

А.Н. Сурков¹, А.С. Потапов^{1, 2}, А.Л. Лозоватор³, Е.Л. Туманова¹¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация³ «Объединенная больница с поликлиникой» Медицинского центра по Управлению делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

Особенности морфологических изменений печени у детей с гликогеновой болезнью

Contacts:

Surkov Andrey Nikolaevich, Candidate of Medical Science, Senior Researcher, Gastroenterologist at the department of rehabilitation treatment of children with diseases of the digestive system at the Research Institute of preventive pediatrics and rehabilitation treatment FSBI, SCCH

Address: 2 Lomonosovkiy Prospekt, Build. 1, Moscow 119991, Tel.: (499) 134-02-76, e-mail: dr_sura@mail.ru

Article received: 17.10.2013, Accepted for publication: 23.12.2013

Цель исследования: определить особенности морфологической картины печени у детей с гликогеновой болезнью I, III и VI типа. **Пациенты и методы:** обследовано 50 детей с гликогеновой болезнью в возрасте 1–17 (6,5 ± 0,6) лет; из них с I типом — 6, с III типом — 18, с VI типом — 26. Всем детям выполнена биопсия печени с определением индекса гистологической активности (Knodell) и гистологического индекса склероза (Desmet). **Результаты:** у 100% пациентов паренхима органа напоминала «растительную» ткань. Воспалительные изменения в печени отсутствовали у 66% и были выражены минимально у 18% детей. У 14% больных отмечался перигепатит. Высокая степень гистологической активности зафиксирована у 2% детей. Портальный и перипортальный фиброз выявлен у 100%, porto-портальные септы — у 54%, porto-центральные септы — у 6%, цирроз печени — у 20% детей. У 100% пациентов при ШИК-реакции в гепатоцитах отмечалось неравномерное глыбчатое распределение гликогена, который вымывался в контроле амилазой. При оценке динамики фиброзирования у 3 детей с VI типом гликогеновой болезни обнаружены различные варианты течения заболевания. В двух случаях изменения в печени не прогрессировали, в одном случае гистологическая картина ухудшилась. **Выводы:** пункционная биопсия печени играет важную роль в диагностике гликогеновой болезни, позволяя установить ряд специфических изменений, что необходимо для проведения дифференциальной диагностики, назначения терапии и оценки прогноза заболевания.

Ключевые слова: дети, гликогеновая болезнь, печень, морфология.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (6): 24–28)

ВВЕДЕНИЕ

Гликогеновая болезнь (ГБ) — общее название группы редких наследственных заболеваний, обусловленных недостаточностью различных ферментов, участвующих в обмене гликогена. Дефекты ферментов приводят к нарушениям их структуры и избыточному накоплению гликогена

в различных органах и тканях. В зависимости от недостаточности того или иного фермента, а также от типа поражаемой ткани в настоящее время выделяют до 15 типов заболевания. В частности, патологическим изменениям подвергаются печень и/или мышцы. К печеночным формам ГБ относятся I, III, VI и IX тип заболевания [1, 2].

А.Н. Сурков¹, А.С. Потапов^{1, 2}, А.Л. Лозоватор³, Е.Л. Туманова¹¹ Scientific Centre of Children Health of RAMS, Moscow, Russian Federation² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation³ «Hospital Amalgamated with Out-patient Clinic» of the Medical Centre on the Management of the President Proceedings, Moscow, Russian Federation

Characteristics of the Hepatic Morphological Changes in Children with Glycogenosis

Aim: to determine characteristics of the hepatic morphology in children with I, III and VI types of glycogenosis. **Patients and methods:** 50 children with glycogenosis (6 with type I, 18 with type III and 26 with type VI) aged from 1 to 17 (6,5 ± 0,6) years old were examined. All children were performed hepatobiopsy with determination of the histological activity index and histological index of sclerosis (Desmet).

Results: in 100% of the patients hepatic parenchyma resembled «vegetative» tissue. Inflammatory changes in the liver were absent in 66,0% of the patients and were minimal in 18,0% of the children. Perihepatitis was observed in 14,0% of the patients. High degree of histological activity was found in 2,0% of the children. Portal and periportal fibrosis was detected in 100% of the patients, porto-portal bridges — in 54%, porto-central bridges — in 6,0%, hepatic cirrhosis — in 20% of the children. On PAS reaction in hepatocytes of 100% of the patients were found irregular lump-like deposits of glycogen, which was washed out on control tests with amylase. On assessment of progression of fibrosis in 3 children with VI type of glycogenosis different variants of the clinical course were observed. In 2 cases there was no progression of hepatic changes, in 1 case — there was worsening of the histological features. **Conclusions:** needle aspiration biopsy of the liver is very important in diagnostics of glycogenosis and allows to detect a number of specific changes, which is necessary for differential diagnosis, treatment choice and prognosis assessment.

Key words: children, glycogenosis, liver, morphology.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (6): 24–28)

Среди вариантов ГБ I типа выделяют 2 основных. Подтип Ia развивается в результате мутаций гена *G6PC*, кодирующего глюкозо-6-фосфатазу, что приводит к ее недостаточности в клетках печени, почек, слизистой оболочки кишечника, желчного пузыря, а также в β -клетках поджелудочной железы. Тип наследования патологии — аутосомно-рецессивный. Гликогеноз Ia-подтипа встречается примерно у 80% среди всех больных гликогенозом типа I. Частота встречаемости ГБ Ia-подтипа в общей популяции составляет 1 на 100 000–300 000 человек. Среди евреев-ашкенази частота возрастает до 1 на 20 000, что в 5 раз выше, чем в целом среди лиц европеоидной расы [1–6].

Гликогеновая болезнь Ib-подтипа имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и вызывается мутациями гена *SLC17A4*, кодирующего микросомальный транспортный белок T1 (транслоказу глюкозо-6-фосфатазы), что приводит к ее недостаточности в печени, почках, слизистой оболочке кишечника [1–6].

Гликогеновая болезнь типа III возникает в результате мутаций гена *AGL*, кодирующего гликоген-деветящийся фермент, который представлен двумя каталитическими единицами: амило-1,6-глюкозидазой и 4- α -глюканотрансферазой. Подавляющее большинство больных имеют дефицит энзима как в печени, так и в мышцах (подтип IIIa), однако примерно у 15% пациентов он регистрируется только в печени (подтип IIIb). Тип наследования заболевания — аутосомно-рецессивный. Пациенты с ГБ типа III составляют приблизительно 24% всех больных гликогенозами. Самая высокая частота встречаемости (1 на 3600) ГБ типа III зафиксирована среди населения Фаройских островов (Северная Атлантика), что связано с эффектом основателя. Распространенность этой патологии в Европе составляет примерно 1 на 83 000 живых новорожденных [1–6].

ГБ типа VI обусловлена мутациями гена *PYGL*, кодирующего фосфорилазу печени, дефицит которой ведет к избыточному накоплению гликогена в гепатоцитах [1–6].

Под ГБ типа IX принято понимать несколько патологических форм заболевания, вызываемых мутациями генов *PNKA2* (подтип IXa), *PNKB* (подтип IXb) и *PNKG2* (подтип IXc), кодирующих соответствующие субъединицы киназы фосфорилазы. Ввиду того, что клинические, лабораторные и инструментальные признаки ГБ типа IX практически идентичны таковым при типе VI, далее в тексте эти формы заболевания формально объединены в тип VI [1–6].

Одним из основных симптомов ГБ является хроническая гипогликемия, значительно ухудшающая состояние больных, а одним из главных клинических признаков — выраженная гепатомегалия. Низкое содержание глюкозы в крови способствует усилению липолиза, увеличению концентрации жирных кислот в плазме, гиперлипотеинемии. При этом повышение интенсивности синтеза триглицеридов и образование жировых вакуолей в гепатоцитах приводят к развитию стеатоза печени [1–6].

Специфического лечения ГБ до настоящего времени не разработано. Основным видом патогенетической терапии является правильный пищевой режим: диета с исключением пищевого сахара и заменой его на глюкозу, организация дробного питания с равномерным распределением легкоусвояемых углеводов в течение суток. Назначают сырой кукурузный крахмал, имеющий свойство медленно и непрерывно расщепляться

под действием панкреатической амилазы до глюкозы, что позволяет длительно поддерживать нормогликемию [1, 5, 6].

В ряде публикаций имеется информация о клинической симптоматике, биохимических нарушениях, ультразвуковой картине печени при отдельных типах заболевания [1, 4–7]. Однако обобщающие сведения о гистопатологических изменениях печеночной паренхимы при ГБ у детей немногочисленны [8–11]. В частности, остается дискуссионным вопрос о различиях морфологической картины при разных типах гликогенозов.

Цель исследования: определить особенности морфологической картины печени у детей с ГБ I, III и VI типа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

Обследовано 50 детей с ГБ (35 мальчиков, 15 девочек) в возрасте от 1 года до 17 лет (средний возраст $6,5 \pm 0,6$ лет), из них с ГБ типа I — 6, типа III — 18, типа VI — 26. Диагноз ГБ устанавливали при наличии у больных типичной клинической картины («кукольное» лицо, отставание в росте, тонкие конечности, большой живот, выраженная гепатомегалия) и специфических изменений лабораторно-инструментальных показателей (гипогликемия, лактат-ацидоз, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, цитолиз, метаболический ацидоз, характерный вид гликемических кривых, значительное увеличение размеров печени по данным ультразвукового исследования) [1–6]. В ряде случаев проводилось ДНК-исследование образцов крови пациентов с целью выявления мутаций в соответствующих генах.

Методы исследования

Всем детям выполнена пункционная биопсия печени с применением иглы Mengini и последующее исследование биоптатов методом световой микроскопии. Для морфологического исследования образец ткани фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина и заливали в парафин по общепринятой методике. Для дифференцировки структур ткани использовали окраску с применением гематоксилина и эозина. Выявление коллагеновых структур производили с использованием окраски пикрофуксином по методу Ван Гизона. Идентификацию гликопротеиновых структур осуществляли с помощью ШИК-реакции и последующим контролем амилазой. Для определения степени активности воспалительного процесса в паренхиме печени вычисляли индекс гистологической активности (ИГА) по шкале Knodell, а для уточнения стадии фиброза — гистологический индекс склероза (ГИС) по Desmet [12, 13].

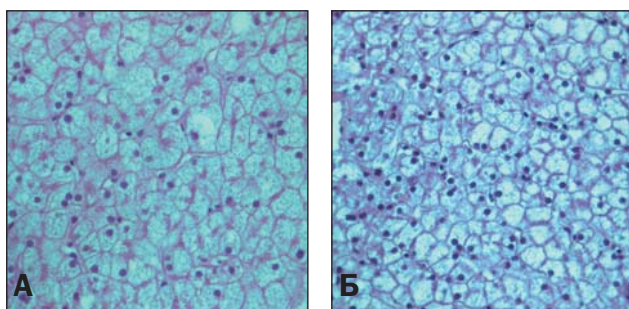
Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных выполняли с использованием программы STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения, а также в процентном выражении.

РЕЗУЛЬТАТЫ

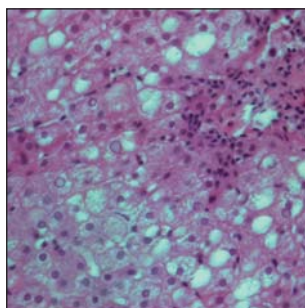
При микроскопическом исследовании биоптатов у всех 50 (100%) детей обнаружены выраженные дегенеративные изменения печени. Паренхима органа напоминала «растительную» ткань, определялись поля увеличенных в размерах гепатоцитов, имевших «штампованный» вид, очень светлую или «оптически пустую» цитоплазму,

Рис. 1. Морфологические изменения печени при гликогеновой болезни I (А) и VI типа (Б)



Примечание. А, Б — гидропическая вакуольная дистрофия гепатоцитов. Гепатоциты имеют вид «растительных» клеток с четкими границами, оптически пустой цитоплазмой и смещенными к периферии клеток ядрами. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$.

Рис. 2. Морфологические изменения печени при гликогеновой болезни I типа



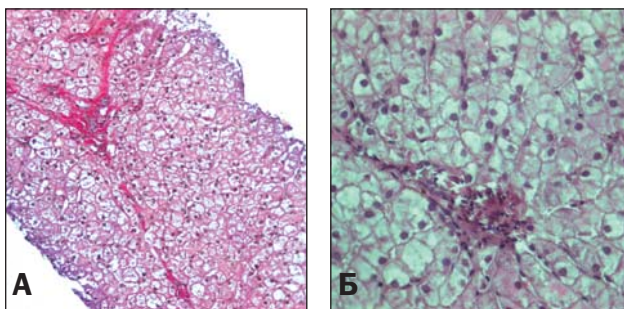
Примечание. Гепатоциты имеют вид «растительных» клеток с четкими границами и оптически пустой цитоплазмой. Часть ядер вакуолизована. В большинстве гепатоцитов наблюдается мелко-, средне- или крупнокапельная жировая дистрофия, в некоторых — баллонная дистрофия. Портальный тракт фиброзирован, расширен, от него отходят короткие соединительно-тканые септы, проникающие в печеночную дольку. Отмечается слабовыраженная лимфоидная инфильтрация портального тракта. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$.

четко контурированную мембрану и смещенное на периферию клетки ядро (рис. 1 А, Б). У 20 (40%) детей в гепатоцитах, расположенных в перипортальных зонах, а также вблизи фиброзных септ, выявлялись увеличенные в размерах за счет гликогеновой вакуолизации ядра.

Наряду с этим в цитоплазме гепатоцитов с различной степенью выраженности присутствовали мелко- или крупнокапельная жировая, белковая и гидропическая дистрофия вплоть до «баллонной», с некробиозом и некрозом групп клеток. Указанные изменения приводили к дисконфактации балочного строения долек (рис. 2).

Признаки воспаления в печени при ГБ отсутствовали у 33 (66%) и были выражены минимально у 9 (18%) детей. Они представляли собой скудные лимфогистиоцитарные инфильтраты, обычно не

Рис. 3. Морфологические изменения печени при гликогеновой болезни VI типа



Примечание. А — фиброз портального тракта с проникновением соединительно-тканых септ в близлежащие печеночные дольки. Окраска пикрофуксином по методу Ван Гизона. Ув. $\times 200$. Б — слабовыраженный фиброз и лимфоидная инфильтрация портального тракта. Часть гепатоцитов имеет вид «растительных» клеток с четкими границами и оптически пустой цитоплазмой. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$.

выходящие за пределы портальных трактов. У 7 (14%) больных обнаружены явления перигепатита, т.е. внедренные воспалительные инфильтраты в периферические отделы долек с разрушением гепатоцитов пограничной пластинки. Высокая степень гистологической активности зафиксирована только у 1 (2%) ребенка с ГБ.

У 13 (26%) человек определялось неравномерное очаговое расширение и полнокровие синусоидов с явлениями перигепатоцеллюлярного фиброза и облитерацией их просвета (феномен «капилляризации»). Также отмечалось разрастание ретикулиновых и коллагеновых волокон на месте распада гепатоцитов с образованием ограниченных фиброзных участков в дольках. Портальный и перипортальный фиброз имел место у всех 50 (100%) больных, порто-портальные соединительно-тканые септы — у 27 (54%), порто-центральные септы — у 3 (6%) пациентов (рис. 3 А, Б). Фиброз стенок центральных вен зафиксирован у 12 (24%) детей. На фоне указанных изменений происходило нарушение архитектоники органа. Цирроз печени, микроскопически выражавшийся формированием т.н. ложных долек, обнаружен у 10 (20%) пациентов (рис. 4, А–В).

У всех 50 детей при проведении ШИК-реакции в цитоплазме гепатоцитов установлено неравномерное глубочайшее распределение гликогена, часто скапливавшегося в больших количествах, который вымывался в контроле амилазой (рис. 5, А, Б).

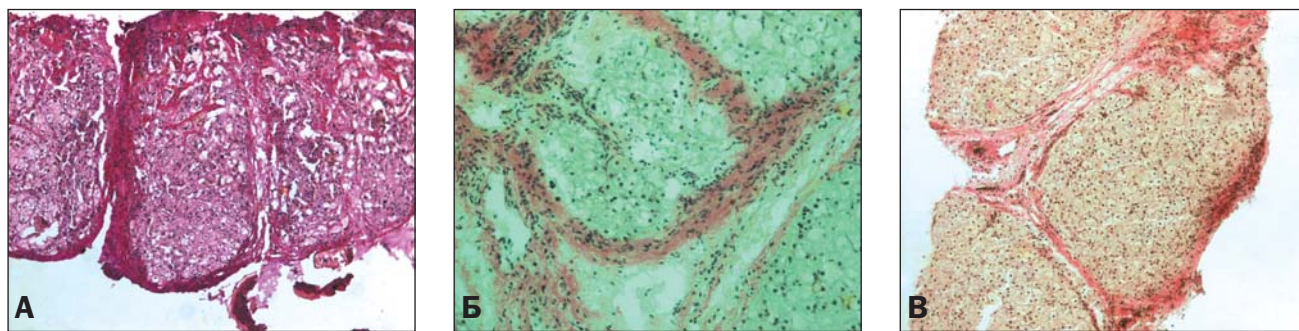
При сравнительном анализе полученных данных выявлены определенные морфологические различия между I, III и VI типом ГБ по степени выраженности фиброза и воспалительной активности (табл. 1, 2), а также наличию дегенеративных изменений в гепатоцитах.

При I типе гликогеноза выраженная белковая, а также мелко- и крупнокапельная жировая дистрофия гепа-

Таблица 1. Индекс гистологической активности по R.G. Knodell у детей с разными типами гликогеновой болезни ($n = 50$)

Тип гликогеновой болезни	Значение индекса гистологической активности, баллы				
	0 Абс./%	1–3 Абс./%	4–8 Абс./%	9–12 Абс./%	13–18 Абс./%
I ($n = 6$)	2/33,3	1/16,7	3/50,0	-	-
III ($n = 18$)	13/72,1	3/16,7	1/5,6	-	1/5,6
VI ($n = 26$)	18/69,2	5/19,3	3/11,5	-	-

Рис. 4. Морфологические изменения печени при гликогеновой болезни III типа



Примечание. А — ложные печеночные дольки окружены массивными тяжами из грубоволокнистой соединительной ткани. Окраска пикрофуксином по методу Ван Гизона. Ув. $\times 100$. Б — ложные печеночные дольки окружены широкими прослойками грубоволокнистой соединительной ткани со слабо и умеренно выраженной лимфо-макрофагальной инфильтрацией. Гепатоциты имеют вид «растительных» клеток с четкими границами и оптически пустой цитоплазмой. Окраска пикрофуксином по методу Ван Гизона. Ув. $\times 200$. В — ложные печеночные дольки разделены широкими соединительно-тканными прослойками со слабой лимфоидной инфильтрацией. Окраска пикрофуксином по методу Ван Гизона. Ув. $\times 100$.

Таблица 2. Гистологический индекс склероза по V.J. Desmet у детей с разными типами гликогеновой болезни ($n = 50$)

Тип гликогеновой болезни	Значение гистологического индекса склероза, баллы			
	1 Абс./%	2 Абс./%	3 Абс./%	4 Абс./%
I ($n = 6$)	-	5/83,3	-	1/16,7
III ($n = 18$)	3/16,7	6/33,3	2/11,1	7/38,9
VI ($n = 26$)	7/26,9	16/61,5	1/3,8	2/7,8

Таблица 3. Динамика фибротических изменений печени у детей с гликогеновой болезнью на фоне терапии ($n = 3$)

№ пациента	Тип гликогеновой болезни	Интервал между пункционными биопсиями печени, годы	Значение гистологического индекса склероза, баллы	
			1-я пункционная биопсия печени	2-я пункционная биопсия печени
1	VI	5	2	2
2	VI	6	2	3
3	VI	8	2	2

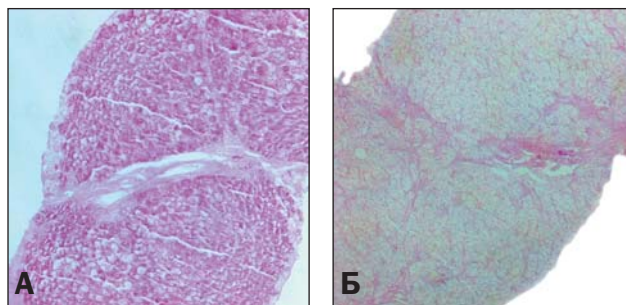
тоцитов с их некробиозом и некрозом определялась у 4 (66,7%) детей. Гликогеновая вакуолизация ядер зарегистрирована у 5 (83,3%) пациентов. Воспалительная инфильтрация выявлена у 4 (66,7%) больных. Цирроз печени зафиксирован в 1 (16,7%) случае.

При III типе гликогеноза выраженной дистрофии гепатоцитов не отмечалось. Гликогеновая вакуолизация ядер имела место у 7 (38,9%) детей. Признаки воспаления выявлены у 5 (27,8%), цирротическая трансформация печени — у 7 (38,9%) человек.

При VI типе гликогеноза дегенеративные изменения печеночных клеток обнаружены у 8 (30,8%), гликогеновая вакуолизация ядер — у 6 (23,1%) детей. Гистологическая активность зафиксирована у 8 (30,8%) больных. Цирроз печени отмечен в 2 (7,7%) случаях.

С целью оценки динамики фиброзирования на фоне проводимой специфической терапии трем детям с VI типом ГБ, период наблюдения за которыми составил от 5 до 8 лет, была проведена контрольная пункционная биопсия печени (табл. 3).

Рис. 5. Морфологические изменения печени при гликогеновой болезни



Примечание. А — выраженный септальный фиброз. В большинстве гепатоцитов в цитоплазме определяется ШИК-позитивное вещество. ШИК-реакция. Ув. $\times 100$. Б — вымывание ШИК-позитивного вещества в контроле с амилазой. Выраженный фиброз портальных трактов с проникновением соединительно-тканых септ в близлежащие дольки и местами формированием порто-портальных септ. ШИК-реакция, контроль с амилазой. Ув. $\times 100$.

Как видно из представленных данных, имели место различные варианты течения заболевания. В двух случаях изменения в печени не прогрессировали, а в одном гистологическая картина ухудшилась (выраженность фиброза возросла на одну стадию).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что общими особенностями гистопатологической картины печени при ГБ является «растительный» вид печеночной ткани, частое отсутствие признаков воспаления или минимальные ее проявления, наличие дегенеративных изменений в гепатоцитах, а также умеренные признаки фиброза.

Цирроз чаще встречается при I и III типе ГБ. Дегенеративные изменения гепатоцитов, а также воспалительная активность более выражены при I и VI типе. Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей [5, 8, 9]. Так, в исследовании G. P. Jevon и M. J. Finegold показано, что при ГБ типа I чаще встречалась гликогеновая вакуолизация ядер и жировая дистрофия гепатоцитов [14]. S. Gogus и соавт. показали, что при I типе ГБ мозаичность структуры печени за счет наличия гепатоцитов, сходных с растительными клетками, отмечалась в 100% случаев, а также часто определялись гликогеновая дегенерация ядер и наличие жировых

вакуолей в гепатоцитах [15]. По данным литературы, при гликогенозе типа III одним из самых ранних проявлений заболевания является увеличение гепатоцитов за счет отложений гликогена и развитие перипортального фиброза, затем присоединяются стеатоз, баллонная дегенерация гепатоцитов, портальный фиброз [16].

Одним из важных морфологических признаков ГБ является накопление ШИК-позитивного материала в цитоплазме гепатоцитов и полное его вымывание при контроле амилазой. В связи с этим при подозрении на наличие у пациента ГБ при гистологическом исследовании биоптатов печени кроме стандартных окрасок микропрепаратов гематоксилином и эозином и пикрофуксином по методу Ван Гизона необходимо проведение ШИК-реакции с обязательным последующим контролем амилазой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пункционная биопсия печени играет важную роль в диагностике ГБ. Морфологическое исследование ткани печени позволяет обнаружить ряд специфических изменений, характерных для ГБ, что является необходимым для проведения дифференциальной диагностики, назначения адекватной терапии и оценки прогноза заболевания.

REFERENCES

1. Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Surkov A. N., Potapov A. S., Bakanov M. I., Polyakova S. I., Gundobina O. S., Lozovator A. L. *Glikogenovaya bolezn u detey: uchebnoe posobie* [Glycogen disease in children: A Tutorial]. Moscow, *Pediatr Publ.*, 2012. 128 p.
2. Krasnopolskaya K. D. *Nasledstvennye bolezni obmena veshchestv. Spravochnoye posobiye dlya vrachey* [Hereditary metabolic diseases. A Reference Guide for Physicians]. Moscow, Tsentr sotsialnoy adaptatsii i reabilitatsii detey "Fokhat" [Fohat — Centre for social adaptation and rehabilitation of children]. 2005. 364 p.
3. *Atlas redkikh bolezney* [Atlas of Rare Diseases]. Edited by A. A. Baranov, L. S. Namazova-Baranova. Moscow, *Pediatr Publ.* 2013. 304 p.
4. Rozenfeld E. L., Popova I. A. *Glikogenovaya bolezn* [Glycogen disease]. Moscow, *Medsina Publ.*, 1979. 288 p.
5. Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13 (18): 2541–2553.
6. Surkov A. N. *Glikogenovaya bolezn u detey: sovremennye predstavleniya (Chast I)* [Glycogen disease in children: Modern concepts (Part I)]. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics.* 2012; 11 (2): 30–42.
7. Dvoryakovskaya G. M., Uvarova E. V., Dvoryakovskiy I. V., Chistova L. V., Chibisov I. V., Egorova M. V. Rol ultrazvukovoy diagnostiki pri obsledovanii detey s pechenochnoy formoy glikogenozov [Role of ultrasound diagnosis when examining children with hepatic form of glycogenosis]. *Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika — Ultrasound and functional diagnostics.* 2002; 4: 53–59.
8. Popovich Yu. G., Chibisov I. V., Potapova-Vinogradova I. N., Chistova L. V. *Kliniko-biokhimicheskie i morfologicheskie osobennosti pechenochnoy formy glikogenozov u detey* [Clinical, biochemical

- and morphological features of hepatic glycogenosis in children]. *Pediatriya — Pediatrics.* 1988; 1: 35–39.
9. *Pathology of the Liver: 4th edition.* R. N. M. MacSween, A. D. Burt, B. C. Portman et al. (eds.). London: *Churchill Livingstone.* 2001. 982 p.
10. Surkov A. N., Potapov A. S., Tumanova E. L. *Rezultaty morfologicheskogo issledovaniya pecheni u detey s glikogenozami* [Results of the morphological study of liver in children with glycogen storage]. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga — Gastroenterology of St. Petersburg.* 2009; 2–3: 76–77.
11. Surkov A., Potapov A., Tumanova E., Averkina N. Morphological changes of the liver in children with hepatic type of glycogen storage disease. 4th *Europaediatrics*, 03–06 July 2009. Moscow. P. 632.
12. Knodell R. G., Ishak K. G., Black W. C. et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology.* 1981; 1 (5): 431–435.
13. Desmet V. J., Gerber M., Hoofnagle J. H. et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology.* 1994; 19 (6): 1513–1520.
14. Jevon G. P., Finegold M. J. Reliability of histological criteria in glycogen storage disease of the liver. *Pediatr. Pathol.* 1994; 14 (4): 709–721.
15. Gogus S., Kocak N., Ciliz G., Karabulut E., Akcoren Z., Kale G., Caglar M. Histologic features of the liver in type Ia glycogen storage disease: comparative study between different age groups and consecutive biopsies. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2002; 5 (3): 299–304.
16. Kishnani P. S., Austin S. L., Arn P., Bali D. S., Boney A., Case L. E., Chung W. K., Desai D. M., El-Gharbawy A., Haller R., Smit G. P., Smith A. D., Hobson-Webb L. D., Wechsler S. B., Weinstein D. A., Watson M. S. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Genet. Med.* 2010; 12 (7): 446–463.