

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Гимаев И.А.^{1,2}, Бондарь В.А.^{1,2}, Лушникова Е.Ю.^{1,2}, Борисов И.В.³,
Канарский М.М.³, Некрасова Ю.Ю.^{3,4}

ГЛИКОГЕНОВАЯ БОЛЕЗНЬ 1b ТИПА: МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ НАСТОРОЖЕННОСТЬ

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет)», Москва, Российская Федерация

Орфанные наследственные патологии представляют собой актуальную проблему медицины. Особое место занимают метаболические заболевания, к которым в настоящее время относят около 500 нозологических форм, в частности гликогеновые болезни. Гликогеновая болезнь 1b типа (ГБ1b) занимает среди них особую нишу. Помимо метаболических нарушений, пациенты с данным заболеванием имеют выраженную нейтропению, которая приводит к частым рецидивирующим инфекционным заболеваниям, таким как стоматиты, пародонтиты, фурункулёз, отиты, колиты, гингивиты. Кроме того, недавние исследования показывают наличие лимфоцитарной дисрегуляции у пациентов с ГБ1b — нарушение функции T-регуляторных лимфоцитов, что приводит к повышенному риску развития аутоиммунных заболеваний, таких как аутоиммунный тиреоидит, миастения гравис, болезнь Крона, ANA-ассоциированный васкулит. Вдобавок к этому, в литературе есть данные об ассоциации ГБ1b и ряда онкологических патологий, таких как костная гигантоклеточная опухоль, острый миелоидный лейкоз. Учитывая столь обширное многообразие клинических проявлений, знание патогенеза и возможных неметаболических проявлений необходимо для своевременной диагностики и терапии.

Ключевые слова: гликогеновая болезнь 1b типа; орфанные заболевания; нейтрофилы; G-КСФ; Treg.

Для цитирования: Гимаев И.А., Бондарь В.А., Лушникова Е.Ю., Борисов И.В., Канарский М.М., Некрасова Ю.Ю. Гликогеновая болезнь 1b типа: медико-социальная настороженность. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2020; 23(1): 57–62. DOI: <https://doi.org/10.17816/MSER34225>

Для корреспонденции: Гимаев Илья Альбертович, ординатор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва» Минздрава России, ассистент кафедры биохимии и молекулярной биологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия. E-mail: LI143427@mail.ru

Gimaev I.A.^{1,2}, Bondar V.A.^{1,2}, Lushnikova E.Y.^{1,2}, Borisov I.V.³, Kanarskii M.M.³, Nekrasova Y.Y.^{3,4}

GLYCOGEN-STORAGE DISEASE TYPE 1: MEDICAL AND SOCIAL ALERTNESS

¹ Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russian Federation

² Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

³ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russian Federation

⁴ Moscow Aviation Institute (National Research University), Moscow, Russian Federation

Orphan hereditary pathologies are an urgent medical problem. Metabolic diseases have a special place among them. Currently they include about 500 nosological forms, in particular glycogen diseases. Type 1b glycogen disease (GB1b) occupies a special place. In addition to metabolic disorders, patients with this disease have severe neutropenia, which leads to frequent recurrent infectious diseases, such as stomatitis, periodontitis, furunculosis, otitis, colitis, gingivitis. In addition, recent studies showed the presence of lymphocytic dysregulation in patients with GB1b which is associated with T-regulatory lymphocytes dysfunction. It leads to an increased risk of developing autoimmune diseases, such as autoimmune thyroiditis, myasthenia gravis, Crohn's disease, ANA-associated vasculitis. In addition, there is evidence about the association of GB1b and oncological pathologies, such as giant bone cell tumor, acute myeloid leukemia. According to such a wide variety of clinical manifestations, knowledge of the pathogenesis and possible non-metabolic manifestations is necessary for proper diagnostics and therapy.

Key words: glycogen disease type 1b, orphan pathologies, neutrophils, G-CSF, Treg.

For citation: Gimaev IA, Bondar VA, Lushnikova EY, Borisov IV, Kanarskii MM, Nekrasova YY. Glycogen-storage disease type 1: medical and social alertnes. *Medical and Social Expert Evaluation and Rehabilitation*. 2020; 23(1): 57–62. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.17816/MSER34225>

For correspondence: Ilia A. Gimaev, immunologic resident, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, assistant of Biochemistry and Molecular Biology Department of Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia. E-mail: LI143427@mail.ru

Received 28.05.2020
Accepted 12.06.2020

Введение

Важными проблемами педиатрии на сегодняшний день считаются диагностика и лечение наследственных орфанных болезней, к которым относят около 500 нозологических форм, в частности гликогеновую болезнь. По различным оценкам, уровень общей заболеваемости гликогенозами составляет 1 случай на 20 000–43 000 живых новорождённых детей [1]. Гликогенозы классифицируются по дефекту того или иного фермента, участвующего в процессе гликогенолиза, соответственно, имеют схожую клиническую картину. Типы гликогеновых болезней представлены в табл.

Гликогеновая болезнь 1b типа (ГБ1b) представляет собой наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с нарушением метаболизма глюкозы и развитием гипогликемии, что приводит к различным метаболическим нарушениям, таким как гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, требует постоянного контроля питания и трансплантации печени [1, 2]. Патологические нарушения значительно снижают качество жизни, приводят к инвалидности; дети с ГБ1b зачастую нуждаются в медико-социальной помощи. В отличие от других типов гликогеновых болезней, ГБ1b имеет ряд необычных неметаболических проявлений, что связано с особенностью этиопатогенеза. К данному заболеванию приводит мутация гена *SLC37A4*, который кодирует повсеместно экспрессируемый переносчик глюкозо-6-фосфат (glucose-6-phosphate, G6PT), входящий в состав мембраны эндоплазматического ретикула клетки организма [3]. G6PT транслонируется в просвет эндоплазматического ретикула, где гидролизуется до глюкозы и фосфата [2, 3].

Таблица

Классификация гликогеновой болезни по Cori G.T., 1954

Дефектный фермент	Тип гликогеновой болезни
Глюкозо-6-фосфатаза	1-й тип (болезнь Гирке)
Альфа-1,4-глюкозидаза	2-й тип (болезнь Помпе)
Амило-1,6-глюкозидаза	3-й тип (болезнь Кори)
D-1,4-альфа-глюкозилтрансфераза	4-й тип (болезнь Андерсен)
Гликогенфосфорилаза миоцитов	5-й тип (болезнь Мак-Ардля)
Гликогенфосфорилаза гепатоцитов	6-й тип (болезнь Гирса)
Фосфоглюкомутаза	7-й тип (болезнь Томпсона)
Фосфофруктомутаза	8-й тип (болезнь Таруи)
Киназа фосфорилазы в гепатоцитах	9-й тип (болезнь Хага)

Учитывая повсеместную экспрессию G6PT, ГБ1b характеризуется разнообразными клиническими проявлениями — не только метаболическими, но иммунными и онкологическими заболеваниями, которые зачастую приводят к значительному снижению качества жизни и инвалидности детей при неправильном или несвоевременном лечении.

Цель обзора — изучение особенностей патогенеза ГБ1b, многообразия нетипичных для других форм гликогенозов клинических проявлений, а также краткий обзор подходов к их лечению.

В данной работе нами был проведен анализ современных публикаций мировой литературы, посвящённых ГБ1b, среди которых были оригинальные исследования, монографии, литературные обзоры и описания клинических случаев отечественных и зарубежных авторов.

Гликогеновая болезнь 1b: клинические проявления, лечение

По данным проанализированной литературы, нарушения фагоцитарного звена иммунитета является самым частым признаком ГБ1b. У 263 из 267 (98%) пациентов с ГБ1b, описанных в литературе, отмечалась нейтропения, сопровождаемая разнообразными инфекционными эпизодами, пациенты нуждались в постоянной терапии гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) [2–18]. Патогенез данного нарушения при ГБ1b на сегодняшний день достаточно хорошо объяснён. Нейтрофильная дисфункция включает в себя нарушение хемотаксиса, эндотелиальную адгезию, фагоцитоз и респираторный взрыв [2, 3, 9–11]. Неспособность утилизировать глюкозу приводит к повышенной экспрессии фактора, индуцируемого гипоксией 1 α (hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1 α), активации пути HIF-1 α /PPAR- γ , росту свободных радикалов кислорода в цитоплазме, повреждению клеточной мембраны и мембраны митохондрий, дисфункции и апоптозу нейтрофилов [8–11, 19]. На сегодняшний день установлено, что пожизненная регулярная терапия Г-КСФ показана пациентам с ГБ1b и ведёт к нормализации уровня нейтрофилов и уменьшению количества инфекционных эпизодов [11]. Важно отметить, что трансплантация печени у данных пациентов приводит к коррекции метаболических нарушений, но часто не излечивает нейтрофильную дисфункцию: лишь у 4 (25%) из 16 пациентов после трансплантации печени, по данным мировой литературы, была достигнута миелоидная коррекция [11, 12]. Стоит отметить, что в мировой литературе описаны 6 случаев трансплантации костного мозга при ГБ1b: у 4 пациентов (66%) была достигнута миелоидная коррекция, 2 пациента скончались [11, 14, 15].

Помимо пациентов с нейтрофильной дисфункцией, в литературе описаны 3 пациента с ГБ1b и гигантоклеточной опухолью нижней челюсти [20–22]. При этом учёные утверждают, что данное осложнение является не частью патогенеза ГБ1b, но осложнением длительной терапии Г-КСФ [20, 22]. Г-КСФ активирует экстрацеллюлярные рецепторы *c-fms*, что приводит к дифференцировке клеток-предшественников миелопоэза в остеокласты, пролиферация которых приводит к формированию гигантоклеточной костной опухоли [22]. Описаны 3 клинических случая ассоциации ГБ1b и острого миелоидного лейкоза, что также, предположительно, связано с длительной терапией Г-КСФ, однако патогенез данного явления изучен недостаточно [7, 23].

Лимфоцитарные дисрегуляции изучены гораздо меньше при ГБ1b [17, 18]. Описаны ассоциации аутоиммунных нарушений и ГБ1b типа: в работе В. Dieckgraefe и соавт. около 28% из 36 пациентов с ГБ1b имели кроноподобный колит [4, 18], 4 из 7 пациентов в работе D. Melis и соавт. [24] имели аутоиммунный тиреоидит, эти же учёные описали клинический случай пациента с миастенией гравис [25].

При исследовании функциональной активности лимфоцитов у пациентов с ГБ1b было обнаружено снижение количества Т-регуляторных клеток (regulatory T cells, Treg) и уменьшение экспрессии протеинов FoxP3 (forkhead box P3), CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) и CD25 (cluster of differentiation 25) [25]. Предположительным объяснением данного явления можно считать нарушение функции и снижение количества высокогликолитической популяции Treg со сплайсинг-вариантом FoxP3-E2, индуктором экспрессии которого является изофермент гликолитического цикла енолаза-1 [26]. Патогенез ГБ1b схематично представлен на рис.

Таким образом, можно утверждать, что ГБ1b можно отнести к первичным иммунодефицитам с нарушениями числа и функции фагоцитов. Все

пациенты должны получать регулярную терапию Г-КСФ, которая оправдала свою эффективность в коррекции нейтропении у пациентов с ГБ1b. При этом, судя по данным мировой литературы, относиться к данной терапии следует с осторожностью, поскольку повышается риск развития онкопатологий. Наличие онкологических осложнений при ГБ1b также остается дискуссионным, поскольку они могут быть осложнением терапии Г-КСФ. Есть данные, что воздействие розиглитазона *in vitro* на нейтрофилы здоровых людей приводило к снижению хемотаксиса и активности респираторного взрыва, в то время как влияние антагониста PPAR- γ GW9662 — к физиологической норме [9]. Учитывая это, можно говорить о разработке новых подходов к коррекции нейтрофильной дисфункции у пациентов с ГБ1b, что, возможно, позволит нивелировать побочные эффекты Г-КСФ-терапии. Важно также отметить, что трансплантация печени зачастую не приводит к коррекции миелоидных нарушений. Помимо этого, ГБ1b ассоциирована с рядом аутоиммунных нарушений, предположительно, из-за дефекта Treg. Этот вопрос на сегодняшний день изучен недостаточно, однако важно помнить о возможных аутоиммунных проявлениях ГБ1b.

Заключение

Таким образом, ГБ1b является тяжёлым заболеванием с разнообразными клиническими проявлениями, которое требует также медико-социальной помощи. Данные, представленные в обзоре, помогут в работе клиницистам и работникам медико-социальной экспертизы, что может значительно улучшить качество жизни пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.



Рис. Современные представления о патогенезе метаболических и неметаболических нарушений при ГБ1b

Участие авторов. Гимаев И.А. — разработка концепции статьи, поиск и изучение материалов для обзора, анализ полученных данных; Бондарь В.А. и Лушникова Е.Ю. — обработка материала, подготовка рукописи статьи; Борисов И.В., Канарский М.М., Некрасова Ю.Ю. — редактирование текста статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Özen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol.* 2007;13(18):2541–2553. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i18.2541>.
2. Chou JY, Jun HS, Mansfield BC. Glycogen storage disease type I and G6Pase-b deficiency: etiology and therapy. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(12):676–688. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.189>.
3. Chou JY, Jun HS, Mansfield BC. Neutropenia in type Ib glycogen storage disease. *Curr Opin Hematol.* 2010;17(1):36–42. <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e328331df85>.
4. Dieckgraefe B, Korzenik J, Husain A, Dieruf L. Association of glycogen storage disease Ib and Crohn disease: results of a North American survey. *Eur J Pediatr.* 2002;161(Suppl 1):S88–S92. <https://doi.org/10.1007/s00431-002-1011-z>.
5. Melis D, Parenti G, Della Casa R, et al. Crohn's-like ileocolitis in patients affected by glycogen storage disease Ib: two years' follow-up of patients with a wide spectrum of gastrointestinal signs. *Acta Paediatr.* 2003;92(12):1415–1421. <https://doi.org/10.1080/08035250310007033>.
6. Visser G, Rake JP, Fernandes J, et al. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: results of the European Study on Glycogen Storage Disease type I. *J Pediatr.* 2000;137(2):187–191. <https://doi.org/10.1067/mpd.2000.105232>.
7. Li AM, Thyagu S, Maze D, et al. Prolonged granulocyte colony stimulating factor use in glycogen storage disease type Ib associated with acute myeloid leukemia and with shortened telomere length. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;35(1):45–51. <https://doi.org/10.1080/08880018.2018.1440675>.
8. Goldstein JD, Pérol L, Zaragoza B, et al. Role of cytokines in thymus-versus peripherally derived-regulatory T cell differentiation and function. *Front Immunol.* 2013;4:155. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00155>.
9. Jun HS, Weinstein DA, Lee YM, et al. Molecular mechanisms of neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type Ib. *Blood.* 2014;123(18):2843–2853. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-502435>.
10. Jun HS, Lee YM, Cheung YY, et al. Lack of glucose recycling between endoplasmic reticulum and cytoplasm underlies cellular dysfunction in glucose-6-phosphatase- β -deficient neutrophils in a congenital neutropenia syndrome. *Blood.* 2010;116(15):2783–2792. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-12-258491>.
11. Dale D, Bolyard AA, Marrero T, et al. Neutropenia in glycogen storage disease Ib: outcomes for patients treated with granulocyte colony-stimulating factor. *Curr Opin Hematol.* 2019;26(1):16–21. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000474>.
12. Kasahara M, Horikawa R, Sakamoto S, et al. Living donor liver transplantation for glycogen storage disease type Ib. *Liver Transpl.* 2009;15(12):1867–1871. <https://doi.org/10.1002/lt.21929>.
13. Martin AP, Bartels M, Schreiber S, et al. Successful staged kidney and liver transplantation for glycogen storage disease type Ib: A case report. *Transplant Proc.* 2006;38(10):3615–3619. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2006.10.160>.
14. Mehyar LS, Abu-Arja R, Rangarajan HG, et al. Matched unrelated donor transplantation in glycogen storage disease type Ib patient corrects severe neutropenia and recurrent infections. *Bone Marrow Transplantation.* 2018;53(8):1076–1078. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0147-z>.
15. Pierre G, Chakupurakal G, Mckiernan P, et al. Bone marrow transplantation in glycogen storage disease Type Ib. *J Pediatr.* 2008;152(2):286–288. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.09.031>.
16. Kitaura H, Zhou P, Kim HJ, et al. M-CSF mediates TNF-induced inflammatory osteolysis. *J Clin Invest.* 2005;115(12):3418–3427. <https://doi.org/10.1172/JCI26132>.
17. Гимаев И.А., Щербина А.Ю. Современные взгляды на иммунопатологические аспекты и методы терапии гликогеновой болезни Ib типа // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2019. — Т.98. — №3. — С. 253–256. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-253-257>.
18. Лушникова Е.Ю. Анализ возможных клинических проявлений иммунологической дисфункции при гликогеновой болезни Ib типа // Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции «Медицинская весна-2020», 7–8 февраля 2020 г. — М.: Изд-во ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», 2020. — С. 11–13.
19. Eyssonnaux C, Datta V, Cramer T, et al. HIF-1 α expression regulates the bactericidal capacity of phagocytes. *J Clin Invest.* 2005;115(7):1806–1815. <https://doi.org/10.1172/JCI23865>.
20. Prasad R, Estrella J, Christodoulou J, et al. A third case of glycogen storage disease IB and giant cell tumour of the mandible: a disease association or iatrogenic complication of therapy. *JIMD Rep.* 2018;42:5–8. https://doi.org/10.1007/8904_2017_67.
21. Mortellaro C, Garagiola U, Carbone V, et al. Unusual oral manifestations and evolution in glycogen storage disease type Ib. *J Craniofac Surg.* 2005;16(1):45–52. <https://doi.org/10.1097/00001665-200501000-00010>.
22. Amaral FR, Carvalho VM, Fraga MG, et al. Oral giant cell granuloma in a patient with glycogen storage disease. *Open Dent J.* 2009;3:144–146. <https://doi.org/10.2174/1874210600903010144>.
23. Pinsk M, Burzynski J, Yhap M, et al. Acute myelogenous leukemia and glycogen storage disease Ib. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24(9):756–758. <https://doi.org/10.1097/00043426-200212000-00015>.
24. Melis D, Pivonello R, Parenti G, et al. Increased prevalence of thyroid autoimmunity and hypothyroidism in patients with glycogen storage disease Type I. *J Pediatr.* 2007;150(3):300–305. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.11.056>.
25. Melis D, Balivo F, Della Casa R, et al. Myasthenia gravis in a patient affected by glycogen storage disease type Ib: a further manifestation of an increased risk for autoimmune disorders? *J Inherit Metab Dis.* 2008;31(Suppl. 2):S227–S231. <https://doi.org/10.1007/s10545-008-0810-4>.
26. De Rosa V, Galgani M, Porcellini A, et al. Glycolysis controls the induction of human regulatory T cells by modulating the expression of FOXP3 exon 2 splicing variants. *Nat Immunol.* 2015;16(11):1174–1184. <https://doi.org/10.1038/ni.3269>.

REFERENCES

1. Özen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol.* 2007;13(18):2541–2553. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i18.2541>.
2. Chou JY, Jun HS, Mansfield BC. Glycogen storage disease type I and G6Pase-b deficiency: etiology and therapy. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(12):676–688. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.189>.
3. Chou JY, Jun HS, Mansfield BC. Neutropenia in type Ib glycogen storage disease. *Curr Opin Hematol.* 2010;17(1):36–42. <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e328331df85>.
4. Dieckgraefe B, Korzenik J, Husain A, Dieruf L. Association of glycogen storage disease Ib and Crohn disease: results of a North American survey. *Eur J Pediatr.* 2002;161(Suppl 1):S88–S92. <https://doi.org/10.1007/s00431-002-1011-z>.
5. Melis D, Parenti G, Della Casa R, et al. Crohn's-like ileocolitis in patients affected by glycogen storage disease Ib: two years' follow-up of patients with a wide spectrum of gastrointestinal signs. *Acta Paediatr.* 2003;92(12):1415–1421. <https://doi.org/10.1080/08035250310007033>.
6. Visser G, Rake JP, Fernandes J, et al. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: results of the European Study on Glycogen Storage Disease type I. *J Pediatr.* 2000;137(2):187–191. <https://doi.org/10.1067/mpd.2000.105232>.
7. Li AM, Thyagu S, Maze D, et al. Prolonged granulocyte colony stimulating factor use in glycogen storage disease type Ib associated with acute myeloid leukemia and with shortened telomere length. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;35(1):45–51. <https://doi.org/10.1097/00043426-200212000-00015>.
8. Goldstein JD, Pérol L, Zaragoza B, et al. Role of cytokines in thymus-versus peripherally derived-regulatory T cell differentiation and function. *Front Immunol.* 2013;4:155. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00155>.
9. Jun HS, Weinstein DA, Lee YM, et al. Molecular mechanisms of neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type Ib. *Blood.* 2014;123(18):2843–2853. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-502435>.
10. Jun HS, Lee YM, Cheung YY, et al. Lack of glucose recycling between endoplasmic reticulum and cytoplasm underlies cellular dysfunction in glucose-6-phosphatase- β -deficient neutrophils in a congenital neutropenia syndrome. *Blood.* 2010;116(15):2783–2792. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-12-258491>.
11. Dale D, Bolyard AA, Marrero T, et al. Neutropenia in glycogen storage disease Ib: outcomes for patients treated with granulocyte colony-stimulating factor. *Curr Opin Hematol.* 2019;26(1):16–21. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000474>.
12. Kasahara M, Horikawa R, Sakamoto S, et al. Living donor liver transplantation for glycogen storage disease type Ib. *Liver Transpl.* 2009;15(12):1867–1871. <https://doi.org/10.1002/lt.21929>.
13. Martin AP, Bartels M, Schreiber S, et al. Successful staged kidney and liver transplantation for glycogen storage disease type Ib: A case report. *Transplant Proc.* 2006;38(10):3615–3619. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2006.10.160>.
14. Mehvar LS, Abu-Arja R, Rangarajan HG, et al. Matched unrelated donor transplantation in glycogen storage disease type Ib patient corrects severe neutropenia and recurrent infections. *Bone Marrow Transplantation.* 2018;53(8):1076–1078. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0147-z>.
15. Pierre G, Chakupurakal G, Mckiernan P, et al. Bone marrow transplantation in glycogen storage disease Type Ib. *J Pediatr.* 2008;152(2):286–288. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.09.031>.
16. Kitaura H, Zhou P, Kim HJ, et al. M-CSF mediates TNF-induced inflammatory osteolysis. *J Clin Invest.* 2005;115(12):3418–3427. <https://doi.org/10.1172/JCI26132>.
17. Gimaev IA, Shcherbina AYu. Modern views on immunopathological aspects and methods of treatment of glycogen storage disease. *Journal Pediatrics named after G.N. Speransky.* 2019;98(3):253–256. (In Russ). <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-253-257>.
18. Lushnikova EYu. Analiz vozmozhnykh klinicheskikh proyavleniy immunologicheskoy disfunktsii pri glikogenovoy bolezni Ib tipa. (Conference proceedings) Sbornik tezisev Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii “Meditsinskaya vesna-2020”, 7–8 Febr 2020. Moscow: Izd-vo FGAOU VO “Pervyy MGIMU im. I.M. Sechenova”; 2020. P. 11–13. (In Russ).
19. Eyssonnaux C, Datta V, Cramer T, et al. HIF-1 α expression regulates the bactericidal capacity of phagocytes. *J Clin Invest.* 2005;115(7):1806–1815. <https://doi.org/10.1172/JCI23865>.
20. Prasad R, Estrella J, Christodoulou J, et al. A third case of glycogen storage disease IB and giant cell tumour of the mandible: a disease association or iatrogenic complication of therapy. *JIMD Rep.* 2018;42:5–8. https://doi.org/10.1007/8904_2017_67.
21. Mortellaro C, Garagiola U, Carbone V, et al. Unusual oral manifestations and evolution in glycogen storage disease type Ib. *J Craniofac Surg.* 2005;16(1):45–52. <https://doi.org/10.1097/00001665-200501000-00010>.
22. Amaral FR, Carvalho VM, Fraga MG, et al. Oral giant cell granuloma in a patient with glycogen storage disease. *Open Dent J.* 2009;3:144–146. <https://doi.org/10.2174/1874210600903010144>.
23. Pinski M, Burzynski J, Yhap M, et al. Acute myelogenous leukemia and glycogen storage disease Ib. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24(9):756–758. <https://doi.org/10.1097/00043426-200212000-00015>.
24. Melis D, Pivonello R, Parenti G, et al. Increased prevalence of thyroid autoimmunity and hypothyroidism in patients with glycogen storage disease Type I. *J Pediatr.* 2007;150(3):300–305. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.11.056>.
25. Melis D, Balivo F, Della Casa R, et al. Myasthenia gravis in a patient affected by glycogen storage disease type Ib: a further manifestation of an increased risk for autoimmune disorders? *J Inherit Metab Dis.* 2008;31(Suppl. 2):S227–S231. <https://doi.org/10.1007/s10545-008-0810-4>.
26. De Rosa V, Galgani M, Porcellini A, et al. Glycolysis controls the induction of human regulatory T cells by modulating the expression of FOXP3 exon 2 splicing variants. *Nat Immunol.* 2015;16(11):1174–1184. <https://doi.org/10.1038/ni.3269>.

Поступила 28.05.2020

Принята к печати 15.06.2020

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор, ответственный за переписку:

Гимаев Илья Альбертович, адрес: 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, 1; **e-mail:** LI143427@mail.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1477-2373>, **SPIN-код:** 7242-3856

Соавторы:

Бондарь Валерия Александровна; **e-mail:** Bondva23@gmail.ru

Лушникова Екатерина Юрьевна; **e-mail:** LI43427@gmail.ru

Борисов Илья Владимирович; **e-mail:** realzel@gmail.com, **SPIN-код:** 7800-6446

Канарский Михаил Михайлович; **e-mail:** kanarmm@yandex.ru, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7635-1048>, **SPIN-код:** 1776-1160

Некрасова Юлия Юрьевна; **e-mail:** Nekrasova84@yandex.ru, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4435-8501>, **SPIN-код:** 8947-4230