

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ С БОЛЕЗНЯМИ НАКОПЛЕНИЯ ГЛИКОГЕНА: ОЦЕНКА РИСКА И НЕОБХОДИМОСТИ ЕЕ ПРОВЕДЕНИЯ

Готье С.В.<sup>1, 2</sup>, Цирульникова О.М.<sup>1, 2</sup>, Мнацаканян Д.С.<sup>1</sup>, Ильинский И.М.<sup>1, 2</sup>, Можейко Н.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», кафедра трансплантологии и искусственных органов, г. Москва

Болезни накопления гликогена I, III, IV типа являются врожденными заболеваниями, которые обычно ведут к тяжелому поражению печени. Трансплантация печени является терапией выбора при данных патологиях. В то время как пересадка печени нивелирует первичный дефект фермента в печени, внепеченочные проявления гликогенозов порой осложняют посттрансплантационный период. В статье описаны данные англоязычной литературы, согласно которой 42 детям до 18 лет по поводу осложнений гликогенозов были проведены трансплантации печени (18 пациентам – в связи с гликогенозом Ia типа, шестерым – Ib, одному ребенку – III типа, 17 пациентам – по поводу гликогеноза IV типа). В работе представлено описание трансплантации печени ребенку по поводу гликогеноза Ia типа, проведен анализ посттрансплантационного периода жизни реципиента.

*Ключевые слова:* гликогенозы, дефекты ферментов, трансплантация печени.

## LIVER TRANSPLANTATION IN CHILDREN WITH GLYCOGEN STORAGE DISEASES: RISK ASSESSMENT AND NECESSITY OF THIS PROCEDURE

Gautier S.V.<sup>1, 2</sup>, Tsirulnikova O.M.<sup>1, 2</sup>, Mnatsakanyan D.S.<sup>1</sup>, Ilyinsky I.M.<sup>1, 2</sup>, Mozheiko N.P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

Glycogen storage diseases I, III and IV types are congenital disorders, which are commonly associated with severe liver diseases. Liver transplantation has been proposed as a treatment of choice for these disorders. While liver transplantation corrects the primary hepatic enzyme defect, the extrahepatic manifestations of glycogenoses often complicate the posttransplant management. Upon review of the English-language literature, 42 children under 18 years old were discovered to have undergone liver transplantation for complications associated with glycogenoses (18 patients with Ia type, 6 – with Ib type, one patient – with III type, 17 – with IV type). This article represents the pediatric liver transplantation for complications associated with glycogenosis Ia type, analyzed posttransplant period in this recipient.

*Key words:* glycogenoses, enzymatic defects, liver transplantation.

Статья поступила в редакцию 27.01.13 г.

**Контакты:** Мнацаканян Давид Сосович, врач-хирург отделения абдоминальной хирургии и трансплантации.

**Тел:** 8 985 230 22 05, **e-mail:** biomircera@gmail.com

Болезни накопления гликогена, или гликогенозы, представляют собой группу редких наследственных заболеваний, вызываемых нарушениями в ферментах, которые регулируют синтез и разрушение гликогена. Фактически все ферменты, участвующие в метаболизме гликогена, могут вызывать различные варианты гликогенозов. Гликоген запасается преимущественно в печени и мышцах, и симптоматика нарушения зависит от локализации поражения. Гипогликемия является основным проявлением печеночных гликогенозов ввиду невозможности быстро утилизировать гликоген как источник глюкозы. Слабость, мышечные судороги и миопатия – основные проявления мышечных форм гликогенозов.

Из изученных в настоящее время 12 различных типов болезней накопления гликогена только семь видов включают ферментативный дефект в печени. Гликогенозы 0 (дефицит печеночной гликогенсинтазы), VI (дефицит фосфилазы) и IX (дефицит фосфорилкиназы) типов не требуют трансплантации печени. Пересадка печени проводится при гликогенозах I, III и IV типов, небольшой опыт есть и при гликогенозе XI типа. Трансплантация печени является радикальным методом лечения, предотвращающим гипогликемию и снижающим риски развития злокачественных опухолей и цирроза. В то же время внепеченочные проявления гликогенозов и осложнения, связанные с иммуносупрессивной терапией, могут нивелировать преимущества трансплантации даже при лечении наиболее тяжелых форм болезней накопления гликогена.

## ГЛИКОГЕНОЗ I ТИПА

Гликогеноз I типа (болезнь Гирке) встречается приблизительно у 1 из 100 000 новорожденных [8]. При этом заболевании описаны мутации генов, которые кодируют ферменты глюкозо-6-фосфатазу (Ia тип) и глюкозо-6-фосфат транслоказу (Ib тип). Данное заболевание обычно диагностируется в раннем возрасте, когда у детей появляются эпизоды ранней гипогликемии, лактат-ацидоз, гиперлипидемия и гепатомегалия. Ib тип близок по симптоматике к Ia типу, однако при типе Ib могут наблюдаться явления нейтропении и нейтрофильной дисфункции [18]. Пациенты с болезнью Гирке находятся в группе риска по развитию жизнеугрожающих метаболических нарушений аденомы печени и гепатоцеллюлярной карциномы, в связи с чем их рассматривают как кандидатов на трансплантацию печени.

Аденомы печени описаны у более 70% пациентов с гликогенозом I типа в возрасте до 25 лет при среднем возрасте проявления в 15 лет [41]. Аденомы, связанные с гликогенозами, обычно множественные, мелкие и неинкапсулированные [26], тогда как при других заболеваниях печени чаще

обнаруживаются солитарные, крупные, четко ограниченные аденомы [9, 19]. Было показано, что около 50% аденом, связанных с гликогенозом I типа, в последующем могут увеличиваться в количестве и размерах [41]. Осложнениями аденомы являются малигнизация и развитие внутриопухолевого кровоизлияния [41]. Более того, аденомы при болезни Гирке могут продуцировать гепсидин, который приводит к развитию анемии [50]. Механизмы образования аденомы при гликогенозе I типа могут быть связаны с гормональной стимуляцией на фоне высокого уровня индекса инсулин/глюкагон, оксидативным стрессом за счет нарушения метаболизма жирных кислот [6]. Есть основания полагать, что улучшение контроля обмена веществ может уменьшать риск формирования аденомы и даже приводить к регрессу аденомы печени, в особенности у пациентов молодого и препубертатного возраста [26, 39].

Хотя аденомы печени, связанные с болезнью Гирке, являются доброкачественными поражениями, следует всегда помнить о возможности трансформации аденомы в карциному [20]. Так, при обследовании 36 пациентов с гликогенозом Ia типа и аденомой печени у 4 больных была выявлена гепатоцеллюлярная карцинома [10]. Однако в более позднем описании среди 14 пациентов с гликогенозом I типа и аденомой печени не было ни одного случая развития ГЦК [24]. Гистологически гепатоцеллюлярный рак определялся при гликогенозе I типа в окружении аденоматозной ткани [29].

В настоящее время нет методов идеального мониторинга при наличии аденомы печени. По опыту ряда авторов, лабораторные показатели функции печени находятся в пределах нормы, несмотря на наличие аденомы печени и массивную гепатомегалию, а альфа-фетапротеин повышается не во всех случаях злокачественной трансформации [3, 17, 26]. Однажды обнаруженную аденому печени рекомендовано наблюдать УЗИ органов брюшной полости каждые 3–6 месяцев [41, 42].

Уровень летальности среди детей, больных ГЦК, достигает уровня более 70% [11]. По этой причине в настоящее время ортотопическая трансплантация печени рекомендуется как метод лечения при высоком риске малигнизации аденом.

Впервые трансплантация печени при болезни Гирке была проведена в 1982 году 16-летней девушке ввиду развития аденомы печени и неконтролируемых нарушений метаболизма [31]. Послеоперационный период осложнился развитием гепатита C и циклоспорин-индуцированной почечной дисфункцией [35]. В возрасте 30 лет пациентке была успешно проведена ретрансплантация печени и трансплантация почки. С тех пор, включая эту девушку, 25 детям с гликогенозом I типа в возрасте до 19 лет

была проведена трансплантация печени (возраст 4,3–18,9 года). Один пациент с гликогенозом Ib типа скончался через несколько недель вследствие развития системного кандидоза. Остальные 24 пациента оставались живы в течение 0,5–15,3 года после трансплантации [1, 3, 5, 16, 21, 28, 30, 31, 34–36, 43, 47].

Наиболее частым показанием к пересадке печени среди описанных 25 детей с болезнью Гирке являлось множественное аденоматозное поражение печени. Несмотря на описанную связь гепатоцеллюлярной карциномы и аденомы печени, наблюдаемых у пациентов с гликогенозом I типа, только у одного ребенка из 25 была обнаружена ГЦК в удаленной печени, и еще у одного реципиента была обнаружена дисплазия средней степени [3, 16]. После трансплантации печени у всех пациентов с болезнью Гирке были полностью купированы метаболические нарушения: гипогликемия, лактат-ацидоз, гиперурикемия и гиперлипидемия. Все пациенты с гликогенозом Ib типа, кроме одного, продолжали получать препараты, стимулирующие лейкопоз для лечения нейтропении. К сожалению, реципиенты с гликогенозом Ib типа чаще подвержены инфекционному процессу, особенно в условиях иммуносупрессивной терапии.

Гликогеноз I типа ассоциирован с различными нарушениями функции почек вплоть до прогрессирующей почечной недостаточности [41]. Определенная степень почечной дисфункции обнаруживается у большинства детей с болезнью Гирке [23]. К сожалению, трансплантация печени не снимает риска прогрессирования нефропатии у таких пациентов.

В настоящее время нет данных о проведении трансплантации почки детям с гликогенозом I типа. Тем не менее имеются описания нескольких взрослых пациентов, которые перенесли трансплантацию почки до [33], после [35] и совместно [4, 27, 40] с трансплантацией печени. У этих пациентов функция почечных трансплантатов оставалась удовлетворительной на протяжении послеоперационного периода в течение 4–42 месяцев.

### ГЛИКОГЕНОЗ III ТИПА

Гликогеноз III типа, или болезнь Форбса, вызывается недостатком фермента амило-1,6-глюкозидазы. Гликогенолиз прерывается на уровне 1-го, 4-го сегментов, в результате чего это ведет к накоплению патологических форм гликогена в пораженных тканях, и запасующийся гликоген является частично утилизированным. По данным американских исследователей, у 85% пациентов с гликогенозом III типа вовлечены мышечная ткань и печень (гликогеноз IIIa типа), и только у 15% пациентов органом-мишенью является изолированно печень

(гликогеноз IIIb типа). Ввиду того что у пациентов с болезнью Форбса сохраняется глюконеогенез и ограничивается гликогенолиз, явления гипогликемии выражены меньше, чем у пациентов с болезнью Гирке [8]. Для детей с гликогенозом IIIb типа, достигающих 18 лет без развития цирроза печени, дальнейший прогноз является благоприятным, и большинство таких пациентов к 30 годам имеют серьезные мышечные поражения, в том числе кардиомиопатии [20].

Фиброз печени является наиболее частым проявлением гликогеноза III типа в детском возрасте, однако его переход в цирроз происходит редко. Вначале отмечается подъем уровня ферментов цитолиза АСТ и АЛТ, однако при взрослении отмечается их значительное снижение [20]. Аденомы печени описаны у 4–25% пациентов с болезнью Форбса, и только у шести взрослых пациентов было показано развитие гепатоцеллюлярной карциномы [13, 24]. При этом во всех случаях развитию ГЦК предшествовало развитие цирроза [13].

Трансплантация печени при гликогенозе III типа проводится довольно редко при развитии цирроза печени и риске малигнизации. К настоящему моменту описаны 6 случаев проведения ортотопической трансплантации печени, и только в двух случаях пересадка печени проводилась ребенку [20, 30, 35, 45, 49]. В первый раз реципиентом являлась девочка трех лет, и в течение двух лет наблюдения после трансплантации печени функция трансплантата оставалась удовлетворительной [30]. Во втором наблюдении 15-летней девушке в 2002 году выполнили трансплантацию печени ввиду развития цирроза печени. В течение 5 лет после трансплантации у пациентки не было эпизодов гипогликемии, тогда как отмечалось прогрессирование кардиомиопатии и миопатии.

Небольшой опыт проведения трансплантации печени у детей с болезнью Форбса не позволяет дать адекватную оценку динамике миопатии после проведения оперативного вмешательства. При этом применяемые для иммуносупрессии ингибиторы кальциневрина могут усиливать миопатию.

Функция и размеры почек при гликогенозе III типа остаются нормальными [51]. Острая почечная недостаточность на фоне гиперкальциемии была описана у 34-летней пациентки после трансплантации печени [45]. На фоне внутривенного введения памидроната отмечалась положительная динамика и нормализация функции почек.

### ГЛИКОГЕНОЗ IV ТИПА

Гликогеноз IV типа, или болезнь Андерсена, является очень редким заболеванием, вызванным дефектом фермента амило-(1,4–1,6)-трансглюкозилазы.

Этот фермент катализирует превращение 1,4-связей в молекуле гликогена в 1,6-связи, то есть обуславливает ветвление молекулы полисахарида [8]. Образующийся при дефекте фермента патологический гликоген, близкий по строению к амилопектину, депонируется в печени, сердце, мышцах, головном и спинном мозге, периферических нервах и в коже. В настоящее время не ясна причина диспропорции в пользу мужского пола при аутосомно-рецессивном пути передачи заболевания. Клиническая манифестация болезни Андерсена довольно вариабельна и может быть представлена пренатально с развитием фетальной водянки или при взрослении миопатией, кардиомиопатией и/или неврологической симптоматикой [37]. При классической печеночной форме болезнь Андерсена впервые проявляется у детей первого месяца жизни развитием гепатомегалии и острой печеночной недостаточности. Прогрессирование цирроза обычно приводит к печеночной недостаточности и смерти к пяти годам жизни. У некоторых детей был описан редкий непрогрессирующий вариант печеночной формы гликогеноза IV типа, который позволил дожить до периода полового созревания [37].

Трансплантация печени остается единственным эффективным методом лечения для прогрессирующей печеночной недостаточности вследствие болезни Андерсена [8].

Первая успешная трансплантация печени при гликогенозе IV типа была выполнена в 1984 году [44]. С тех пор еще 17 детям (16 мальчикам и одной девочке) была проведена трансплантация печени ввиду развития цирроза и печеночной недостаточности в исходе болезни Андерсена [2, 7, 14, 35, 36, 48]. Двум пациентам потребовалась ретрансплантация печени: в одном случае из-за дисфункции трансплантата, во втором случае вследствие развития отторжения трансплантата после АВО-несовместимой родственной трансплантации. 5 из 17 детей впоследствии умерли: трое пациентов – в результате сепсиса, один реципиент – по причине тромбоза печеночной артерии и еще один ребенок – от кардиомиопатии. Среди 12 выживших реципиентов у одного описывалось развитие артериальной гипотонии, еще у одного – тромбоз воротной вены.

В большинстве случаев после трансплантации печени не развивается миопатия скелетных мышц и кардиомиопатия, происходит резобция внепеченочных скоплений патологического гликогена, что может объясняться миграцией донорских клеток с трансплантата печени [46].

Что касается трансплантации сердца при болезни Андерсена, то в настоящее время описана успешная пересадка сердца двум детям ввиду развития осложнений, связанных с основным заболеванием [12, 15].

Последние данные в исследовании болезней накопления гликогена значительно увеличили возможности лечения. В частности, трансплантация гепатоцитов может частично контролировать гипогликемию при гликогенозе Ia типа [38].

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

*В июне 2011 года в ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» была выполнена ортотопическая трансплантация печени ребенку с гликогенозом Ia типа. Реципиентом являлся мальчик А., 1 год 10 месяцев (14.07.2009 г. р.)*

**Из анамнеза:** ребенок от I беременности (близкородственный брак: мать и отец являются двоюродными братом и сестрой), протекавшей на фоне вегетососудистой дистонии по гипотоническому типу, кольпита. Роды срочные, самостоятельные, вес при рождении 3400 г, рост 52 см. Ребенок был выписан из роддома на 6-е сутки в удовлетворительном состоянии. На грудном вскармливании до 1 мес., далее – искусственное вскармливание. Отмечался повышенный аппетит, рвоты, срыгиваний не было. В возрасте 1 мес. мать заметила увеличение живота в объеме. За первый месяц жизни прибавил 1700 г, за второй – 1100 г, за 3-й – 700 г, за 4-й – 500 г. При плановом осмотре в 3-месячном возрасте впервые выявлена гепатомегалия. В 4 месяца, по данным УЗИ органов брюшной полости, – гепатомегалия (печень «до малого таза»), увеличение размеров селезенки. Направлен в стационар по месту жительства в городе Санкт-Петербурге. **В результате проведенного обследования был поставлен диагноз: гликогеноз Ia типа (болезнь Гирке); диагноз подтвержден генетическим исследованием на базе медико-генетического центра г. Москвы (в гене G6PC обнаружена мутация Arg83Cys в гомозиготном состоянии).** Назначена диетотерапия, гепатопротекторы. На фоне проводимой терапии состояние ребенка оставалось стабильным, со слов матери, эпизодов длительной гипогликемии не отмечалось. При ежедневном мониторинге уровня глюкозы в крови на фоне диеты через 3,5 часа (после кормления смесью) и 5–6 часов (после кормления кашами) минимальный уровень глюкозы составлял 4,3–4,7 ммоль/л. В весе прибавлял достаточно, редко отмечались эпизоды рвоты (при учащении приемов пищи). При обследовании в апреле 2010 г. по месту жительства, лабораторно: синтетическая функция печени не нарушена, умеренное повышение маркеров холестаза (ЩФ 510 Ед./л, ГГТ 86 Ед./л), цитоллиз до 3 норм (АСТ/АЛТ 102/97 Ед./л), триглицериды 7,9 ммоль/л, холестерин 5,2 ммоль/л, глюкоза 3,6 ммоль/л, в клиническом анализе крови: тромбоциты – 600 тыс.,

нейтрофилы – 35%. Лабораторно отмечалось повышение маркеров цитолиза до 5–7 норм, небольшое повышение уровня ГГТ, гиперхолестеринемия; данных за портальную гипертензию не отмечалось; нарушений со стороны центральной нервной системы не выявлялось; уровень глюкозы на фоне проводимой диетотерапии через 3,5 часа после еды – 4,6–5 ммоль/л. Диагностированное заболевание являлось показанием к трансплантации печени при отсутствии эффекта от проводимой диетотерапии, был рекомендован динамический контроль в ФНЦТИО через 2–3 мес. для решения вопроса о сроках оперативного лечения.

17 мая 2011 года ребенок поступил в отделение абдоминальной хирургии и трансплантации.

**При осмотре.** Вес 13,5 кг, рост 80 см. Состояние средней степени тяжести, самочувствие удовлетворительное. Не лихорадил. Кожные покровы обычной окраски, чистые от островоспалительных элементов. Мышечная гипотония. Видимые слизистые влажные, чистые. Аускультативно в легких дыхание проводилось равномерно во все отделы, пуэрильное, хрипов не было. Тоны сердца звучные, ритмичные, частота сердечных сокращений – 110 уд./мин. Живот увеличен в размерах, мягкий, безболезненный во всех отделах, без перитонеальных знаков. Печень значительно увеличена (+10–11 см по средне-ключичной линии), селезенка не пальпировалась. Стул был регулярным, окрашенным. Очаговой и менингеальной симптоматики не было. Дизурии не отмечалось.

**Лабораторно:** в биохимическом анализе крови наблюдалось повышение уровня ферментов холестаза (щелочная фосфатаза – 993 Ед./л, гамма-глутаминтранспептидаза – 107,5 Ед./л), цитолиза (АСТ/АЛТ – 346/314 Ед./л), синтетическая функция печени не была нарушена (белок 92 г/л, альбумин 54 г/л); в клиническом анализе крови лейкоциты 9,3 тыс., лейкоцитарная формула – без особенностей (палочкоядерные лейкоциты – 1%, сегментоядерные лейкоциты – 40%), тромбоциты – 561 тыс., гемоглобин – 125 г/л.

С целью объективизации общесоматического статуса проводилось комплексное лабораторно-инструментальное обследование.

**Электрокардиограмма:** ритм синусовый, в пределах нормы.

**Эхокардиограмма:** патологии не выявлено.

**Эзофагогастродуоденоскопия:** поверхностный гастрит, бульбит.

**Ультразвуковое исследование органов брюшной полости:** увеличение размера печени; диффузные изменения паренхимы печени. S-образный желчный пузырь; повышение эхогенности мозгового слоя почек, конкременты в нижнем полюсе правой почки.

**Рентгеновская спиральная компьютерная томография головного мозга:** очаговых изменений вещества головного мозга не выявлено.

**Рентгеновская спиральная компьютерная томография грудной клетки:** очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено.

**Рентгеновская спиральная компьютерная томография органов брюшной полости:** увеличение размера печени со снижением плотности ее паренхимы. Вариант артериальной анатомии печени. Дополнительная «нижняя» правая печеночная вена. Очаговых изменений внутренних органов не выявлено.

У ребенка отмечалась стойкая гипогликемия в утренние часы до 1,4 ммоль/л, в течение дня – 4,6–7 ммоль/л; тенденция к лактат-ацидозу до 4,5–5. Пациент нуждался в постоянном введении глюкозы.

2 июня 2011 года ребенку ввиду стойкой сохраняющейся гипогликемии, бесперспективности проводимой консервативной терапии была выполнена ортотопическая трансплантация левого латерального сектора печени от живого родственного донора (матери).

**Данные морфологического исследования удаленной печени**

Патологоанатомическое исследование № 7789–7792 от 03.06.2011 г.

**Макроморфология.** Печень массой 1660 г, размерами 27,5 × 18 × 7 × 5,5 см, увеличена за счет правой доли (21 × 17,5 × 5,5 см); поверхность гладкая, серо-желтого цвета. На разрезе паренхима бледно-коричневого цвета, однородная.

**Результаты гистологического исследования.** Дольковое и балочное строение печени нарушено. Стенка центральных вен фиброзирована. Имеется формирование порто-портальных и порто-центральных фиброзных септ. Фиброз печени F-3 по Metavir. Субтотальная полиморфная (преимущественно крупнокапельная) жировая дистрофия гепатоцитов (рис. 1, а). В отдельных гепатоцитах диаметр жировых вакуолей превышает 65 мкм (рис. 1, б). Среди гепатоцитов с жировой дистрофией встречаются группы клеток, цитоплазма которых интенсивно окрашена или при менее интенсивной окраске имеет зернистый вид (рис. 2). Ядра с глыбчатым хроматином. Некоторые гепатоциты в состоянии выраженной белковой дистрофии. Синусоиды на большей площади препарата не визуализируются. В портальных трактах, а также среди дистрофически измененных гепатоцитов присутствует легкая степень инфильтрации мононуклеарными клетками и единичными нейтрофильными лейкоцитами (рис. 3).

**Заключение.** Фиброз и жировая дистрофия печени в исходе болезни Гирке.

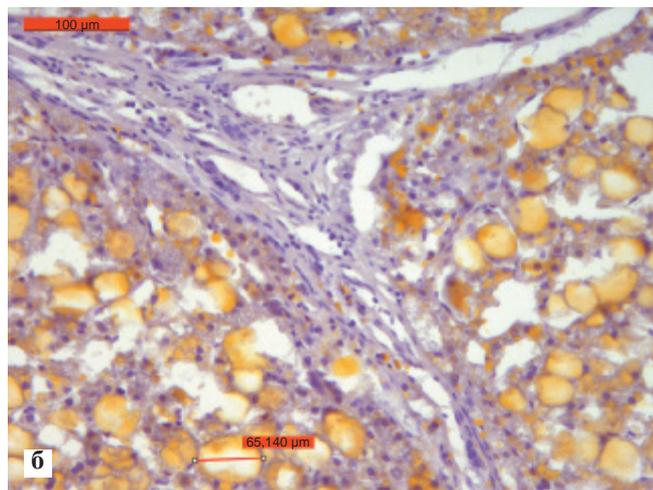
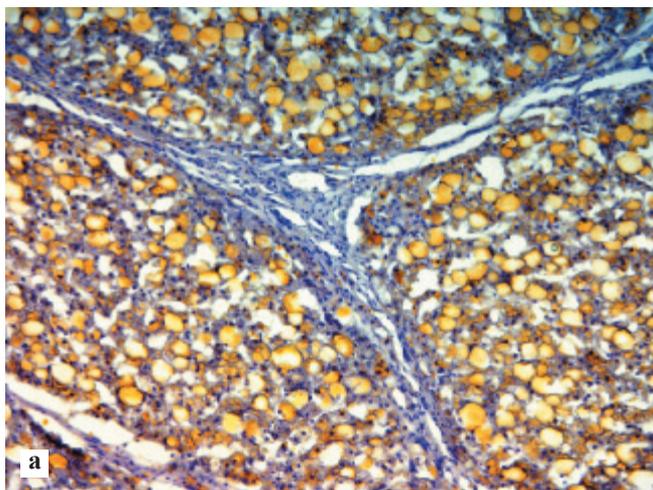


Рис. 1. Порто-портальные и порто-центральные фиброзные септы. Полиморфная жировая дистрофия гепатоцитов. Криостатный срез. Окраска суданом III и гематоксилином: а –  $\times 100$ ; б –  $\times 200$

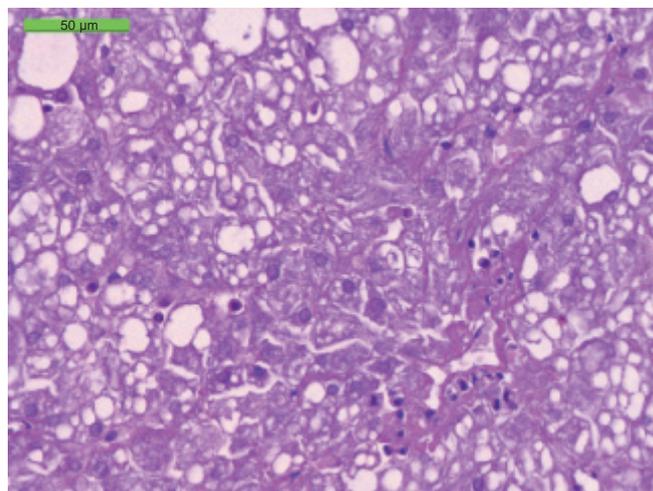
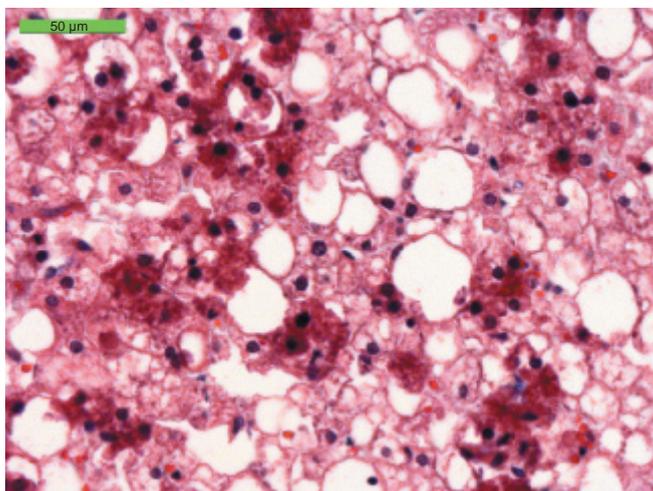


Рис. 2. Группы гепатоцитов с интенсивно окрашенной или зернистой цитоплазмой. Парафиновый срез. Окраска по Массону.  $\times 400$

Рис. 3. Инфильтрация паренхимы единичными мононуклеарными клетками и нейтрофильными лейкоцитами. Парафиновый срез. PAS-реакция и докраска ядер гематоксилином.  $\times 400$

В послеоперационном периоде ребенок получал стандартную консервативную терапию, проводилось ежедневное мониторирование лабораторных показателей, данных УЗИ органов брюшной полости. Исходно иммуносупрессивный протокол у ребенка включал такролимус, прием был начат на 5-е п/о сутки, по 1 мг/сутки внутрь, в дальнейшем проводилась коррекция дозировки приема согласно концентрации такролимуса, целевая концентрация – 4–8 нг/мл). Отмечалось гладкое течение раннего послеоперационного периода. В августе 2011 г. у ребенка отмечался острый криз отторжения (повышение ферментов цитолиза: рост АСТ до 1100, АЛТ до 1200, рост уровня общего билирубина до 150 ммоль/л), ребенку проводилась пульс-терапия метилпреднизолом в дозировке 20 мг/кг/сутки в/в трехкратно. На фоне терапии отмечалась поло-

жительная динамика в виде нормализации биохимических показателей, общего состояния реципиента. Иммуносупрессивный протокол был усилен: к приему прографа был добавлен метилпреднизолон 2 мг/сутки и микофеноловая кислота 360 мг/сутки. В течение всего дальнейшего периода наблюдения у ребенка лабораторные показатели остаются в пределах допустимых значений, не было случаев гипогликемии, нивелировался лактат-ацидоз – таким образом, трансплантация печени оказалась успешным радикальным методом лечения основного заболевания.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Adachi M., Shinkai M., Ohhama Y. et al. Improved neutrophil function in a glycogen storage disease type Ib

- patient after liver transplantation // *Eur. J. Pediatr.* 2004. Vol. 5. P. 202–206.
2. *Alshak N.S., Cocjin J., Podesta L. et al.* Hepatocellular adenoma in glycogen storage disease type IV // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1994. Vol. 118. P. 88–91.
  3. *Arikan C., Kilic M., Nart D. et al.* Hepatocellular carcinoma in children and effect of living-donor liver transplantation on outcome // *Pediatr. Transplant.* 2006. Vol. 10. P. 42–47.
  4. *Belingeri M., Ghio L., Sala A. et al.* Combined liver-kidney transplantation in glycogen storage disease Ia: A case beyond the guidelines // *Liver Transpl.* 2007. Vol. 13. P. 762–764.
  5. *Bhattacharaya N., Heaton N., Rela M. et al.* The benefits of liver transplantation in glycogenosis type Ib // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2004. Vol. 27. P. 539–540.
  6. *Bianchi L.* Glycogen storage disease I and hepatocellular tumours // *Eur. J. Pediatr.* 1993. Vol. 152 (1). P. S63–S70.
  7. *Bruno C., Van Diggelen O.P., Cassandrini D. et al.* Clinical and genetic heterogeneity of branching enzyme deficiency (glycogenosis type IV) // *Neurology.* 2004. Vol. 63. P. 1053–1058.
  8. *Chen Y.-T., Burchell A.* Glycogen storage diseases // *Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D. eds. The Metabolic Basis of Inherited Disease.* 8<sup>th</sup> edition. New York: McGraw-Hill. P. 1521–1551.
  9. *Choi B.Y., Nouyen M.H.* The diagnosis and management of benign hepatic tumors // *J. Clin. Gastroenterol.* 2005. Vol. 39. P. 401–412.
  10. *Coire C.I., Qizilbash A.H., Castelli M.F.* Hepatic adenomata in type Ia glycogen storage disease // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1987. Vol. 111. P. 166–169.
  11. *Czauderna P.* Adult type vs. Childhood hepatocellular carcinoma – are they the same or different lesions? Etiology, natural history, prognosis, and treatment // *Med. Pediatr. Oncol.* 2002. Vol. 39. P. 519–523.
  12. *De La Blanchardiere A., Vayssier C., Duboc D. et al.* Severe cardiomyopathy revealing amylopectinosis. Two cases in adolescents from the same family // *Presse Med.* 1994. Vol. 23. P. 1124–1127 [French].
  13. *Demo E., Frush D., Gottfried M. et al.* Glycogen storage disease type III-hepatocellular carcinoma a long-term complication? // *J. Hepatol.* 2007. Vol. 46. P. 492–498.
  14. *Dhawan A., Tan K.C., Portmann B. et al.* Glycogenosis type IV: Liver transplant at 12 years // *Arch. Dis. Child.* 1994. Vol. 71. P. 450–451.
  15. *Ewert R., Gulijew A., Wensel R. et al.* Glycogenosis type IV as a seldom cause of a cardiomyopathy – report about a successful heart transplantation // *Z. Kardiol.* 1999. Vol. 88. P. 850–856 [German].
  16. *Faivre L., Houssin D., Valayer J. et al.* Long-term outcome of liver transplantation in patients with glycogen storage disease type Ia // *J. Inherit. Metab. Dis.* 1999. Vol. 22. P. 723–732.
  17. *Franco L.M., Krishnamurthy V., Bali D. et al.* Hepatocellular carcinoma in glycogen storage disease Ia: A case series // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2005. Vol. 28. P. 153–162.
  18. *Gitzelmann R., Bosshard N.U.* Defective neutrophil and monocyte functions in glycogen storage disease type Ib: A literature review // *Eur. J. Pediatr.* 1993. Vol. 152 (1). P. S33–S38.
  19. *Grazioli L., Federle M.P., Brancatelli G. et al.* Hepatic Adenomas: Imaging and pathologic findings // *Radiographics.* 2001. Vol. 21. P. 877–892.
  20. *Haagsma E.B., Smit G.P., Niezen-Koning K.E. et al.* Type IIIb glycogen storage disease associated with end-stage cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Liver Transplant Group // *Hepatology.* 1997. Vol. 25. P. 537–540.
  21. *Koestinger A., Gillet M., Chioloro R. et al.* Effect of liver transplantation on hepatic glucose metabolism in a patient with type I glycogen storage disease // *Transplantation.* 2000. Vol. 69. P. 2205–2207.
  22. *Kudo M.* Hepatocellular adenoma in type IA glycogen storage disease // *J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 36. P. 65–66.
  23. *Labrune P.* Glycogen storage disease type I: Indications for liver and/or kidney transplantation // *Eur. J. Pediatr.* 2002. Vol. 161 (1). P. S53–S55.
  24. *Labrune P., Trioche P., Duvaltier I. et al.* Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: A series of 43 patients and review of the literature // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1997. Vol. 24. P. 276–279.
  25. *Lachaux A., Boillot T., Stamm D. et al.* Treatment with lenograstim (glycolysated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) and orthotopic liver transplantation for glycogen storage disease type Ib // *J. Pediatr.* 1993. Vol. 123. P. 1005–1008.
  26. *Lee P.J.* Glycogen storage disease type I: Pathophysiology of liver adenomas // *Eur. J. Pediatr.* 2002. Vol. 161 (1). P. S46–S49.
  27. *Lee P.J., Muiessan P., Heaton N.* Successful pregnancy after combined renal-hepatic transplantation in glycogen storage disease type Ia // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2004. Vol. 27. P. 537–538.
  28. *Lerut J.P., Ciccarelli O., Sempoux C. et al.* Glycogenosis storage type I diseases and evolutive adenomatosis: An indication for liver transplantation // *Transpl. Int.* 2003. Vol. 16. P. 879–884 [E-pub August 7, 2003].
  29. *Limmer J., Fleig W.E., Leupold D. et al.* Hepatocellular carcinoma in type I glycogen storage disease // *Hepatology.* 1988. Vol. 8. P. 531–537.
  30. *Liu P.P., De Villa V.H., Chen Y.S. et al.* Outcome of living donor transplantation for glycogen storage disease // *Transplant. Proc.* 2003. Vol. 35. P. 366–368.
  31. *Malatack J.J., Finegold D.N., Iwatsuki S. et al.* Liver transplantation for type I glycogen storage disease // *Lancet.* 1983. Vol. 1. P. 1073–1075.
  32. *Martin S.R., Atkison P., Anand R. et al.* Studies for Pediatric Liver Transplantation 2002: Patient and graft survival and rejection in pediatric recipients of a first liver transplant in the United States and Canada // *Pediatr. Transplant.* 2004. Vol. 8. P. 273–283.
  33. *Martin A.P., Bartels M., Schreiber S. et al.* Successful staged kidney and liver transplantation for glycogen storage disease type Ib: A case report // *Transplant. Proc.* 2006. Vol. 38. P. 3615–3619.
  34. *Martinez-Ibanez V., Margarit C., Tormo R. et al.* Liver transplantation in metabolic diseases. Report of five pediatric cases // *Transplant. Proc.* 1987. Vol. 19. P. 3803–3804.

35. *Matern D., Starlz T.E., Arnaout W. et al.* Liver transplantation for glycogen storage diseases types I, III, IV // *Eur. J. Pediatr.* 1999. Vol. 158 (1). P. S43–S48.
36. *Morioka D., Kasahara M., Takada Y. et al.* Living donor liver transplantation for pediatric patients with inheritable metabolic disorders // *Am. J. Transplant.* 2005. Vol. 5. P. 2754–2763.
37. *Moses S.W., Parvari R.* The variable presentations of glycogen storage disease type IV: A review of clinical, enzymatic and molecular studies // *Curr. Mol. Med.* 2002. Vol. 2. P. 177–188.
38. *Muraca M., Burlina A.B.* Liver and liver cell transplantation for glycogen storage disease type IA // *Acta Gastroenterol. Belg.* 2005. Vol. 68. P. 469–472.
39. *Parker P., Burr I., Slonim A. et al.* Regression of hepatic adenomas in type Ia glycogen storage disease with dietary therapy // *Gastroenterology.* 1981. Vol. 81. P. 534–536.
40. *Poe R., Snover D.C.* Adenomas in glycogen storage disease type Ia. Two cases with unusual histologic features // *Am. J. Surg. Pathol.* 1988. Vol. 12. P. 477–483.
41. *Rake J.P., Visser G., Labrune P. et al.* Glycogen storage disease type I: Diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I) // *Eur. J. Pediatr.* 2002. Vol. 161 (1). P. S46–S49.
42. *Rake J.P., Visser G., Labrune P. et al.* Guidelines for management of glycogen storage disease type I – European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I) // *Eur. J. Pediatr.* 2002. Vol. 161 (1). P. S112–S119.
43. *Reid C.J., Hebert D.* Acute renal failure complicating liver transplantation in twin sisters with glycogen storage disease type Ia // *Transplant. Proc.* 1996. Vol. 28. P. 3629–3631.
44. *Selby R., Starlz T.E., Yunis E. et al.* Liver transplantation for type I and type IV glycogen storage disease // *Eur. J. Pediatr.* 1993. Vol. 152 (1). P. S71–S76.
45. *Shirasawa Y., Nomura T., Yoshida A. et al.* Liver transplantation-associated hypercalcemia followed by acute renal dysfunction // *Intern. Med.* 2004. Vol. 43. P. 802–806.
46. *Starlz T.E., Demetris A.J., Trucco M. et al.* Chimerism after liver transplantation for type IV glycogen storage disease and type I Gaucher's disease // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 328. P. 745–749.
47. *Sokal E.M., Lopez-Silvarrey A., Buts J.P. et al.* Orthotopic liver transplantation for type I glycogenosis unresponsive for medical therapy // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1993. Vol. 16. P. 465–467.
48. *Sokal E.M., Van Hoof F., Alberti D. et al.* Progressive cardiac failure following orthotopic liver transplantation for type IV glycogenosis // *Eur. J. Pediatr.* 1992. Vol. 151. P. 200–203.
49. *Superina R.A., Pearl R.H., Roberts E.A. et al.* Liver transplantation in children. The initial Toronto experience // *J. Pediatr. Surg.* 1989. Vol. 24. P. 1013–1019.
50. *Weinstein D.A., Roy C.N., Fleming M.D. et al.* Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: Implications for the anemia of chronic disease // *Blood.* 2002. Vol. 100. P. 3776–3781.
51. *Wolfsdorf J.I., Holm I.A., Weinstein D.A.* Glycogen storage diseases. Phenotypic, genetic, and biochemical characteristics, and therapy // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1999. Vol. 28. P. 801–823.