

А.Н. Сурков¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1,2,3}, А.С. Потапов^{1,2}, К.В. Савостьянов¹, А.А. Пушков¹,
А.Г. Никитин¹, С.И. Полякова¹, М.В. Рязанов¹, О.В. Кустова¹, В.И. Барский¹, М.Ю. Степанян¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва,
Российская Федерация

Случай множественных аденом печени у подростка с тяжелым течением гликогеновой болезни типа 1b

Представлен клинический случай развития множественных аденом печени у подростка с тяжелым течением гликогеновой болезни типа 1b (идентифицированы мутации с.1042_1043delCT и с.817G>A гена SLC37A4 в компаунд-гетерозиготном состоянии). Ребенку назначена терапия сырым кукурузным крахмалом и гепатопротекторами, но пациент и его родители имели низкую комплаентность к лечению. В 13,5 лет у ребенка, по данным ультразвукового исследования и компьютерной томографии, впервые были выявлены множественные аденомы печени. По причине тяжелого состояния пациента проведение прицельной биопсии очагов на данном этапе оказалось невозможным. В настоящее время проводится коррекция метаболических нарушений, после чего будет решен вопрос о диагностической пункции для определения дальнейшей тактики ведения больного. В обсуждении приведены современные данные о причинах и факторах риска развития аденом печени у пациентов с гликогеновой болезнью, отмечена возможность их малигнизации, представлен алгоритм наблюдения таких больных, а также сведения о методах лечения аденом.

Ключевые слова: гликогеновая болезнь, аденомы печени, диагностика, дети.
(Вестник РАМН. 2014; 11–12: 54–59)

54

Введение

Гликогеновая болезнь (ГБ) типа I, или болезнь Гирке, связанная с дефицитом глюкозо-6-фосфатазы — это одна из наиболее тяжелых форм среди всех гликогенозов, что связано с вероятностью развития острых проявлений гипогликемии даже при непродолжительном голодании и вторичной метаболической декомпенсации (ацидоз, гиперлипидемия, гиперурикемия, дисфункция тромбоцитов). Клинические и патологоанатомические признаки заболевания впервые были описаны E. von Gierke

в 1929 г., а ферментный дефект установлен С.Ф. Согі только в 1952 г. ГБ типа I встречается приблизительно у 1 из 200 тыс. новорожденных. Заболеваемость мальчиков и девочек одинакова. Наследование — ауто-сомно-рецессивное. При этой патологии нарушается как гликогенолиз, так и глюконеогенез, что и обуславливает проявления болезни. Основным клиническим симптомом является гепатомегалия, возникающая в связи с избыточным накоплением гликогена и липидов в гепатоцитах. Обычно болезнь диагностируют через несколько месяцев после рождения, когда у ребенка обнаруживают

A.N. Surkov¹, L.S. Namazova-Baranova^{1,2,3}, A.S. Potapov^{1,2}, K.V. Savost'yanov¹, A.A. Pushkov¹, A.G. Nikitin¹,
S.I. Polyakova¹, M.V. Ryazanov¹, O.V. Kustova¹, V.I. Barskii¹, M.Yu. Stepanyan¹

¹ Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

History Case of Multiple Hepatic Adenomas in Adolescent with Severe Course of Glycogen Storage Disease Type 1b

We represented a case history of multiple hepatic adenomas in an adolescent with severe clinical course of glycogen storage disease type 1b (compound heterozygous mutations c.1042_1043delCT and c.817G>A in the SLC37A4). The patient was prescribed a raw cornstarch and hepatoprotectors therapy, but he and his parents had low compliance to treatment. At the age of 13,5 years ultrasound investigation and computed tomography revealed multiple adenomas. Due to the severe condition of the patient it was impossible to perform focal hepatic biopsy. At present time the patient receives treatment focused on correction of metabolic disturbances, thereafter an applicability of exploratory puncture will be settled for the further patient surveillance. The modern data on causes and risk factors of hepatic adenomas in such patients, the possibility of their malignization, the algorithm of the follow-up and the methods of treatment are presented in the discussion.

Key words: glycogen storage disease, hepatic adenomas, diagnostics, children.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 11–12: 54–59)

увеличение размеров живота и значительное увеличение размеров печени. Тяжесть гипогликемии постепенно нарастает, что приводит к системным метаболическим нарушениям. К известным осложнениям ГБ типа I относят подагрический артрит, остеопороз, задержку полового созревания, ксантоматоз, фиброз или цирроз печени, а также формирование гепатоцеллюлярных аденом (ГЦА), которые развиваются в возрасте 10–30 лет с частотой от 16 до 75% [1–3]. Механизмы их развития до конца не выяснены. В последнее время ведущую роль придают хромосомным и генетическим аномалиям. Так, в исследовании P. S. Kishnani и соавт. сообщалось об одновременном приобретении локуса хромосомы *br* и потере *bq* у пациентов с ГБ типа Ia, имеющим ГЦА [4]. При этом более крупные ГЦА были сопряжены с абберациями хромосомы 6, а сниженная экспрессия *IGFR2R* и *LATS1* (генов-кандидатов на роль супрессоров опухолевого роста) в положении *bq* более чем в 50% случаев ГЦА была ассоциирована с наличием ГБ типа Ia [4]. В свою очередь, J. Zucman-Rossi и соавт., проводившие исследование опухолевых образований у людей с различными заболеваниями печени, показали, что аденомы, сопряженные с активацией β -катенина, имеют более высокий риск малигнизации [5]. R. Froissart и соавт. сообщили о трех случаях обнаружения активированного β -катенина у пациентов с ГЦА, страдающих гликогеновой болезнью типа Ia, причем в одном случае развилась ГЦА [6]. Также появились данные о том, что повышенная сывороточная концентрация одного из белков, индуцированных отсутствием витамина K (PIVKA-II), может свидетельствовать о злокачественном перерождении аденом [7]. Кроме того, обсуждается роль качества метаболического контроля в отношении риска формирования ГЦА [8]. Другой механизм возникновения аденом может быть связан с нарушениями иммунного ответа, которые развиваются у пациентов с ГБ типа I на фоне длительного повреждения печени. Так, S.Y. Kim и соавт. сообщают, что в экспериментальной модели ГБ типа Ia у мышей отмечается стойкое увеличение числа нейтрофилов в периферической крови наряду с повышенным содержанием гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и цитокининдуцируемого хемоаттрактанта нейтрофилов [9].

Клинический пример

Пациент Б., возраст 13 лет 7 мес.

Из анамнеза известно, что ребенок от 2-й беременности (1-я беременность — мальчик, 16 лет, здоров), протекавшей на фоне эпизода острой респираторной инфекции и с отеками на 38-й нед. Роды на 42-й нед, вес при рождении 4020 г, рост 53 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Из родильного дома ребенок выписан на 5-е сут. На грудном вскармливании находился с рождения до 3 мес жизни.

С рождения мать отмечала, что у ребенка увеличен живот, имеются сильная потливость во время сна, частый жидкий стул, одышка. В возрасте 5 мес мальчику впервые выполнено УЗИ органов брюшной полости, при котором выявлены эхопризнаки гепатоспленомегалии. В возрасте 8 мес произошел эпизод рвоты «кофейной гущей», при осмотре печень определялась на +9 см от края правой реберной дуги по среднеключичной линии, селезенка — +4 см. В возрасте 10 мес — тахипноэ до 70/мин, печень — +10 см. Впервые проведено биохимическое исследование крови, по результатам которого выявлена гипогликемия до 3,1 ммоль/л (норма 3,3–5,5 ммоль/л), повышение

активности АЛТ до 72 МЕ/л (норма 5–40 МЕ/л), АСТ — до 105 МЕ/л (норма 5–42 МЕ/л), щелочной фосфатазы — до 668 МЕ/л (норма 60–500 Ед/л), концентрации холестерина — до 10,6 ммоль/л (норма 1,3–6,5 ммоль/л), триглицеридов — до 3,25 ммоль/л (норма 0,34–1,6 ммоль/л).

В ноябре 2001 г. (в возрасте 1 года 3 мес) пациент был впервые проконсультирован специалистами Научного центра здоровья детей (Москва), и на основании клинико-лабораторных данных была диагностирована ГБ типа Ib. Впоследствии диагноз был подтвержден молекулярно-генетически. Классическим методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру были исследованы все кодирующие экзоны и прилегающие интронные области гена *SLC37A4*, выявлены мутации *c.1042_1043delCT (p.Leu348Valfs*53)* и *c.817G>A (p.Gly273Ser)* в компаунд-гетерозиготном состоянии. Интересно, что мутация *c.817G>A (p.Gly273Ser)* ранее не описана в базе данных Human Gene Mutation Database (HGMD), а по данным компьютерного анализа (Alamut Visual v. 2.4) она может являться патогенной. В 2013 г. J. Wang с соавт. обнаружили точно такой же гаплотип у девочки в возрасте 1,5 лет с клинико-лабораторными проявлениями ГБ типа Ib: гепатомегалией и отставанием в физическом развитии, гиперлактатемией и гиперлипидемией [10].

После постановки диагноза мальчику было назначено лечение сырым кукурузным крахмалом и гепатопротекторами. Далее ребенок регулярно проходил стационарное обследование в Научном центре здоровья детей. По данным биохимических анализов крови сохранялся выраженный лактатацидоз (до 17 ммоль/л), цитоллиз (АЛТ до 100 Ед/л, АСТ до 195 Ед/л), гиперхолестеринемия (12,2 ммоль/л). По данным УЗИ органов брюшной полости печень была выражено увеличена, имела ровный контур, гиперэхогенную и диффузную мелкоочаговую неоднородность (стеатоз); дополнительные объемные образования не визуализировались.

В 2008 г. (в возрасте 9 лет) пациенту впервые проведена компьютерная томография органов брюшной полости: печень значительно увеличена в размерах, контуры ее ровные, паренхима гомогенная, рентгеновская плотность незначительно снижена (до +47–51 ед. X). Дополнительные объемные образования в паренхиме печени не визуализировались (рис. 1).

С 2010 по 2013 г. родители с пациентом по собственной инициативе на плановые обследования не являлись, метаболический самоконтроль не проводили, врачебные рекомендации не выполняли, диету ребенок не соблюдал, не принимал сырой кукурузный крахмал.

В мае 2013 г. (в возрасте 12 лет 9 мес) пациент госпитализирован в Научный центр здоровья детей. При осмотре имел типичный вид больного гликогенозом: большой выступающий живот, «кукольное» лицо, короткая шея, тонкие конечности, походка вперевалку. Физическое развитие низкое, дисгармоничное. Рост 110 см (соответствует 5 годам жизни), вес 23 кг (соответствует 7 годам жизни). Кожные покровы чистые, бледные, периферический цианоз, выраженная капиллярная сеть на щеках, ушных раковинах, усиление венозного рисунка на груди, передней брюшной стенке, спине, синяки на голени, повышенная потливость. Дефекты зубной эмали, нарушение осанки, развернутая нижняя апертура грудной клетки, диффузная мышечная гипотония. При аускультации в легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы равномерно, хрипов нет. ЧД 20/мин. Тоны сердца звучные, ритмичные, систолический шум на верхушке средней интенсивности с иррадиацией в левую подмышечную область. Выраженный систолический

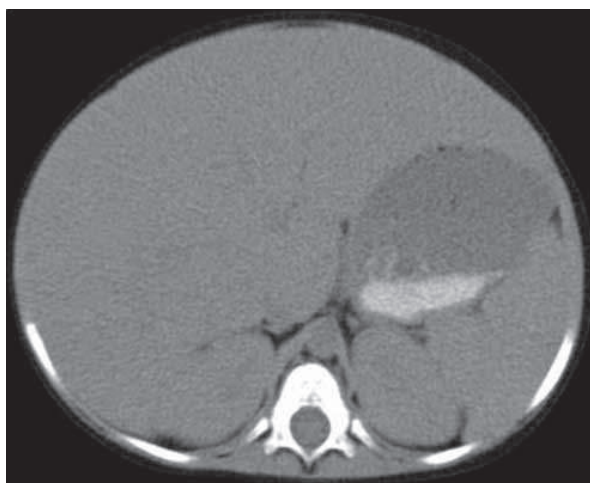


Рис. 1. Компьютерная томограмма органов брюшной полости пациента с гликогеновой болезнью Ib типа в возрасте 9 лет (аксиальная проекция). Печень значительно увеличена в размерах, контуры печени ровные, рентгеновская плотность незначительно снижена (+47–51 ед. X). Дополнительные объемные образования в паренхиме печени не визуализируются.

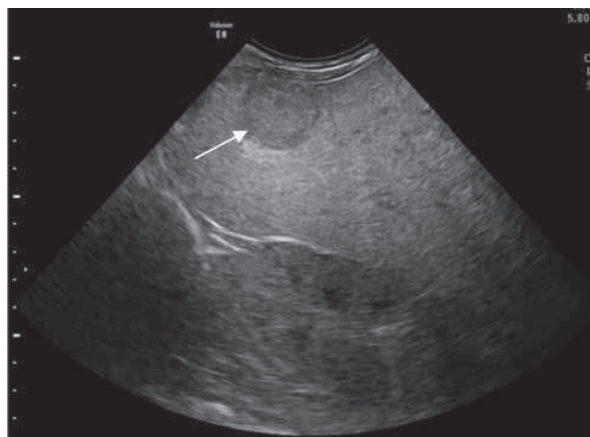
56

и короткий диастолический шум на основании сердца, больше слева, стоя сохраняется. ЧСС 108/мин. АД покоя 115/70 мм рт.ст. Язык обложен, живот резко увеличен в объеме, окружность живота — 73 см. Нижняя граница пе-

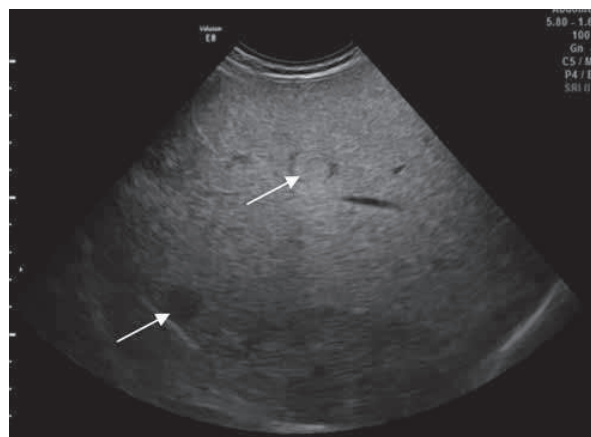
чени при перкуссии: +12+17+20+12+13+7+4 см (начиная с правой средней подмышечной линии); при пальпации печень уплотнена, край ее закруглен, ровный, безболезненный, по правым средней и передней подмышечным линиям в области печени определяется локальное округлое уплотнение до 5 см в диаметре. Селезенка +5 см (оттеснена вниз увеличенной левой долей печени). Стул жидкий, до 3–4 раз/сут, без патологических примесей.

По результатам клинического анализа крови имела место гипохромная железodefицитная анемия средней степени, анизо-, микро-, пойкилоцитоз, нейтропения, тромбоцитоз. По данным биохимического анализа крови — синдром цитолиза и холестаза (АЛТ 100 Ед/л, АСТ 195 Ед/л, ГГТ 154 Ед/л при норме 5–35 Ед/л; гиперлипидемия: холестерин 12,2 ммоль/л, триглицериды — 31,79 ммоль/л; гиперлактатемия 8,1 ммоль/л при норме 0,5–2,2 ммоль/л).

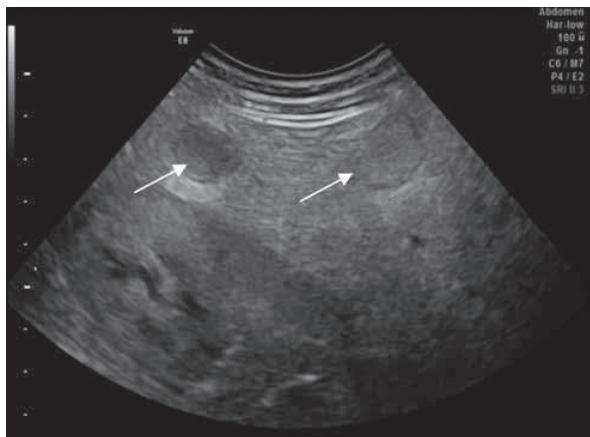
При выполнении УЗИ органов брюшной полости: печень выражено увеличена (левая доля — 87, I сегмент — 28, правая доля — 151 мм), контур ее ровный, угол висцерального края закруглен, увеличен до 58–60°; паренхима печени диффузно неоднородная, резко повышенной эхогенности, сосудистый рисунок выражено обеднен, фиброзный компонент не усилен, в V–VI сегменте визуализируется округлое гиперэхогенное образование размером до 16×15 мм, с четким ровным контурами; в VI сегменте — округлое образование с четким ровным контуром размером 32×29 мм, пониженной эхогенности по сравнению с основной паренхимой печени; аналогичное образование размером до 43×29 мм в III сегменте (рис. 2 а–в). Диаметр ствола воротной вены 8,2 мм,



а



б



в

Рис. 2 (а–в). Эхограммы печени пациента с гликогеновой болезнью Ib типа в возрасте 13 лет. Печень увеличена в размерах, паренхима ее диффузно неоднородная, резко повышенной эхогенности, сосудистый рисунок выражено обеднен (а, б), визуализируются множественные округлые образования различной эхогенности (стрелки).

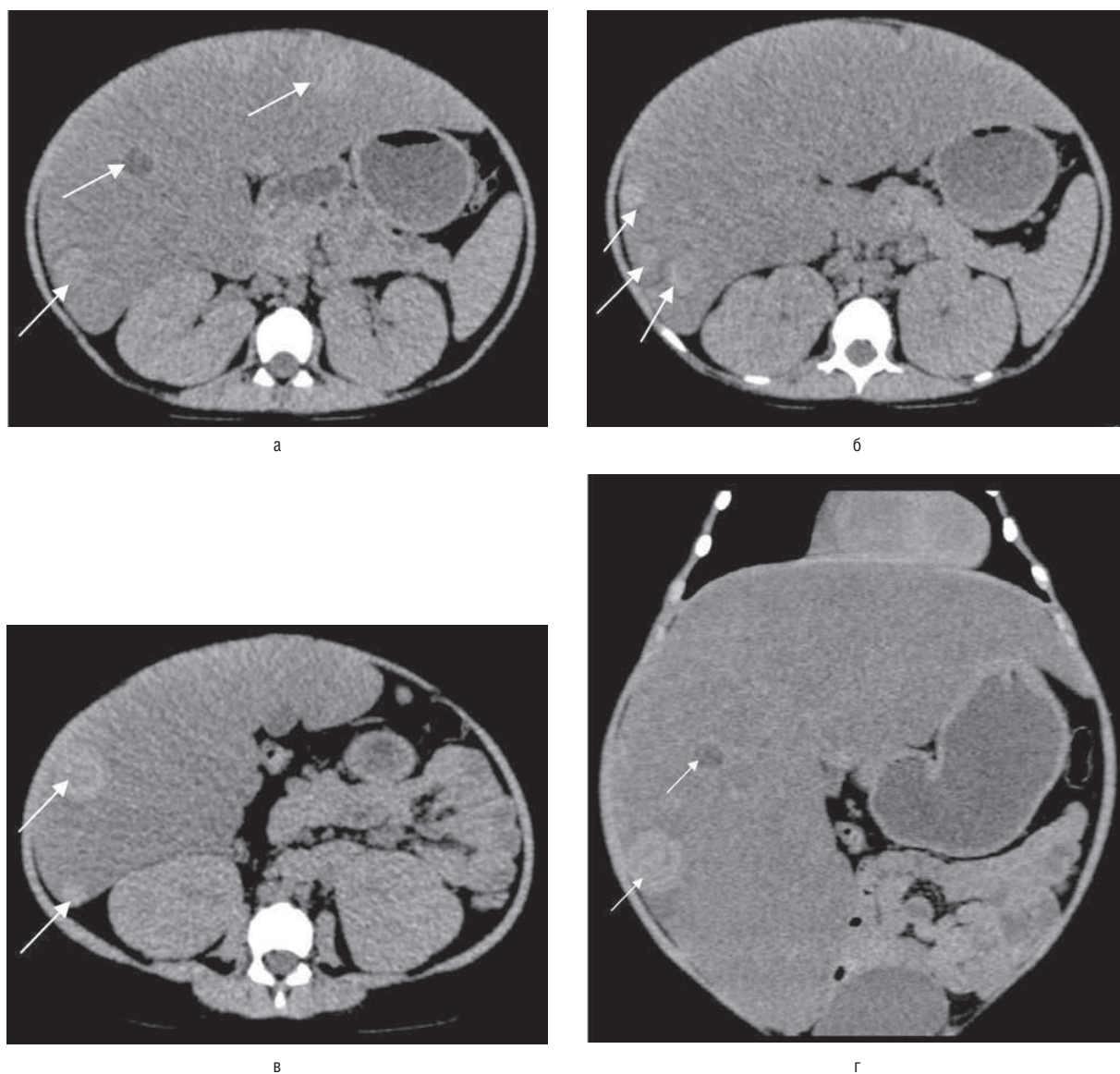


Рис. 3 (а–г). Компьютерные томограммы органов брюшной полости пациента с гликогеновой болезнью Ib типа в возрасте 13 лет (а–в — аксиальная, г — горизонтальная проекция). Печень выражено увеличена в размерах, контуры печени ровные, рентгеновская плотность значительно снижена (+32 ед. X). Во всех отделах печени определяются множественные округлые образования (стрелки) с максимальным диаметром до 30 мм, некоторые из них — однородной мягкотканной плотности, другие — с центральными зонами пониженной плотности. Вокруг отдельных образований определяются тонкие зоны отека паренхимы печени.

кровоток при цветовом доплеровском картировании не изменен; отмечается вертикализация печеночных вен, кровоток по ним монофазный. Селезенка среднего размера (93×54 мм), паренхима ее резко неоднородная, сосудистый рисунок усилен, стенки сосудов уплотнены; диаметр ствола селезеночной вены 5,5 мм, кровоток не изменен, ламинарный; желчный пузырь не увеличен, форма его правильная, стенки уплотнены, просвет эхонегативен. Поджелудочная железа увеличена в размерах (16×14×20 мм), паренхима повышенной эхогенности, резко неоднородная, Вирсунгов проток не расширен. Таким образом, у пациента на фоне выраженной гепатомегалии и диффузных изменений печени впервые были установлены эхопризнаки аденом печени.

С целью уточнения характера очагов была проведена компьютерная томография органов брюшной по-

лости: по сравнению с предыдущим исследованием от 2008 г. зафиксирована отрицательная динамика в виде еще большего увеличения размеров печени, снижения рентгеновской плотности ее паренхимы до +32 ед. X (нарастание выраженности стеатоза). Во всех отделах печени определялись множественные округлые образования максимальным диаметром до 30 мм, некоторые из них — однородной мягкотканной плотности (+50 ед. X), другие — с центральными зонами пониженной плотности. Вокруг отдельных образований в V и VI сегменте определялись тонкие зоны отека паренхимы печени (рис. 3 а–г).

Пациенту выполнена транзитная ультразвуковая эластография печени: медиана составила 6,3 кПа, что соответствовало слабому фиброзу (F1) по шкале METAVIR [11]. В то же время в отдельных участках печени определялись очаги с выражено повышенными значениями

плотности: 10,7; 17,3; 13,5; 14,3; 16,9 кПа (что может соответствовать аденомам), а при проведении измерений в области пальпируемого образования печени плотность оказалась резко повышенной — до 63,9–66,4 кПа (норма до 5,9 кПа).

Для исключения злокачественного характера новообразований было проведено определение содержания онкомаркеров в сыворотке крови. Их концентрация оказалась нормальной: α -фетопротейн — 1,12 МЕ/мл (норма 0–3,2 МЕ/мл), раковый эмбриональный антиген — 1,04 нг/мл (норма 0–4 нг/мл).

Ввиду тяжелого состояния ребенка, связанного с декомпенсацией основного заболевания, выполнение прицельной биопсии очагов печени было противопоказано. В настоящее время проводятся лечебные мероприятия, направленные на купирование метаболических нарушений, после чего будет решен вопрос о возможности выполнения диагностической пункционной биопсии печени для окончательного суждения о характере новообразований.

Обсуждение

58

Нами представлен случай тяжелого течения ГБ типа Ib у подростка, некомплаентного к лечению, на фоне чего у пациента за 3 года развились множественные аденомы печени, которые в случае дальнейшего отсутствия строгого самоконтроля, неадекватного питания и невыполнения врачебных рекомендаций могут прогрессировать, а риск их малигнизации будет повышаться.

В зарубежной медицинской литературе вопрос о роли качества метаболического контроля как одного из основных факторов динамики ГЦА продолжает оставаться дискуссионным. Так, например, еще P. Parker и соавт. описали случаи регресса аденом печени у пациентов с ГБ типа I на фоне строгого приема сырого кукурузного крахмала, самоконтроля уровня гликемии и ведения пищевого дневника [12]. Имеется сообщение H. Iijima и соавт. об исчезновении ГЦА у пациентки, которой в течение 8 лет проводился гемодиализ в связи с тяжелым течением ГБ типа I, осложнившейся почечной недостаточностью [13].

На основании данных ретроспективного анализа 117 пациентов с ГБ типа Ia D.Q. Wang и соавт. определили, что пятилетняя средняя концентрация триглицеридов в сыворотке крови >500 мг/дл является фактором риска быстрого прогрессирования ГЦА, тем самым подтверждая необходимость строгого метаболического контроля у таких пациентов [14].

С другой стороны, M. Di Rocco и соавт. в результате проведенного ретроспективного исследования типа случай—контроль не получили данных, которые бы свидетельствовали о роли метаболического контроля в развитии ГЦА у пациентов с ГБ типа I [8].

Заслуживают внимания данные, представленные J. Calderago и соавт., которые описали молекулярный профиль 25 аденом, обнаруженных у 15 пациентов с ГБ типа I: 52% имели воспалительный характер, связанный с мутациями либо интерлейкин 6-сигнального трансдучера (IL6ST, гликопротеин 130), либо GNAS-комплексного локуса; 28% были β -катенинактивированными, 20% — неклассифицируемыми [15]. При этом интересно, что в отличие от спорадических случаев развития ГЦА при ГБ не было выявлено опухолей, связанных с инактивацией гепатоцитарного ядерного фактора 1- α (HNF1A). Этот факт авторы объясняют сходными метаболическими дефектами, наблюдаемыми как при HNF1A-инактивации, так и при дефиците глюкозо-6-фосфатазы, лежащих в основе развития ГБ типа I. Относительно высокая распространенность у пациентов с ГБ β -катенинактивированных ГЦА увеличивает риск их малигнизации [15].

Как видно из представленных данных, возможность развития ГЦА с их последующей трансформацией в гепатоцеллюлярные карциномы хорошо известна лишь при ГБ типа I. В связи с этим интересно сообщение T.M. Manzia и соавт., впервые в мировой практике обнаруживших морфологически подтвержденную гепатоцеллюлярную карциному у пациента с ГБ типа VI [16].

Согласно клиническим рекомендациям, разработанным на основании результатов Европейского исследования по ГБ типа I (European Study on Glycogen Storage Disease Type I), нашему пациенту требуется проведение регулярного визуализационного контроля: УЗИ печени следует выполнять не реже одного раза в 6 мес, МРТ печени — ежегодно. Исследование содержания α -фетопротейна и ракового эмбрионального антигена в сыворотке крови для исключения злокачественной трансформации ГЦА показано каждые 3 мес. Проведение компьютерной томографии целесообразно в случае планирования хирургической резекции аденом [1].

Заключение

Развитие аденом печени и высокий риск их малигнизации у детей с ГБ типа I является серьезной проблемой практической педиатрии. В связи с этим врачам следует быть более внимательными в отношении своевременного обнаружения объемных образований печени у таких пациентов для избрания верной тактики лечения.

Конфликт интересов

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Rake J.P., Visser G., Labruno P., Leonard J.V., Ullrich K., Smit G.P. 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; 161 (Suppl. 1): 20–34.
2. Сурков А.Н. Гликогеновая болезнь у детей: современные представления (часть I). *Вопросы современной педиатрии.* 2012; 11 (2): 30–42.
3. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Сурков А.Н., Потопов А.С., Баканов М.И., Полякова С.И., Гундобина О.С., Лозоватор А.Л. Гликогеновая болезнь у детей: учебное пособие. М.: ПедуапБ. 2012. 127 с.
4. Kishnani P.S., Chuang T.P., Bali D., Koeberl D., Austin S., Weinstein D.A., Murphy E., Chen Y.T., Boyette K., Liu C.H., Chen Y.T., Li L.H. Chromosomal and genetic alterations in human hepatocellular adenomas associated with type Ia glycogen storage disease. *Hum. Mol. Genet.* 2009; 18 (24): 4781–4790.
5. Zucman-Rossi J., Jeannot E., Nhieu J.T., Scoazec J.Y., Guettier C., Rebouissou S., Bacq Y., Leteurtre E., Paradis V., Michalak S., Wendum D., Chiche L., Fabre M., Mellottee L., Laurent C.,

- Partensky C., Castaing D., Zafrani E.S., Laurent–Puig P., Balabaud C., Bioulac–Sage P. Genotype–phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology*. 2006; 43 (3): 515–524.
6. Froissart R., Piraud M., Boudjemline A.M., Vianey–Saban C., Petit F., Hubert–Buron A., Eberschweiler P.T., Gajdos V., Labrunet Ph. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet J. Rare Dis*. 2011; 6: 27.
 7. Sakamoto A., Hayashi H., Sakamoto I., Isomoto I., Eguchi S., Takatsuki M., Kanematsu T., Abe K., Hayashi T., Uetani M. Multiple hepatocellular adenomas in a patient with glycogen storage disease type I: various enhancement patterns in MRI with Gd-EOB-DTPA. *Abdom. Imaging*. 2012; 37 (2): 239–243.
 8. Di Rocco M., Calevo M.G., Taro M., Melis D., Allegri A.E., Parenti G. Hepatocellular adenoma and metabolic balance in patients with type Ia glycogen storage disease. *Mol. Genet. Metab*. 2008; 93 (4): 398–402.
 9. 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.
 10. Wang J., Cui H., Lee N.C., Hwu W.L., Chien Y.H., Craigen W.J., Wong L.J., Zhang V.W. Clinical application of massively parallel sequencing in the molecular diagnosis of glycogen storage diseases of genetically heterogeneous origin. *Genet. Med*. 2013; 15 (2): 106–114.
 11. Muñoz R., Ramírez E., Fernandez I., Martin A., Romero M., Romero E., Dominguez–Gil B., Hernandez A., Morales E., Andres A., Castellano G., Morales J.M. Correlation between fibroscan, liver biopsy, and clinical liver function in patients with hepatitis C virus infection after renal transplantation. *Transplant. Proc*. 2009; 41 (6): 2425–2426.
 12. Parker P., Burr I., Slonim A., Ghishan F.K., Greene H. Regression of hepatic adenomas in type Ia glycogen storage disease with dietary therapy. *Gastroenterology*. 1981; 81 (3): 534–536.
 13. Iijima H., Moriwaki Y., Yamamoto T., Takahashi S., Nishigami T., Hada T. Spontaneous regression of hepatic adenoma in a patient with glycogen storage disease type I after hemodialysis: ultrasonographic and CT findings. *Intern. Med*. 2001; 40 (9): 891–895.
 14. Wang D.Q., Fiske L.M., Carreras C.T., Weinstein D.A. Natural history of hepatocellular adenoma formation in glycogen storage disease type I. *J. Pediatr*. 2011; 159 (3): 442–446.
 15. Calderaro J., Labrunet P., Morcrette G., Rebouissou S., Franco D., Prévot S., Quaglia A., Bedossa P., Libbrecht L., Terracciano L., Smit G.P., Bioulac–Sage P., Zucman–Rossi J. Molecular characterization of hepatocellular adenomas developed in patients with glycogen storage disease type I. *J. Hepatol*. 2013; 58 (2): 350–357.
 16. Manzia T.M., Angelico R., Toti L., Cillis A., Ciano P., Orlando G., Anselmo A., Angelico M., Tisone G. Glycogen storage disease type Ia and VI associated with hepatocellular carcinoma: two case reports. *Transplant. Proc*. 2011; 43 (4): 1181–1183.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Сурков Андрей Николаевич, кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог отделения восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы НИИ ППиВЛ Научного центра здоровья детей
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 134-02-76, **e-mail:** surkov@nczd.ru

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора — директор НИИ ППиВЛ Научного центра здоровья детей
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-20, **e-mail:** namazova@nczd.ru

Потапов Александр Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 134-15-82, **e-mail:** apotap@mail.ru

Савостьянов Кирилл Викторович, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной генетики и клеточной биологии НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 134-09-19, **e-mail:** genelab@nczd.ru

Пушков Александр Алексеевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 134-09-19, **e-mail:** genelab@nczd.ru

Никитин Алексей Георгиевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 134-09-19, **e-mail:** genelab@nczd.ru

Полякова Светлана Игоревна, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 134-15-82, **e-mail:** polyakova1963@list.ru

Рязанов Михаил Валерьевич, заведующий отделением ультразвуковой диагностики КДЦ НИИ ППиВЛ Научного центра здоровья детей
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-20, **e-mail:** ryazanov@nczd.ru

Кустова Ольга Владимировна, научный сотрудник отделения компьютерной томографии НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 134-13-62, **e-mail:** o.v.kustova@gmail.com

Барский Владимир Ильич, кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики КДЦ НИИ ППиВЛ Научного центра здоровья детей
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-20, **e-mail:** info@nczd.ru

Степанян Марина Юлиановна, аспирант отделения восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы НИИ ППиВЛ Научного центра здоровья детей
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 134-02-76, **e-mail:** stepanianmarina@yandex.ru