

**ВРОЖДЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ**© Д.О. Иванов¹, В.П. Новикова¹, А.А. Похлебкина²¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;² ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Иванов Д.О., Новикова В.П., Похлебкина А.А. Врожденные нарушения гликозилирования // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 3. – С. 5–15. doi: 10.17816/PED935-15

Поступила в редакцию: 15.05.2018

Принята к печати: 20.06.2018

Врожденные нарушения гликозилирования (CDG) представляют собой генетически гетерогенную и клинически полиморфную группу болезней, обусловленных дефектами различных ферментов, синтеза и процессинга N-сцепленных гликанов или олигосахаридов в гликопротеины. Приблизительно половина всех белков, экспрессируемых в клетках, подвергается гликозилированию для достижения их полной функциональности. В основном существует два варианта гликозилирования: N-гликозилирование и O-гликозилирование. N-гликаны связаны с амидной группой аспарагина, тогда как O-гликаны – с гидроксильной группой серина или треонина. Синтез N-гликанов происходит в три этапа: образование нуклеотидсвязанных сахаров, сборка (в цитозоле и эндоплазматическом ретикулуме) и обработка (в аппарате Гольджи). Синтез O-гликанов происходит, главным образом, в аппарате Гольджи. Наиболее часто идентифицируемые типы CDG связаны с дефектом в пути N-гликозилирования. Поражение печени является признаком почти всех N-связанных CDG. Болезнь может проявляться гепатомегалией, холестазом или печеночной недостаточностью. Гистологически может быть обнаружен фиброз печени, мальформация протоков, цирроз и стеатоз. Нередки тяжелые психомоторные нарушения, гипотония, судороги, черепно-лицевой дисморфизм и желудочно-кишечные расстройства. Мультиорганные и мультисистемные расстройства проявляются уже в первые месяцы жизни, и около 20 % пациентов не доживает до 5 лет. Первая линия скрининга CDG основана на анализе N-гликозилирования трансферрина. Для диагностики применяется секвенирование экзона с использованием фильтра для генов или целенаправленного секвенирования группы генов. Несколько подтипов CDG поддаются лечению с помощью маннозы и галактозы.

Ключевые слова: врожденные нарушения гликозилирования; N-гликозилирование; O-гликозилирование.

CONGENITAL DISORDERS OF GLYCOSYLATION© D.O. Ivanov¹, V.P. Novikova¹, A.A. Pokhlebkina²¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;² Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia;

For citation: Ivanov DO, Novikova VP, Pokhlebkina AA. Congenital disorders of glycosylation. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(3):5-15. doi: 10.17816/PED935-15

Received: 15.05.2018

Accepted: 20.06.2018

Congenital disorders of glycosylation (CDG) is a genetically heterogeneous and clinically polymorphic group of diseases caused by defects in various enzymes, the synthesis and processing of N-linked glycans or oligosaccharides into glycoproteins. Approximately half of all proteins expressed in cells are glycosylated to achieve their full functionality. Basically there are 2 variants of glycosylation: N-glycosylation and O-glycosylation. N-glycans are bound to the amide group of aspartine, whereas O-glycans are bonded to the hydroxyl group of serine or threonine. Synthesis of N-glycans occurs in 3 stages: the formation of nucleotide-linked sugars, assembly (in the cytosol and endoplasmic reticulum) and treatment (in the Golgi apparatus). Synthesis of O-glycans occurs mainly in the Golgi apparatus. The most frequently identified types of CDG are associated with a defect in the N-glycosylation pathway. CDGs are typically multisystem disorders with varying clinical manifestations such as hepatomegaly, cholestasis, liver failure, developmental delay, hypotonia, convulsions, facial dysmorphism and gastrointestinal disorders. Also histological findings showed liver fibrosis, malformation of the ducts, cirrhosis, and steatosis. CDGs typically present in the first months of life, and about 20% of

patients do not survive to 5 years. The first line of CDG screening is based on the analysis of N-glycosylation of transferrin. Exome sequencing or targeted gene panel is used for diagnosis. Several CDG subtypes are amenable to therapy with mannose and galactose.

Keywords: congenital disorders of glycosylation; N-glycosylation; O-glycosylation.

ВВЕДЕНИЕ

Ранняя диагностика врожденных наследственных заболеваний и своевременная их терапия в случае курабельности способны снизить перинатальные потери и детскую смертность. Особый интерес вызывают врожденные нарушения гликозилирования (CDG) в силу их многочисленности и трудности диагностики [8]. Нераспознанная причина и отсутствие адекватного лечения могут быстро привести к смерти новорожденного, тогда как лечение определяет хороший прогноз [43].

Цель данного обзора — описать современные представления об этиологии, патогенезе, клинике, диагностике и лечении врожденных нарушений гликозилирования и их особенностях у новорожденных.

ИСТОРИЯ

Первоначально CDG были описаны Jaak Jaeken в 1980 г. в статье под названием «Семейная психомоторная отсталость с колеблющимися уровнями пролактина, ФСГ и ЛГ, частичным дефицитом ТТГ в сыворотке, повышение сывороточной арилсульфатазы А и белка CSF: новый синдром?» [20].

В настоящее время выявлено более 130 врожденных нарушений метаболизма с участием N- и O-гликозилирования. Исследования CDG получили огромный толчок с 1999 г. благодаря совместной работе проектов EUROGLYCAN и EUROGLYCANET (европейская сеть для продвижения исследований, диагностики и лечения растущей группы редких заболеваний), которые первоначально финансировались из European Commission's Framework Programmes. В результате проекта EURO-CDG были разработаны улучшенные диагностические методы, которые позволили выявить большое число CDG, сократить время на постановку диагноза и диагностировать CDG у пациентов, которые оставались «неизвестными» в течение многих лет [16].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Как правило, нарушения гликозилирования могут быть либо врожденными, либо приобретенными. Врожденные нарушения гликозилирования первоначально назывались синдромами гликопротеинов с дефицитом углеводов, а после 2000 г. были переименованы во врожденные нарушения

гликозилирования. В 2009 г. была предложена классификация CDG в зависимости от типа дефекта гликозилирования, в которой выделено четыре варианта [8]: 1) дефекты N-гликозилирования; 2) дефекты O-гликозилирования; 3) дефекты гликозилирования липидов и гликозилирования гликозилфосфатидил-инозитола (GPI); 4) дефекты в других путях гликозилирования. Различают два основных типа CDG: I тип включает дефекты сборки и переноса молекулы олигосахаридов на процессируемый белок, II тип — нарушения процессинга. Так как несколько дефектов влияют на множественные пути гликозилирования, искусственное различие между CDG I и II типов было заменено плоской номенклатурой, просто связывающей гены [14].

CDG I типа включает нарушение синтеза предшественников олигосахаридов, связанного с липидом, и его перенос в полипептидную цепь белка: 15 подтипов (*OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man updated 1 March 2013): PMM2-CDG (CDG-Ia), PMI-CDG (CDG-Ib), ALG6CDG (CDG-Ic), ALG3-CDG (CDG-Id), ALG12-CDG (CDG-Ig), ALG8-CDG (CDG-Ih), ALG2-CDG (CDGIi), DPAGT1-CDG (CDG-Ij), ALG1-CDG (CDG-Ik), ALG9-CDG (CDG-II), RFT1-CDG (CDG-In), ALG11CDG (CDG-Ip), DDOST-CDG (CDG-Ir): TUSC3CDG, MAGT1-CDG.

CDG II типа подразделяют на два подтипа: MGAT2-CDG (CDG-IIa) и GCS1CDG (CDG-IIb). С учетом того что на сегодняшний день активно используется молекулярная диагностика в изучении CDG, в ближайшее время можно ожидать изменения и дополнения данной классификации. И уже сегодня известны несколько новых типов CDG II, не вошедшие в эту классификацию.

ПАТОГЕНЕЗ

Правильное гликозилирование имеет большое значение для поддержания нормальной биологической активности белков, а его нарушение приводит к синтезу гликопротеинов с измененной функцией [7]. Гликозилирование составляет основу гетерогенности белков [39]. Это означает, что определенный гликопротеин может существовать во многих молекулярных вариантах, которые различаются по структуре углеводов (гликоформы). У здоровых людей гликопротеины имеют нормальную структуру изоформы белков, которая может изменяться

при многих заболеваниях. При этом возникают генетические дефекты, приводящие к дефициту или потере активности ферментов, участвующих в синтезе и обработке гликанов, или к дефициту конкретных транспортеров. Генетические дефекты вызывают тяжелые мультиорганные и мультисистемные расстройства, которые проявляются уже в первые месяцы жизни. Около 20 % пациентов не доживают до 5 лет. Важная информация была получена на моделях, тем самым установлены многочисленные вклады гликанов в регуляции функций клеток и органов [29]. Функциональные нарушения могут быть сгруппированы на основе их вклада в реакции гликозилирования.

1. Гены, кодирующие гликозилтрансферазные ферменты

Геном человека включает около 200 генов гликозилтрансфераз [46]. Большинство гликозилтрансфераз представляют собой трансмембранные белки, закрепленные на мембранах эндоплазматического ретикулума (ER) и аппарате Гольджи [2]. Дефекты гликозилтрансферазы, участвующей в сборке липидсвязанного олигосахарида, ограничивают доступность субстрата для переноса его на акцепторные белки [17]. Такие дефекты N-гликозилирования приводят к образованию гликопротеинов, не имеющих целых N-гликановых цепей. В результате возникают нарушения сборки белка, секреции, а на уровне организма такие дефекты приводят к многочисленным дисфункциям органов. Часто встречаются неврологические симптомы, поражение печени и сердца, эндокринологические расстройства [48]. Например, O-маннозилирование является модификацией α -дистрогликана, который обеспечивает правильное взаимодействие между сарколеммой и внеклеточным матриксом [24]. Такое взаимодействие необходимо для сохранения целостности мышечных волокон, миграции нейронов в коре и для построения архитектуры сетчатки [1]. Поскольку α -дистрогликаны служат основными носителями цепей O-маннозы, нарушение O-маннозилирования приводит к мышечной дегенерации, аномалиям мозга и скелета. Клинически эти расстройства относятся к врожденным мышечным дистрофиям (синдром Уокера–Варбурга, синдром Фукуямы). На сегодняшний день известны 12 генов, вызывающих врожденные мышечные дистрофии, хотя функции некоторых из этих генов не ясны. Другая форма O-связанного гликозилирования характеризуется добавлением фукозы (Fuc) к серину и треонину. Недостаток основных O-фукозилтрансфераз *POFUT1* и *POFUT2* еще не описан, но гетерозиготные мутации

в гене *POFUT1* были идентифицированы в случае болезни Delort-Degos [23].

2. Гены, участвующие в биосинтезе донорского субстрата

Несмотря на сотни гликозилтрансфераз, только 11 из них используется в качестве субстратов для сборки всех гликанов. Эти субстраты включают 9 активированных нуклеотидами сахаров и 2 связанных с долихофосфатами сахаров. Донорские субстраты биосинтезируются в цитозоле или в ядре при помощи сиаловой кислоты (Sia) в несколько стадий, включая взаимопревращение между изомерами моносахаридов. Донорские субстраты используют по классам гликозилирования, что означает, что дефекты в образовании отдельных активированных нуклеотидами сахаров оказывают большое влияние на структуры гликанов и приводят к тяжелым мультиорганным поражениям. Однако клиническая тяжесть данного дефекта гена широко варьирует в зависимости от уровня мутации. Например, было описано около 100 мутаций гена *PMM2* (фосфоманномутаза), который представляет собой наиболее частую форму CDG и встречается в основном в Северной Европе [14]. В Дании 1 из 60 человек и 1 из 79 людей в Голландии являются носителями одной копии мутации. Фосфоманномутаза II встречается в цитоплазме и катализирует превращение маннозо-6-фосфата (Man-6-P) в маннозо-1-фосфат (Man-1-P), который является предшественником, необходимым для синтеза маннозы (GDP-Man) и долихол-P-маннозы (Dol-PMan) [4]. Оба донора представляют собой субстраты для маннозилтрансфераз, участвующих в синтезе липидсвязанного олигосахарида (LLO). Мутации, полностью отключающие активность *PMM2*, приводят к эмбриональной летальности, тогда как точечные мутации, которые оказывают минимальное влияние на ферментативную активность, будут вызывать только умеренные интеллектуальные нарушения [45]. В цитоплазме происходит превращение фруктозо-6-фосфата (Fru-6-P) в маннозо-6-фосфат (Man-6-P), который превращается в маннозо-1-фосфат (Man-1-P). Man-1-P служит субстратом для GDP-Man, который имеет решающее значение для правильного N-гликозилирования. *PMI-CDG* является результатом мутаций в гене *PMI*, что приводит к дефициту фосфоманноизомеразы.

3. Гены, опосредующие транспорт донорских субстратов

Нуклеотид-активированные сахара синтезируются в цитозоле и ядре, но их необходимо транс-

портировать в просвет ER и аппарат Гольджи для реакций гликозилирования. Большинство антипортеров специфичны для данного активированного нуклеотидами сахара, хотя также описаны мульти-специфические транспортеры. Например, SLC35D1 переносит UDP-GlcA и UDP-GalNa в ER и, наоборот, возвращает UMP в цитозоль. Эти два нуклеотид-активированных сахара участвуют в биосинтезе хондроитин-сульфата, основного компонента протеогликанов, секреторируемых хондроцитами. Мутации в гене *SLC35D1* вызывают нарушение скелета, называемое дисплазией *Schneckenbecken*, которая характеризуется тяжелыми аномалиями костей, приводящими к летальности новорожденных [35]. Мутация в гене *SLC35C1*, кодирующая перенос CDP-Fuc в аппарат Гольджи, препятствует адгезии лейкоцитов и приводит к увеличению бактериальных инфекций [26]. Мутации в гене *CMP-Sia SLC35A1* были обнаружены у пациентов с задержкой психомоторного развития, судорогами, атаксией, тромбоцитопенией, нарушениями со стороны почек и сердца [27]. Белок MPDU1 необходим для того, чтобы сделать доступными долихол-P-Man и долихол-P-Glc для маннозилтрансферазы. Механизм действия *MPDU1* до сих пор неизвестен, но мутации в этом гене приводят к форме CDG с симптомами, характерными для нарушений N-гликозилирования, включая психомоторную задержку, гипотонию, судороги. Недавно описан новый транспортер SLC39A8, необходимый для гомеостаза марганца в аппарате Гольджи, где марганец является кофактором β -1,4-галактозилтрансферазы. Мутации в *SLC39A8* характеризуются нарушением интеллекта, аномалиями скелета, рецидивирующими инфекциями.

4. Гены, регулирующие локализацию гликозилтрансфераз

Точная локализация гликозилтрансфераз необходима для образования гликанов в аппарате Гольджи. Некоторые гликозилтрансферазы концентрируются в цис-Гольджи, тогда как другие накапливаются в транс-Гольджи. Механизмы, лежащие в основе распределения гликозилтрансфераз, до конца неясны, но в процесс вовлечены белки, регулирующие перенос везикул. Комплекс Conserved Oligomeric Golgi (COG) организует циркуляцию белков в цис- и транс-Гольджи, являясь как бы тросом для связывания везикул с мембранами [45]. На сегодняшний день описаны мутации в семи из восьми генов субъединиц COG. Наиболее серьезные заболевания наблюдаются в мутациях COG6, COG7 и COG8, связанных

с тяжелыми неврологическими нарушениями, заболеваниями печени и приводящих к летальности в неонатальном периоде [47].

5. Гены, влияющие на гомеостаз секреторных органелл

Гликозилтрансферазы требуют дополнительных факторов, таких как ионы металла Mn^{2+} и другие условия окружающей среды, для осуществления реакций гликозилирования. Применение генетического подхода позволило выявить новые гены, которые влияют на гликозилирование путем подкисляющих и ионных составляющих. Ген *ATP6VOA2* кодирует субъединицу H-АТФ, локализованную в аппарате Гольджи, который, вероятно, регулирует pH в цис-Гольджи [18]. Мутации в гене *ATP6VOA2* изменяют структуру Гольджи, но также вызывают накопление аномальных везикул [8]. Мутации в гене *TMEM165* обуславливают нарушения гликозилирования с обширной клинической картиной. Пять пациентов, имеющих мутации в этом гене, имеют задержку роста, гипотонию, скелетные аномалии и гепатомегалию. *TMEM165* представляет собой трансмембранный белок, локализованный на мембране аппарата Гольджи, но также он обнаружен на мембране эндосом и лизосом. Функция *TMEM165* неясна, но, по-видимому, связана с переносом Ca, который обычно находится в высоких концентрациях в аппарате Гольджи [9]. Возможно, но еще достоверно не известно, что дисфункции *TMEM165* могут также влиять на импорт Mn^{2+} , опосредуемый Ca^{2+} .

Секвенирование экзома продолжает раскрывать ранее неизвестные гены, вызывающие CDG. Это расширит наши знания о факторах, регулирующих гликозилирование, а также поставит новые вопросы относительно основных механизмов. Тот факт, что в первой половине 2017 г. были зарегистрированы пять новых CDG, иллюстрирует быстрое расширение этого семейства заболеваний: *ATP6V1A-CDG*, *ATP6V1E1-CDG*, *PIGC-CDG*, *TRAPPC11-CDG* и *OGT-CD*. Кроме того, была представлена новая мутация с дефектом в промоторе *PMM2* [31].

ЧАСТОТА

Поскольку во всем мире нет реестров CDG, информация о частоте встречаемости случаев заболевания CDG отсутствует. Чтобы восполнить этот пробел, в ноябре 2016 г. различные лаборатории в Европе выполнили диагностику CDG и сформировали неофициальную таблицу, где *i* — фактическое количество пациентов для каждого типа молекулярно диагностированных CDG-I

и CDG-II; ii — для типов менее чем с 4 пациентами с указанием инициалов и гражданства пациентов, чтобы избежать двойного подсчета пациентов с очень редким CDG; и iii — число «нерешенных» пациентов. Таким образом, в это исследование были включены только CDG с аномальным трансферрином IEF. Согласились поделиться своими данными следующие лаборатории: Барселона, Катания, Гейдельберг, Левин, Лилль, Лион, Мадрид, Неймеген, Париж, Порто, Прага и Таллин. Число пациентов с молекулярным диагнозом составляло 1350, в том числе 94 % с CDG-I и 6 % с CDG-II. Сообщалось о 20 разных типах CDG-I и 15 CDG-II. Что касается CDG-I, то PMM2-CDG, как и ожидалось, был наиболее распространенным типом (62 %; $n = 834$). ALG6-CDG был вторым по частоте (8 %; $n = 101$), за которым следовали SRD5A3-CDG ($n = 43$), ALG1-CDG ($n = 41$) и MPI-CDG ($n = 36$). Что касается CDG-II, то MANB1-CDG был зарегистрирован у наибольшего числа пациентов ($n = 18$), а затем следовал COG7-CDG ($n = 10$). Различные дефекты COG (COG1-CDG, COG4-CDG) были представлены у 33 пациентов. Распределение некоторых конкретных типов было поразительно иным в разных лабораториях. Например, почти все пациенты TMEM165-CDG ($n = 5/6$) были зарегистрированы в Левине, пациенты с SRD5A3-CDG главным образом — в Неймегене. Важно отметить, что некоторые пациенты, возможно, были засчитаны дважды. Наконец, число зарегистрированных молекулярно не решенных случаев было относительно небольшим (менее 100). Общее число диагностированных пациентов с CDG в Европе может значительно превышать 2500 при добавлении пациентов из Соединенного Королевства, Ирландии и стран Северной и Восточной Европы. Распространенность CDG в Европе могла бы тогда приблизиться к 0,1–0,5/100 000 [30]. Таким образом, CDG по-прежнему недооценивается даже в Европе — наиболее активном регионе в отношении скрининга CDG во всем мире. Этот диагноз приводит к недооценке ситуации, поскольку некоторые CDG можно лечить [25].

КЛИНИКА

Поражение печени является признаком почти всех N-связанных CDG. В основном это обусловлено увеличением уровня трансаминаз (например, наиболее распространенные CDG, PMM2-CDG), но иногда может проявляться как гепатомегалия, холестаза или печеночная недостаточность. Гистологически могут быть обнаружены фиброз печени, мальформация протоков, цирроз и стеатоз.

- PMM2-CDG (CDG-Ia): дефицит фосфоманномутазы II

Классический фенотип этого заболевания включает следующие симптомы: психомоторную задержку, атаксию, косоглазие, некоторые дисморфические особенности и коагулопатию. Большинство детей страдают эпилепсией, а некоторые — инсультоподобными эпизодами. Было показано, что самая высокая смертность возникает в первые годы жизни и вызвана поражением многих органов и систем (пищеварительный тракт, система кровообращения, почки, печень) [19]. Примерно 20 % новорожденных не доживают до первого года жизни. PMM2-CDG был впервые описан в 1980 г. Jaeken у сестер-близнецов [20]. Это было первое обнаруженное генетическое мультисистемное расстройство, характеризующееся дефектами гликозилирования, но в течение следующих 15 лет основной дефект оставался неизвестным. Только в 1995 г. было показано, что этот дефект был вызван дефицитом фермента фосфоманномутазы. Этот дефект является наиболее частым типом CDG (70 % всех синдромов CDG), который встречается у людей во многих частях мира (Северная и Западная Европа, США, Латинская Америка, Иран, Япония), но почти половина пациентов — жители Скандинавии [24].

- PMI-CDG (CDG-Ib): дефицит фосфоманноизомеразы

Клинический фенотип PMI-CDG был впервые описан в 1986 г. у 4 детей, чьи родители были из Канады [32]. В отличие от PMM2-CDG, эти пациенты имеют нормальный интеллект, у них в основном присутствуют симптомы поражения печени и кишечника (рвота, хроническая диарея, желудочно-кишечные кровотечения и белковая энтеропатия, повышенный риск тромбоза) [36]. У некоторых пациентов были обнаружены нарушения коагуляции и гипогликемия. Гистологическая картина печени указывает на врожденный фиброз, стеатоз или цирроз. Диагноз этого дефекта подтверждается значительным дефицитом фосфоманноизомеразы в лейкоцитах или фибробластах (активность снижалась примерно до 7 % от значений у здоровых людей) [18]. Лабораторные исследования показывают снижение уровня глюкозы в сыворотке крови, концентрации холестерина и белка, повышение трансаминаз, выявление протеинурии и низкий уровень антитромбина III.

- DPAGT1-CDG (CDG-Ij): дефицит N-ацетилглюкозаминилтрансферазы I

Генетический дефект DPAGT1-CDG был впервые описан в 2003 г. у девочки, а в 2012 г. —

у мальчика [44]. Первый пациент имел тяжелую психомоторную задержку, гипотонию, судороги, дисморфию, экзотропию и микроцефалию, а у второго — имелось мультисистемное поражение, и он умер в возрасте 2,5 года.

- **ALG1-CDG (CDG-Ik):** дефицит β -1,4-маннозилтрансферазы I

Генетический дефект ALG1-CDG был впервые описан в 2004 г. [13]. Эти пациенты имели тяжелую психомоторную задержку с мышечной гипотонией, судорогами, микроцефалией и нефротическим синдромом, что привело к ранней смерти [10].

- **ALG2-CDG (CDG-Ii):** дефицит α -1,3-анназилтрансферазы II

Генетический дефект ALG2-CDG был впервые описан в 2003 г. у пациентки женского пола, и до сих пор не было выявлено новых случаев [33]. У этого пациента имелась психомоторная задержка с гипомиелинизацией, судорогами, двусторонними колобомами радужки и гепатомегалией. В лабораторных исследованиях показана типичная картина изоформ трансферрина для CDG I типа, накопление ManGlcNAc2-PP-Dol, значительное снижение активности α -1,3-маннозилтрансферазы II и снижение уровня факторов свертывания [42].

- **ALG11-CDG (CDG-Ip):** дефицит α -1,2-маннозилтрансферазы IV/V

Генетический дефект ALG11-CDG был впервые описан в 2010 г. в Турции у двух братьев и сестер, рожденных от кровнородственных родителей [36]. Данный тип характеризуется нарушением питания, гипотонией, эпилепсией и двусторонней глухотой. Девочка имела тяжелую психомоторную задержку, лицевой дисморфизм и умерла в возрасте 2 лет. В 2012 г. были диагностированы еще 3 пациента с этим дефектом [44].

- **RFT1-CDG (CDG-In):** недостаток флиппазы

Генетический дефект RFT1-CDG был впервые идентифицирован в 2008 г. [19]. На сегодняшний день были диагностированы 6 пациентов из шести семей. Все эти пациенты имели тяжелый неврологический синдром, в том числе глухоту как неотъемлемую особенность этого дефекта. Кроме того, у них отмечались отставание в физическом развитии, гипотония, эпилепсия, нарушение зрения, проблемы с питанием, микроцефалия и дисморфические особенности.

- **ALG3-CDG (CDG-Id):** дефицит α -1,3-маннозилтрансферазы VI

Некоторые клинические симптомы с подозрением на новый подтип CDG были впервые описаны в 1995 г. у немецкого мальчика, но биохимическая и молекулярная диагностика и подтверждение этого дефекта были даны позже, в 1999 г. [41]. До сих пор диагностировано только шесть пациентов. У данных пациентов отмечаются психомоторная задержка, микроцефалия, колобома радужки, атрофия зрительного нерва, а также атрофия мозолистого тела [11].

- **ALG9-CDG (CDG-II):** дефицит α -1,2-маннозилтрансферазы VII/IX

Генетический дефект ALG12-CDG был впервые описан в 2004 г. [11]. До сих пор известно только 2 пациента. Они имеют умеренную психомоторную задержку, судороги, мышечную гипотонию, диффузную атрофию мозга с задержкой миелинизации, тяжелую макроцефалию и гепатомегалию.

- **ALG12-CDG (CDG-Ig):** ALG12-CDG (CDG-Ig): дефицит α -1,6-маннозилтрансферазы VIII

Генетический дефект ALG12-CDG впервые был зарегистрирован в 2002 г. у девочки, рожденной от близкородственных родителей [6]. До сих пор было описано только 6 пациентов. Пациенты характеризуются умеренно тяжелой психомоторной задержкой, мышечной гипотонией, лицевым дисморфизмом, прогрессирующей микроцефалией, судорогами и частыми инфекциями верхних дыхательных путей. Биохимические исследования показали снижение уровня иммуноглобулина в сыворотке крови (IgG) и снижение коагуляционных факторов.

- **ALG6-CDG (CDG-Ic):** дефицит α -1,3-глюкозилтрансферазы I

Генетический дефект ALG6-CDG был впервые описан в 1980 г. у четырех детей из двух семей [3]. Это второе наиболее частое нарушение N-гликозилирования белка, и до сих пор было диагностировано 30 пациентов. Пациенты имеют умеренную психомоторную задержку (по сравнению с пациентами с PMM2-CDG), мышечную гипотонию, косоглазие и судороги [5].

- **ALG8-CDG (CDG-Ih):** дефицит α -1,3-глюкозилтрансферазы II

Генетический дефект ALG8-CDG был впервые описан в 2003 г. [21]. До сих пор было описано только 5 пациентов из четырех семей. Один пациент имел нормальное психомоторное разви-

тие, и у него не отмечалось дисморфологических проявлений, но он имел тяжелую диарею и умеренную гепатомегалию. Из других клинических симптомов у пациентов наблюдались дисморфия, отеки, массивный асцит и почечная недостаточность. Накопление неполного промежуточного предшественника LLO — GlcMan9GlcNAc2-PP-Dol — в фибробластах является типичной особенностью этого заболевания. Комбинация аномалий коагуляционного фактора и энтеропатии указывают на CDG. Лабораторные данные включают анемию, тяжелую тромбоцитопению и первичный гипотиреоз. Обычные гематологические тесты показали, что фактор X, протеин C и антитромбин III были снижены.

- DDOST-CDG (CDG-Ir): дефицит комплекса олигосахарилтрансферазы (OST)

Генетический дефект DDOST-CDG был описан в 2012 г. у 6-месячного мальчика европейского происхождения [22]. Он имел гипотонию, расходящееся косоглазие, умеренную дисфункцию печени, задержку психомоторного развития и дизартрию. Лабораторные исследования выявили дефицит фактора коагуляции XI, антитромбина III, белка C и белка S.

- MAGT1-CDG: недостаток олигосахарилтрансферазы

Генетический дефект MAGT1-CDG был впервые описан в 2008 г. в австралийской семье с X-сцепленным типом наследования. Данный тип характеризуется умственной отсталостью [28]. У двух девочек была умеренная умственная отсталость, а у двух мальчиков серьезная умственная отсталость.

- GCS1-CDG (CDG-IIb): дефицит α -1,2-глюкозидазы I

Генетический дефект GCS1-CDG был впервые выявлен в 2000 г. у новорожденной девочки [33]. До сих пор был описан только один случай. У ребенка отмечались генерализованная гипотония, дисморфические особенности, гепатомегалия, гиповентиляция, проблемы с кормлением, судороги и смертельный исход в возрасте 74 дней.

- MGAT2-CDG (CDG-IIa): дефицит β -1,2-нацетилглюкозаминилтрансферазы II

Генетический дефект MGAT2-CDG был впервые описан в 1991 г. у иранского ребенка [34]. Это расстройство выявлено только у четырех пациентов. У них наблюдались тяжелые психомоторные нарушения, гипотония, судороги, черепно-лицевой

дисморфизм и желудочно-кишечные расстройства. Биохимические отличия от классического CDG-Ia: отсутствие протеинурии, отсутствие изменений в активности АЛТ, нормальный уровень сывороточного альбумина, дефицит факторов свертывания IX и XII, нормальная активность в сыворотке арилсульфатазы A и снижение активности β -глюкуронидазы.

- PGM1-CDG (CDG I/II): дефицит фосфоглюкомутазы I

Недавно описанный CDG, со смешанным типом гликозилирования. Характеризуется лицевым дисморфизмом, мультисистемными поражениями, включая кардиомиопатию, коагулопатию, эндокринопатию. Задержка роста связана с трудностями кормления. Интеллект сохранен. Лабораторно имеется гипогликемия, связанная с гиперинсулинизмом.

CDG представляют собой серьезную клиническую проблему из-за того, что вызывают тяжелые мультиорганные и мультисистемные расстройства, проявляющиеся уже в первые месяцы жизни, и около 20 % пациентов не доживают до 5 лет. Изменчивость клинического проявления затрудняет диагностику этих пациентов.

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные исследования для диагностики врожденных нарушений гликозилирования должны выполняться в качестве первого скрининга не только у пациентов с подозрением на генетические дефекты, но и в случае любых необъяснимых синдромов. В настоящее время первая линия скрининга CDG в большинстве лабораторий во всем мире основана на анализе N-гликозилирования трансферрина с помощью изоэлектрической фокусировки (TIEF), впервые представленной в 1984 г. Jaeken, методом HPLC или капиллярным электрофорезом (CE). Этот метод позволяет проводить разделение изоформ трансферрина на основе состояния заряда концевых остатков сиаловой кислоты. Нормальный плазматический трансферрин содержит два комплексных N-гликана, в общей сложности четыре конечных остатка сиаловой кислоты. Основное преимущество использования трансферрина в качестве биомаркера для CDG заключается в его высоком содержании в крови, что позволяет быстро, детально обнаружить N-гликозилирование в небольших объемах образцов.

На данный момент для диагностики применяется секвенирование экзона с использованием фильтра для генов или целенаправленное секвенирование группы генов [44]. В качестве альтернативы

прямое применение цельной последовательности экзона без предварительного скрининга CDG все чаще позволяет идентифицировать дефекты CDG, которые должны быть подтверждены секвенированием. Комбинация капиллярного электрофореза или LC с масс-спектрометрией в качестве быстрого и чувствительного теста может подтвердить генетический дефект [38]. Также для подтверждения CDG1, смешанных профилей CDG I/II и для дальнейшего подтипирования дефектов CDG1 можно использовать масс-спектрометрию с высоким разрешением интактного трансферрина.

Хотя трансферрин является очень полезным диагностическим биомаркером для большинства типов CDG с нарушением N-гликозилирования, известны несколько дефектов в пути N-гликозилирования с нормальным профилем трансферрина. К ним относятся подтипы CDG1 (TUSC3-CDG, ALG13-CDG, ALG14-CDG), дефекты в аппарате Гольджи (GCS1-CDG, SLC35A3-CDG, SLC35C1-CDG). Увеличивающийся список этих типов с нормальным гликозилированием трансферрина указывает на то, что для постановки правильного диагноза необходимо включать дополнительные белки. Недавние исследования показали, что, помимо нормального гликозилирования трансферрина, гликозилирование IgG было аномальным у пациентов с GCS1-CDG [37]. В заключение следует отметить, что к трансферрину необходимо добавлять биомаркеры гликопротеина для эффективной диагностики полного объема генетических дефектов гликозилирования.

ЛЕЧЕНИЕ

Только несколько подтипов CDG поддаются лечению с помощью маннозы и галактозы. PMM2-CDG является первым описанным типом CDG, при котором была описана терапия маннозой. *In vitro* при обработке фибробластов пациента маннозой наблюдалось явное улучшение [22–30]. Однако клинически, основываясь на нескольких отчетах, у пациентов не было подтверждено улучшения состояния или биохимических показателей. На сегодняшний день можно сделать вывод, что маннозная терапия неэффективна при PMM2-CDG. Оценка лабораторных данных у пациентов с PMM2-CDG также затруднительна, поскольку у пожилых пациентов изоформы трансферрина могут самостоятельно нормализоваться, а также у многих пациентов с течением времени происходит постепенное улучшение показателей трансаминаз параллельно с клинической стабилизацией [12]. Для окончательного прояснения вопроса необходимы дальнейшие испытания, идеально двойные рандомизированные контролируемые исследования.

PMM-CDG — самый известный излечимый тип CDG. Первоначальные исследования *in vitro* продемонстрировали успешное восстановление гликозилирования маннозой, за которым последовало использование маннозы у пациентов с PMM-CDG [15]. Это неудивительно, потому что манноза может быть фосфорилирована гексокиназой, а дефектную фосфоманнозизомеразу можно обойти. Была предложена дозировка 200 мг/кг 4–6 раз в сутки с целью поддержания уровня маннозы в сыворотке, достаточной для снижения эндокринных нарушений, дефектов коагуляции и энтеропатии [12]. У некоторых пациентов требовалась более высокая доза для полного выздоровления. У небольшого процента пациентов высокие дозы маннозы приводили к гемолизу и желтухе. Также могли возникнуть судороги [40]. Как при внутривенном, так и при пероральном приеме маннозы в течение нескольких недель улучшались показатели коагулограммы и уровень инсулина. Однако терапия маннозой не предотвращает дальнейшего повреждения печени, и у $1/3$ пациентов развивается цирроз печени, который требует трансплантации [25]. Но официальные плацебо-контролируемые клинические исследования по применению маннозы у пациентов до сих пор не проводились.

Также были предприняты попытки добавления марганца и галактозы при лечении SLC39A8-CDG, так как галактоза улучшает гликозилирование, а марганец в высокой дозе улучшает течение эпилепсии [24].

Недавно закончено перспективное пилотное исследование по применению D-галактозы при PGM1-CDG [47]. В течение 12 или 18 недель нормализовались лабораторные данные, включая снижение уровня АЛТ, АСТ. В этом исследовании предлагают использовать галактозу в дозировке до 1,5 мг/кг/день в течение 18 недель, что является безопасным и эффективным. Следует подчеркнуть, что необходимы дальнейшие исследования, плацебо-контролируемые испытания для оптимизации долгосрочной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hoven E, Anclair M, Samuelsson U, et al. The influence of pediatric cancer diagnosis and illness complication factors on parental distress. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008;30(11):807-814. doi: 10.1097/MPH.0b013e31818a9553.
2. Breton C, Fournel-Gigleux S, Palcic MM. Recent structures, evolution and mechanisms of glycosyltransferases. *Curr Opin Struct Biol.* 2012;22(5):540-549. doi: 10.1016/j.sbi.2012.06.007.
3. Burda P, Borsig L, de Rijk-van Andel J, et al. A novel carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome

- characterized by a deficiency in glucosylation of the dolichol-linked oligosaccharide. *J Clin Invest.* 1998;102(4):647-652. doi: 10.1172/JCI2266.
4. Carchon H, Van Schaftingen E, Matthijs G, Jaeken J. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type IA (phosphomannomutase-deficiency). *Biochim Biophys Acta.* 1999;1455(2-3):155-165. doi: 10.1016/s0925-4439(99)00073-3.
 5. Chantret I, et al. A deficiency in dolichyl-P-glucose:Glc1Man9GlcNAc2-PP-dolichyl alpha3-glucosyltransferase defines a new subtype of congenital disorders of glycosylation. *J Biol Chem.* 2003;278(11):9962-71. doi: 10.1074/jbc.M211950200.
 6. Chantret I, Dupre T, Delenda C, et al. Congenital disorders of glycosylation type Ig is defined by a deficiency in dolichyl-P-mannose:Man7GlcNAc2-PP-dolichyl mannosyltransferase. *J Biol Chem.* 2002;277(28):25815-22. doi: 10.1074/jbc.M203285200.
 7. Corfield A. Eukaryotic protein glycosylation: a primer for histochemists and cell biologists. *Histochem Cell Biol.* 2017;147(2):119-47. doi: 10.1007/s00418-016-1526-4.
 8. Cylwik B, Naklicki M, Chrostek L, Gruszewska E. Congenital disorders of glycosylation. Part I. Defects of protein N-glycosylation. *Acta Biochim Pol.* 2013;60(2):151-161.
 9. Demaegd D, Foulquier F, Colinet AS, et al. Newly characterized Golgi-localized family of proteins is involved in calcium and pH homeostasis in yeast and human cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(17):6859-64. doi: 10.1073/pnas.1219871110.
 10. Dupre T, Vuillaumier-Barrot S, Chantret I, et al. Guanosine diphosphate-mannose:GlcNAc2-PP-dolichol mannosyltransferase deficiency (congenital disorders of glycosylation type Ik): five new patients and seven novel mutations. *J Med Genet.* 2010;47(11):729-735. doi: 10.1136/jmg.2009.072504.
 11. Frank CG, Grubenmann CE, Eyaid W, et al. Identification and functional analysis of a defect in the human ALG9 gene: definition of congenital disorder of glycosylation type IL. *Am J Hum Genet.* 2004;75(1):146-150. doi: 10.1086/422367.
 12. Freeze HH, Schachter H. Genetic Disorders of Glycosylation. In: A Varki, RD Cummings, JD Esko, et al, editors. *Essentials of Glycobiology.* Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory; 2009.
 13. Grubenmann CE, Frank CG, Hulsmeier AJ, et al. Deficiency of the first mannosylation step in the N-glycosylation pathway causes congenital disorder of glycosylation type Ik. *Hum Mol Genet.* 2004;13(5):535-542. doi: 10.1093/hmg/ddh050.
 14. Haeuptle MA, Pujol FM, Neupert C, et al. Human RFT1 deficiency leads to a disorder of N-linked glycosylation. *Am J Hum Genet.* 2008;82(3):600-606. doi: 10.1016/j.ajhg.2007.12.021.
 15. Harms HK, Zimmer KP, Kurnik K, et al. Oral mannose therapy persistently corrects the severe clinical symptoms and biochemical abnormalities of phosphomannose isomerase deficiency. *Acta Paediatr.* 2007;91(10):1065-72. doi: 10.1111/j.1651-2227.2002.tb00101.x.
 16. Hennet T, Cabalzar J. Congenital disorders of glycosylation: a concise chart of glycocalyx dysfunction. *Trends Biochem Sci.* 2015;40(7):377-384. doi: 10.1016/j.tibs.2015.03.002.
 17. Hiraoka S, Furuichi T, Nishimura G, et al. Nucleotide-sugar transporter SLC35D1 is critical to chondroitin sulfate synthesis in cartilage and skeletal development in mouse and human. *Nat Med.* 2007;13(11):1363-1367. doi: 10.1038/nm1655.
 18. Huchtagowder V, Morava E, Kornak U, et al. Loss-of-function mutations in ATP6V0A2 impair vesicular trafficking, tropoelastin secretion and cell survival. *Hum Mol Genet.* 2009;18(12):2149-2165. doi: 10.1093/hmg/ddp148.
 19. Jaeken J, Hennet T, Matthijs G, Freeze HH. CDG nomenclature: time for a change! *Biochim Biophys Acta.* 2009;1792(9):825-826. doi: 10.1016/j.bbadis.2009.08.005.
 20. Jaeken J, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Casaer P, et al. Familial psychomotor retardation with markedly fluctuating serum prolactin, FSH and GH levels, partial TBG-deficiency, increased serum arylsulphatase A and increased CSF protein: a new syndrome? *Pediatr Res.* 1980;14(2):179-179. doi: 10.1203/00006450-198002000-00117.
 21. Jones MA, Ng BG, Bhide S, et al. DDOST mutations identified by whole-exome sequencing are implicated in congenital disorders of glycosylation. *Am J Hum Genet.* 2012;90(2):363-8. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.12.024.
 22. Kjaergaard S. Congenital disorders of glycosylation type Ia and Ib. Genetic, biochemical and clinical studies. *Dan Med Bull.* 2004;51(4):350-363.
 23. Li M, Cheng R, Liang J, et al. Mutations in POFUT1, encoding protein O-fucosyltransferase 1, cause generalized Dowling-Degos disease. *Am J Hum Genet.* 2013;92(6):895-903. doi:10.1016/j.ajhg.2013.04.022.
 24. Loibl M, Strahl S. Protein O-mannosylation: what we have learned from baker's yeast. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1833(11):2438-2446. doi: 10.1016/j.bbamcr.2013.02.008.
 25. de Lonlay P, Seta N. The clinical spectrum of phosphomannose isomerase deficiency, with an evaluation of mannose treatment for CDG-Ib. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1792(9):841-843. doi: 10.1016/j.bbadis.2008.11.012.
 26. Lübke T, Marquardt T, Etzioni A, et al. Complementa-tion cloning identifies CDG-IIc, a new type of congenital disorders of glycosylation, as a GDP-fucose transporter deficiency. *Nat Genet.* 2001;28(1):73-76. doi: 10.1038/ng0501-73.

27. Mohamed M, Ashikov A, Guillard M, et al. Intellectual disability and bleeding diathesis due to deficient CMP-sialic acid transport. *Neurology*. 2013;81(7):681-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a08f53.
28. Molinari F, Foulquier F, Tarpey PS, et al. Oligosaccharyl-transferase-subunit mutations in nonsyndromic mental retardation. *Am J Hum Genet*. 2008;82(5):1150-7. doi: 10.1016/j.ajhg.2008.03.021.
29. Moremen KW, Tiemeyer M, Nairn AV. Vertebrate protein glycosylation: diversity, synthesis and function. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(7):448-462. doi: 10.1038/nrm3383.
30. Panneerselvam K, Freeze HH. Mannose corrects altered N-glycosylation in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome fibroblasts. *J Clin Invest*. 1996;97(6):1478-1487. doi: 10.1172/JCI118570.
31. Peanne R, de Lonlay P, Foulquier F, et al. Congenital disorders of glycosylation (CDG): Quo vadis? *Eur J Med Genet*. 2017. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.10.012.
32. Peanne R, de Lonlay P, Foulquier F, et al. Congenital disorders of glycosylation (CDG): Quo vadis? *Eur J Med Genet*. 2017. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.10.012.
33. De Praeter CM, Gerwig GJ, Bause E, et al. A Novel Disorder Caused by Defective Biosynthesis of N-Linked Oligosaccharides Due to Glucosidase I Deficiency. *Am J Hum Genet*. 2000;66(6):1744-1756. doi: 10.1086/302948.
34. Ramaekers VT, Stibler H, Kint J, Jaeken J. A new variant of the carbohydrate deficient glycoproteins syndrome. *J Inherit Metab Dis*. 1991;14(3):385-388. doi: 10.1007/bf01811710.
35. Riley LG, Cowley MJ, Gayevskiy V, et al. A SLC39A8 variant causes manganese deficiency, and glycosylation and mitochondrial disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2017;40(2):261-9. doi: 10.1007/s10545-016-0010-6.
36. Rind N, Schmeiser V, Thiel C, et al. A severe human metabolic disease caused by deficiency of the endoplasmic mannosyltransferase hALG11 leads to congenital disorder of glycosylation-Ip. *Hum Mol Genet*. 2010;19(8):1413-1424. doi: 10.1093/hmg/ddq016.
37. Sadat MA, Moir S, Chun TW, et al. Glycosylation, hypogammaglobulinemia, and resistance to viral infections. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1615-1625. doi: 10.1056/NEJMoa1302846.
38. Sanz-Nebot V, et al. Characterization of transferrin glycoforms in human serum by CE-UV and CE-ESI-MS. *Electrophoresis*. 2007;28(12):1949-57. doi: 10.1002/elps.200600648.
39. Schengrund CL. Gangliosides: glycosphingolipids essential for normal neural development and function. *Trends Biochem Sci*. 2015;40(7):397-406. doi: 10.1016/j.tibs.2015.03.007.
40. Schroeder AS, Kappler M, Bonfert M, et al. Seizures and stupor during intravenous mannose therapy in a patient with CDG syndrome type 1b (MPI-CDG). *J Inherit Metab Dis*. 2010;33 Suppl 3:S497-502. doi: 10.1007/s10545-010-9252-x.
41. Stibler H, Stephani U, Kutsch U. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome--a fourth subtype. *Neuropediatrics*. 1995;26(5):235-237. doi: 10.1055/s-2007-979762.
42. Thiel C, Schwarz M, Peng J, et al. A new type of congenital disorders of glycosylation (CDG-Ii) provides new insights into the early steps of dolichol-linked oligosaccharide biosynthesis. *J Biol Chem*. 2003;278(25):22498-22505. doi: 10.1074/jbc.M302850200.
43. Thiel C, Lubke T, Matthijs G, et al. Targeted disruption of the mouse phosphomannomutase 2 gene causes early embryonic lethality. *Mol Cell Biol*. 2006;26(15):5615-20. doi: 10.1128/MCB.02391-05.
44. Timal S, Hoischen A, Lehle L, et al. Gene identification in the congenital disorders of glycosylation type I by whole-exome sequencing. *Hum Mol Genet*. 2012;21(19):4151-4161. doi: 10.1093/hmg/dds123.
45. Ungar D, Oka T, Brittle EE, et al. Characterization of a mammalian Golgi-localized protein complex, COG, that is required for normal Golgi morphology and function. *J Cell Biol*. 2002;157(3):405-415. doi: 10.1083/jcb.200202016.
46. Varki A, Marth J. Oligosaccharides in vertebrate development. *Semin Dev Biol*. 1995;6(2):127-138. doi: 10.1016/s1044-5781(06)80022-8.
47. Wu X, Rush JS, Karaoglu D, et al. Deficiency of UDP-GlcNAc:Dolichol Phosphate N-Acetylglucosamine-1 Phosphate Transferase (DPAGT1) causes a novel congenital disorder of Glycosylation Type Ij. *Hum Mutat*. 2003;22(2):144-150. doi: 10.1002/humu.10239.
48. de Zegher F, Jaeken J. Endocrinology of the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1 from birth through adolescence. *Pediatr Res*. 1995;37(4 Pt 1):395-401. doi: 10.1203/00006450-199504000-00003.

◆ Информация об авторах

Дмитрий Олегович Иванов – д-р мед. наук, профессор, и. о. ректора ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, главный неонатолог МЗ РФ. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: doivanov@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Dmitry O. Ivanov – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Rector, Chief Neonatologist, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: doivanov@yandex.ru.

◆ Информация об авторах

Валерия Павловна Новикова – д-р мед. наук, профессор, заведующая, лаборатория медико-социальных проблем в педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: novikova-vp@mail.ru.

Алевтина Алексеевна Похлебкина – клинический ординатор, кафедра детских болезней, Институт медицинского образования. ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: apohlebkina@mail.ru.

◆ Information about the authors

Valeriya P. Novikova – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: novikova-vp@mail.ru.

Alevtina A. Pokhlebkina – Clinical Resident of the Department of Children's Diseases. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia. E-mail: apohlebkina@mail.ru.