9
УЖИН				
1. Тефтели мясные паровые	60/3	9,7	4,3	4,1
2. Вермишель отварная без масла	150	5,1	2,6	34
3. Горошек зеленый с растительным маслом	50/5	1,6	5,29	3,2
4. Чай	150	-	-	-
НА НОЧЬ				
1. Каша кукурузная молочная, без сахара	200	5,3	3,6	25,7
3. Кефир	150	4,5	1,5	6
ИТОГО:		61,28	42,83	185,67
% потерь при тепловой обработке		-6%	-12%	9%
БУФЕТНАЯ ПРОДУКЦИЯ				
Хлеб ржаной		50	3,3	0,6
Хлеб пшеничный		50	3,9	1,5
Крахмал кукурузный		100	1	0,6
ВСЕГО:		65,8	40,4	298,1