

И.А. Гимаев, А.Ю. Щербина

## СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И МЕТОДЫ ТЕРАПИИ ГЛИКОГЕНОВОЙ БОЛЕЗНИ 1b ТИПА

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, Москва, РФ



На сегодняшний день диагностика и лечение наследственных метаболических заболеваний является актуальным вопросом педиатрии. Гликогеновая болезнь 1b типа занимает особую нишу среди наследственных патологий, поскольку сочетает в себе черты метаболического заболевания и иммунодефицита, что представляет определенные трудности для корректного лечения. В представленном обзоре литературы рассматриваются современные данные о молекулярных механизмах патогенеза такого необычного сочетания, ставится акцент на наименее изученных моментах, представляющих базу для дальнейших исследований, а также кратко рассматриваются современные подходы к терапии иммунологических нарушений, характерных для гликогеновой болезни 1b типа. Данный обзор представляет клинический интерес в первую очередь для педиатров и иммунологов, но также и научный интерес для биологов и биохимиков.

**Ключевые слова:** первичные иммунодефициты, гликогеновая болезнь, T-регуляторные клетки, FoxP3, FoxP3-E2.

**Цит.:** И.А. Гимаев, А.Ю. Щербина. Современные взгляды на иммунопатологические аспекты и методы терапии гликогеновой болезни 1b типа. *Педиатрия*. 2019; 98 (3): 253–257.

I.A. Gimaev, A.Y. Shcherbina

## MODERN VIEWS ON IMMUNOPATHOLOGICAL ASPECTS AND METHODS OF TREATMENT OF GLYCOGEN STORAGE DISEASE

National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev, Moscow, Russia

Currently, diagnostics and treatment of hereditary metabolic diseases is a pressing issue in pediatrics. The glycogen storage disease type 1b holds a special place among hereditary pathologies, since it combines features of metabolic disease and immunodeficiency, which presents certain difficulties for correct treatment. This literature review examines current data on molecular mechanisms of such unusual combination pathogenesis, focuses on the least studied points, which are the basis for further research, and also briefly discusses current approaches to treatment of immunological disorders typical for glycogen storage disease type 1b. This review presents clinical interest primarily for pediatricians and immunologists, but also scientific interest for biologists and biochemists.

**Keywords:** primary immunodeficiency, glycogen storage disease, T-regulatory cells, FoxP3, FoxP3-E2.

**Quote:** I.A. Gimaev, A.Y. Shcherbina. Modern views on immunopathological aspects and methods of treatment of glycogen storage disease. *Pediatrics*. 2019; 98 (3): 253–257.

### Контактная информация:

Щербина Анна Юрьевна – д.м.н., проф., зам. директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий, заведующая отделением иммунологии Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ

Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1  
Тел.: (495) 287-65-70, доб. 6299,  
E-mail: shcher26@hotmail.com  
Статья поступила 10.04.19,  
принята к печати 20.05.19.

### Contact Information:

Shcherbina Anna Yuryevna – MD., prof., deputy director of the Institute of Hematology, Immunology and Cell Technologies, head of Immunology Department, National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev

Address: Russia, 117997, Moscow, SPS-7, Samory Mashela str., 1  
Tel.: (495) 287-65-70, ext. 6299,  
E-mail: shcher26@hotmail.com  
Received on Apr. 10, 2019,  
submitted for publication on May 20, 2019.

Гликогеновая болезнь (гликогеноз, glycogen storage disease, GSD, МКБ10 — E74.0) – наследственное метаболическое заболевание, которое из-за разнообразной клинической картины, отсутствия единых стандартов лечения и диагностики в Российской Федерации представляет актуальную проблему для врачей различных специальностей, особенно педиатрического профиля. По разным оценкам, частота гликогенозов составляет 1 случай на 20 000–43 000 живых новорожденных [1]. На сегодняшний день используют классификацию гликогенозов, предложенную G. Cori в 1954 г.: типы гликогеновой болезни обозначаются римскими цифрами и располагаются в порядке открытия соответствующих ферментных дефектов [2]. Частота гликогеновой болезни 1-го типа составляет 0,25–1 случай на 100 000 новорожденных, при этом доля гликогеноза 1b типа составляет 20% от всех случаев гликогенозов 1-го типа [3]. Причиной гликогеновой болезни 1b типа (GSD-1b) являются мутации гена *SLC37A4*, который кодирует микросомальный транспортный белок T1 (транслоказу глюкозо-6-фосфатазы, G6PT), который экспрессируется во всех тканях организма [4].

Отличительной особенностью GSD-1b являются разнообразные симптомы иммунной дисрегуляции, что делает этот тип гликогеноза не только метаболическим заболеванием, черты которого включают в себя гипогликемию, гиперлипидемию, триглицеридемию, гиперурикемию [5], но и иммунодефицитным состоянием, требующим особого подхода к лечению пациентов с GSD-1b. По современным представлениям, причина этого сочетания заключается в связи между активностью G6PT в иммунных клетках и их функцией [6]. Именно поэтому данное заболевание представляет интерес для врача-иммунолога. Так, например, нейтропения и нейтрофильная дисфункция являются хорошо описанной чертой данного типа гликогеноза [7]. Нейтрофильная дисфункция включает в себя нарушение хемотаксиса, эндотелиальной адгезии, фагоцитоза и респираторного взрыва [8, 9]. Вследствие этого пациенты с GSD-1b восприимчивы к рецидивирующим бактериальным и грибковым инфекциям, среди которых чаще всего встречаются афтозные стоматиты, гингивиты, фурункулез, отиты, пародонтиты, а также воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) [10], нередко представленные Крон-подобным колитом [11, 12]. Нейтрофилы не могут продуцировать глюкозу посредством глюконеогенеза, глюкоза поступает в них из крови при помощи переносчиков глюкозы (GLUT). Внутри нейтрофилов глюкоза метаболизируется гексокиназой-3 (HK3) до глюкозо-6-фосфата (G6P), который при помощи G6PT транслоцируется в просвет эндоплазматического ретикулума (ЭР). В дальнейшем в здоровых клетках при помощи фермента глюкозо-6-фосфатазы-β (G6Pase-β) происходит гидролиз G6P до глюкозы и фосфата,

таким образом, свободная глюкоза может возвращаться в цитоплазму клетки обратно из ЭР. Этот цикл циркуляции глюкозы между цитоплазмой и ЭР жизненно необходим клеткам для поддержания баланса между метаболически активным глюкозо-6-фосфатом и эндогенной глюкозой. Следовательно, нарушение этого цикла в G6PT-дефицитных нейтрофилах приводит к нарушению энергетического гомеостаза и функциональной активности, а также к метаболической гипоксии и эндоплазматическому стрессу [13]. Это приводит к экспрессии фактора, индуцируемого гипоксией 1α (HIF-1α), а также повышенной экспрессии белка-шаперона Hsp90. HIF-1α играет жизненно важную роль в регуляции энергетического обмена в миелоидных клетках в условиях гипоксии [14]. Его повышенная экспрессия приводит к увеличению захвата кислорода клеткой, а также стимуляции ангиогенеза (за счет фактора ангиогенеза VEGF). Помимо этого, HIF-1α регулирует экспрессию множества генов, но полная функция этого фактора транскрипции сложна и не до конца понятна на сегодняшний день. Показано, что HIF-1α также является активатором γ-рецептора пролифератора пероксисом (PPAR-γ) – ядерного рецептора, регулирующего метаболизм липидов, инактивацию избытка пероксидных радикалов и активность воспаления [15]. Весьма интересен тот факт, 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 приводило эти же параметры к физиологической норме. Не менее важно, что применение GW9662 в эксперименте с G6PT-дефицитными нейтрофилами достоверно повышало их хемотаксис и активность респираторного взрыва [16]. Таким образом, нарушение энергетического гомеостаза и активация пути HIF-1α/PPAR-γ лежат в основе дисфункции нейтрофилов при GSD-1b (рис. 1).

Гораздо менее изученным на сегодняшний день, но при этом весьма существенным аспектом

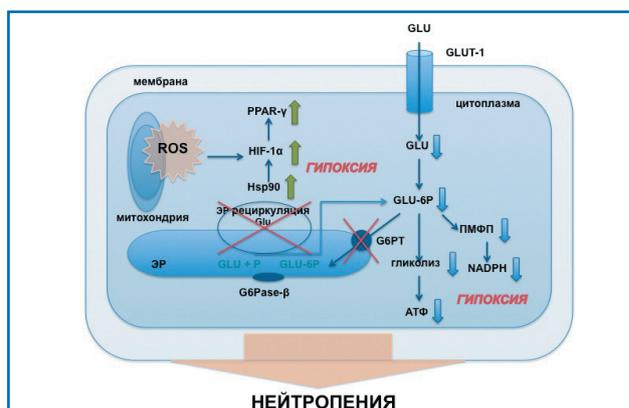


Рис. 1. Современные представления о дисфункции нейтрофилов при GSD-1b (по H.S. Jun).

GLU – глюкоза; P – фосфат; GLU-6P – глюкозо-6-фосфат; ПМФП – пентозомонофосфатный путь; ЭР – эндоплазматический ретикулум; ROS – реактивные формы кислорода (reactive oxygen species).

иммунопатологии при гликогеновой болезни 1b типа является Т-клеточная дисрегуляция, предположительно приводящая к повышенному риску аутоиммунных заболеваний. К нынешнему моменту в литературе описаны отдельные наблюдения и клинические случаи, на основании которых была выдвинута гипотеза о корреляции между наблюдаемой аутоиммунной патологией и гликогенозом 1b. В частности, у больных с GSD-1b описаны болезнь Крона [11], аутоиммунный тиреоидит [17], миастения гравис [18], ревматоидный артрит, аутоиммунный дефицит соматотропного гормона и ANA-ассоциированный васкулит [19]. Интересно отметить, что в описанных случаях у пациентов с GSD-1b наблюдалась лимфопения за счет популяции CD3+ лимфоцитов. Однако на сегодняшний день имеется лишь два больших современных исследования молекулярных механизмов дисфункции лимфоцитов и их взаимосвязи с гликолизом и клиническими проявлениями у пациентов с GSD-1b. Наиболее вероятной причиной этих проявлений являются снижение числа Т-регуляторных клеток (Treg), а также их биологическая дисфункция, связанная с нарушением метаболизма глюкозо-6-фосфата [19, 20]. Как известно, Treg участвуют в поддержании иммунологической толерантности и контроле аутоиммунитета [21]. Treg подразделяются на две основные подгруппы в зависимости от происхождения и обе экспрессируют фактор транскрипции FoxP3. Одна субпопуляция происходит из тимуса, а другая субпопуляция – из превращения CD4+CD25- периферических наивных (conventional) Т-клеток (Tconv) [22]. На сегодняшний день установлено, что активация и дифференцировка клеток Treg основываются на множественных сигнальных путях, таких как стимуляция Т-клеточного рецептора (TCR), костимулирующей молекулы CD28 и передача сигналов с помощью интерлейкина 2 (IL2) через его рецептор (IL2R) [23]. Не так давно было установлено, что активация и дифференцировка Т-клеток сопровождаются уменьшением β-окисления и значительным усилением гликолиза [24]. В литературе описаны Т-регуляторные клетки (Treg), развивающиеся из Tconv при низкой концентрации регуляторных цитокинов (например, TGFβ или IL10) после субоптимальной стимуляции Tconv через TCR, которые представляют собой высоко гликолитически и метаболически активную фракцию пролиферирующих клеток с преимущественной экспрессией особого сплайсинг-варианта FoxP3, содержащего экзон 2 гена *FOXP3* (FoxP3-E2) [20]. Крайне интересен тот факт, что среди всех сплайсинг-вариантов человеческого FoxP3, которых на сегодняшний день известно около 8, именно FoxP3-E2 играет важнейшую роль в супрессивной функции Treg [20, 25, 26]. При исследовании молекулярных механизмов связи интенсивности гликолиза в Treg и экспрессии FoxP3-E2 была установлена ключевая роль фермента гликолиза енолазы-1



Рис. 2. Современные представления о механизме дисрегуляции Treg при GSD-1b.

(рис. 2). В эксперименте енолаза-1 непосредственно влияла на экспрессию Foxp3-E2 после связывания с промотором гена *FOXP3* [20].

В другом исследовании *in vivo* при GSD-1b более выраженное снижение FoxP3+ Treg наблюдалось у пациентов с GSD-1b и тем или иным аутоиммунным нарушением [19]. Интересно также отметить, что при исследовании супрессивной функции Treg пациентов с GSD-1b было обнаружено, что при совместном культивировании аутологичных и гетерологичных наивных Т-клеток и Treg с нарушением G6ПТ, Treg у пациентов с GSD-1b подавляли цитокиновую продукцию при стимуляции Т-клеточного рецептора (TCR) наивных Т-клеток гораздо меньше, чем контрольные Treg. Помимо этого, исследование кинетики экспрессии FoxP3 у дефектных Treg показало значительную задержку скорости экспрессии FoxP3 при индукции периферических Treg пациентов с GSD-1b по сравнению с контрольными Treg [19].

Учитывая разнообразную клиническую картину заболевания, сочетание иммунодефицита и различных метаболических нарушений, а также отсутствие каких-либо стандартизированных подходов к лечению, ведение пациентов с гликогеновой болезнью 1b типа представляет определенные трудности для педиатров и иммунологов. На сегодняшний день установлена абсолютная эффективность коррекции нейтропении с помощью регулярной терапии гранулоцитарными колониестимулирующими факторами (G-CSF). Эта терапия достоверно приводит к снижению рецидивов инфекционных заболеваний, их продолжительности и интенсивности за счет поддержания физиологического уровня нейтрофилов у пациентов с гликогенозом 1b [9, 27].

Учитывая выраженные метаболические нарушения, требующие пожизненных коррекций и контроля, низкое качество жизни, многие пациенты с гликогеновой болезнью 1-го типа нуждаются в трансплантации печени [28–31]. Интересно отметить, что после трансплантации печени корректируются почти все метаболические нарушения, однако нейтропения, рецидивирующие инфекционные эпизоды и лимфопения, характерная для гликогеновой болезни 1b типа, сохранялись и после трансплантации [27,

29, 31]. Возможно, это объясняется убиквитарной экспрессией G6PT [4, 5], потому как трансплантация печени приводит к восстановлению функции G6PT лишь в гепатоцитах, но не в остальных клетках организма.

Принимая во внимание неэффективность трансплантации печени в плане коррекции иммунных нарушений, разрабатываются новые методы эффективной терапии пациентов с гликогенозом 1b типа. За последние несколько лет в мировой литературе были описаны успешные трансплантации костного мозга, которые в дальнейшем привели к полной иммунной реконструкции и, соответственно, коррекции нейтропении и значительному улучшению качества жизни пациентов [27, 32, 33].

Не меньший интерес представляют вопрос и перспективы генной терапии. На сегодняшний день разработаны несколько человеческих G6PT-содержащих рекомбинантных аденовирусных векторов (rAAV) [34]. Описанные в литературе исследования показали, что hG6PT-экспрессирующий вектор rAAV успешно доставил трансген G6PT у мышей с фенотипом GSD-1b, у которых в последующем была достигнута не только метаболическая, но и миелоидная коррекция [34, 35]. Тем не менее, отсутствие каких-либо клинических исследований у людей, а также недостаточное количество самих исследований на мышцах не позволяют сделать досто-

верные выводы об эффективности или неэффективности генной терапии, необходимы дальнейшие исследования.

Таким образом, 1b тип гликогеновой болезни по имеющимся на сегодняшний день данным является иммунодефицитным состоянием. Пациенты с GSD-1b нуждаются не только в коррекции метаболических нарушений, но и в полноценной терапии иммунных нарушений. Наиболее предпочтительным и эффективным методом коррекции нейтропении на сегодняшний день считается длительная и регулярная терапия G-CSF, которая достоверно приводит к улучшению качества жизни пациентов, снижению рецидивов бактериальных инфекций. Дисрегуляция популяций лимфоцитов при GSD-1b остается наименее изученным аспектом иммунопатологии. Учитывая малое количество исследований, малую выборку пациентов, а также скудное описание патофизиологических механизмов дисрегуляции Treg, достоверно говорить о предрасположенности пациентов с GSD-1b к аутоиммунной патологии на сегодняшний момент не представляется возможным, необходимы дальнейшие биологические и клинические исследования.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Источник финансирования:** отсутствует.

Gimaev I.A.  0000-0002-1477-2373

Shcherbina A.Y.  0000-0002-3113-4939

## Литература

1. Dieckgraefe B, Korzenik J, Husain A, Dieruf L. Association of glycogen storage disease 1b and Crohn disease: results of a North American survey. *European Journal of Pediatrics*. 2002; 161 (1): S88–S92.
2. Cori GT. Glycogen structure and enzyme deficiencies in Glycogen Storage Disease. *Harvey Lecture*. 1954; 48: 145–147.
3. Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J. Gastroenterol*. 2007; 13 (18): 2541–2553.
4. Hiraiwa H, Pan CJ, Lin B, Moses SW, Chou JY. Inactivation of the glucose 6-phosphate transporter causes glycogen storage disease type 1b. *J. Biol. Chem*. 1999; 274: 5532–5536.
5. Matern D, Seydewitz HH, Bali D, Lang C, Chen YT. Glycogen storage disease type I: diagnosis and phenotype/genotype correlation. *Eur. J. Pediatr*. 2002; 161 (Suppl. 1): S10–S19.
6. Leuzzi R, Banhegyi G, Kardon T, Marcolongo P, Capecchi PL, Burger HJ, Benedetti A, Fulceri R. Inhibition of microsomal glucose-6-phosphate transport in human neutrophils results in apoptosis: a potential explanation for neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type 1b. *Blood*. 2003; 101: 2381–2387.
7. Narisawa K, Ishizawa S, Okumura H, Tada K, Kuzuya T. Neutrophil metabolic dysfunction in genetically heterogeneous patients with glycogen storage disease type 1b. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 1986; 9 (3): 297–300.
8. Chou JY, Jun HS, Mansfield BC. Neutropenia in type 1b glycogen storage disease. *Curr. Opin. Hematol*. 2010; 17: 36–42.
9. Chou JY, Jun HS, Mansfield BC. Glycogen storage disease type I and G6Pase- $\beta$  deficiency: etiology and therapy. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2010; 6 (12): 676–688.
10. Visser G, Rake JP, Fernandes J, Labrune P, Leonard JV, Moses S, Ullrich K, Smit GP. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type 1b: results of the European Study on Glycogen Storage Disease type I. *J. Pediatr*. 2000; 137: 187–191.
11. Dieckgraefe B, Korzenik J, Husain A, Dieruf L. Association of glycogen storage disease 1b and Crohn disease: results of a North American survey. *European Journal of Pediatrics*. 2002; 161: S88–S92.
12. Melis D, Parenti G, Della Casa R, Sibilio M, Berni Canani R, Terrin G, Cucchiara S, Andria G. Crohn's-like ileocolitis in patients affected by glycogen storage disease 1b: two years' follow-up of patients with a wide spectrum of gastrointestinal signs. *Acta Paediatr*. 2003; 92: 1415–1421.
13. Jun HS, Lee YM, Cheung YY, McDermott DH, Murphy PM, De Ravin SS, Mansfield BC, Chou JY. Lack of glucose recycling between endoplasmic reticulum and cytoplasm underlies cellular dysfunction in glucose-6-phosphatase- $\beta$  deficient neutrophils in a congenital neutropenia syndrome. *Blood*. 2010; 116 (15): 2783–2792.
14. Cramer T, Yamanishi Y, Clausen BE, Förster I, Pawlinski R, Mackman N, Haase VH, Jaenisch R, Corr M, Nizet V, Firestein GS, Gerber HP, Ferrara N, Johnson RS. HIF-1 $\alpha$  is essential for myeloid cell-mediated inflammation. *Cell*. 2003; 112 (5): 645–657.
15. Peyssonnaud C, Datta V, Cramer T, Doedens A, Theodorakis EA, Gallo RL, Hurtado-Ziola N, Nizet V, Johnson RS. HIF-1 $\alpha$  expression regulates the bactericidal capacity of phagocytes. *J. Clin. Invest*. 2005; 115 (7): 1806–1815.
16. Jun HS, Weinstein DA, Lee YM, Mansfield BC, Chou JY. Molecular mechanisms of neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type 1b. *Blood*. 2013; 123 (18): 2843–2853.
17. Melis D, Pivonello R, Parenti G, Casa RD, Salerno M, Lombardi G, Andria G. Increased Prevalence of Thyroid Autoimmunity and Hypothyroidism in Patients with Glycogen Storage Disease Type I. *The Journal of Pediatrics*. 2007; 150 (3): 300–305.
18. Melis D, Balivo F, Della Casa R, Romano A, Taurisano R, Capaldo B, Riccardi G, Monsurro MR, Parenti G, Andria G. Myasthenia gravis in a patient affected by glycogen storage disease type 1b: a further manifestation of an increased risk for autoimmune disorders? *J. Inherit. Metab. Dis*. 2008; 31 (Suppl. 2): S227–S231.
19. Melis D, Carbone F, Minopoli G, La Rocca C, Perna F, De Rosa V, Galgani M, Andria G, Parenti G, Matarese G. Cutting

Edge: Increased Autoimmunity Risk in Glycogen Storage Disease Type 1b Is Associated with a Reduced Engagement of Glycolysis in T Cells and an Impaired Regulatory T Cell Function. *J. Immunol.* 2017; 198 (10): 3803–3808.

20. De Rosa V, Galgani M, Porcellini A, Colamatteo A, Santopaolo M, Zuchegna C, Romano A, De Simone S, Procaccini C, La Rocca C, Carrieri PB, Maniscalco GT, Salvetti M, Buscarinu MC, Franzese A, Mozzillo E, La Cava A, Matarese G. Glycolysis controls the induction of human regulatory T cells by modulating the expression of FOXP3 exon 2 splicing variants. *Nature Immunology.* 2015; 16 (11): 1174–1184.

21. Dejaco C, Duftner C, Grubeck-Loebenstern B, Schirmer M. Imbalance of regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Immunology.* 2006; 117 (3): 289–300.

22. Goldstein JD, Pérol L, Zaragoza B, Baeyens A, Marodon G, Piaggio E. Role of cytokines in thymus-versus peripherally derived-regulatory T cell differentiation and function. *Front. Immunol.* 2013; 4: 155.

23. Chen W, Jin W, Hardegen N, Lei KJ, Li L, Marinos N, McGrady G, Wahl SM. Conversion of peripheral CD4+CD25-naïve T cells to CD4+CD25+ regulatory T cells by TGF- $\beta$  induction of transcription factor Foxp3. *J. Exp. Med.* 2003; 198: 1875–1886.

24. Pearce EL, Pearce EJ. Metabolic pathways in immune cell activation and quiescence. *Immunity.* 2013; 38: 633–643.

25. Kaur G, Goodall JC, Jarvis LB, Hill Gaston JS. Characterization of Foxp3 splice variants in human CD4+ and CD8+ T cells—identification of Foxp3 $\Delta$ 7 in human regulatory T cells. *Mol. Immunol.* 2010; 48: 321–332.

26. Smith EL, Finney HM, Nesbitt AM, Ramsdell F, Robinson MK. Splice variants of human FOXP3 are functional inhibitors of human CD4+ T-cell activation. *Immunology.* 2006; 119: 203–211.

27. Dale DC, Bolyard AA, Marrero T, Kelley ML, Makaryan V, Tran E, Leung J, Boxer LA, Kishnani PS, Austin S, Wanner C, Ferrecchia IA, Khalaf D, Maze D, Kurtzberg J, Zeidler

C, Welte K, Weinstein DA. Neutropenia in glycogen storage disease Ib: outcomes for patients treated with granulocyte colony-stimulating factor. *Curr. Opin. Hematol.* 2019; 26 (1): 16–21.

28. Bhattacharya K, Heaton N, Rela M, Walter JH, Lee PJ. The benefits of liver transplantation in glycogenosis type 1b. *J. Inher. Metab. Dis.* 2004; 27: 539–540.

29. Kasahara M, Horikawa R, Sakamoto S, Shigeta T, Tanaka H, Fukuda A, Nakagawa A. Living donor liver transplantation for glycogen storage disease type Ib. *Liver Transplantation.* 2009; 15 (12): 1867–1871.

30. Koestinger A, Gillet M, Chioloro R, Mosimann F, Tappy L. Effect of liver transplantation on hepatic glucose metabolism in a patient with type I glycogen storage disease. *Transplantation.* 2000; 69 (10): 2205–2207.

31. Martin AP, Bartels M, Schreiber S, Buehrdel P, Hauss J, Fangmann J. Successful staged kidney and liver transplantation for glycogen storage disease type Ib: A case report. *Transplant Proc.* 2006; 38: 3615–3619.

32. Mehryar LS, Abu-Arja R, Rangarajan HG, Pai V, Bartholomew DW, Rose MJ, Bajwa RPS. Matched unrelated donor transplantation in glycogen storage disease type 1b patient corrects severe neutropenia and recurrent infections. *Bone Marrow Transplantation.* 2018; 53 (8): 1076–1078.

33. Pierre G, Chakrapani A, Mckiernan P, Hendriks C, Lawson S, Chakrapani A. Bone Marrow Transplantation in Glycogen Storage Disease Type 1b. *The Journal of Pediatrics.* 2008; 152 (2): 286–288.

34. Kwon JH, Lee YM, Cho JH, Kim GY, Anduaga J, Starost MF, Mansfield BC, Chou JY. Liver-directed gene therapy for murine glycogen storage disease type Ib. *Hum. Mol. Genet.* 2017; 26: 4395–4405.

35. Yiu WH, Lee YM, Peng WT, Pan CJ, Mead PA, Mansfield BC, Chou JY. Complete normalization of hepatic G6PC deficiency in murine glycogen storage disease type Ia using gene therapy. *Mol. Ther.* 2010; 18: 1076–1084.

© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-257-265  
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-257-265>

А.А. Козлова, Е.С. Романенко, В.И. Бураков, Е.В. Дерипапа, С.П. Хомякова,  
А.Н. Ремизов, Г.В. Терещенко, А.Ю. Щербина

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИНТЕРФЕРОНОПАТИИ I ТИПА: СИНДРОМ АЙКАРДИ–ГУТЬЕРЕС

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, Москва, РФ



Статья посвящена одному из вариантов интерференопатии I типа – синдрому Айкарди–Гутьерес (AGS) у ребенка 2 лет. Известно, что это редкое заболевание, относящееся к группе аутовоспалительных синдромов, патогенетически обусловленное усиленной продукцией интерферонов (IFN) I типа, клинически характеризующееся периодическими лихорадками, поражением ЦНС с кальцификацией базальных ганглиев, лейкодистрофией, лимфоцитозом и повышением уровня IFN $\alpha$  в спинномозговой жидкости и в периферической крови при отсутствии данных за инфекционный процесс. В настоящее время не существует радикального способа лечения этой патологии. Нами представлен опыт лечения с использованием ингибитора JAK киназы, с последующей оценкой эффективности проводимой терапии и нежелательных явлений. Также в статье представлен

### Контактная информация:

Козлова Анна Леонидовна – врач аллерголог-иммунолог отделения иммунологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ  
Адрес: Россия, 117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1  
Тел.: (495) 287-65-70, доб. 6227,  
E-mail: annamax-99@mail.ru  
Статья поступила 24.04.19,  
принята к печати 20.05.19.

### Contact Information:

Kozlova Anna Leonidovna – allergologist-immunologist, Immunology Department, National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev  
Address: Russia, 117997, Moscow, SPS-7, Samory Mashela str., 1  
Tel.: (495) 287-65-70, ext. 6227,  
E-mail: annamax-99@mail.ru  
Received on Apr. 24, 2019,  
submitted for publication on May 20, 2019.