

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Гандаева Л.А.¹, Басаргина Е.Н.^{1,2}, Давыдова Ю.И.¹, Бурыкина Ю.С.¹, Сильнова И.В.¹,
Пушков А.А.¹, Савостьянов К.В.¹

Гипертрофическая кардиомиопатия и лактат-ацидоз у ребёнка с дефицитом ацил-КоА-дегидрогеназы-9: обзор литературы и клиническое наблюдение

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;²Клинический институт детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119435, Москва, Россия

Введение. Дефицит ацил-КоА дегидрогеназы 9 (дефицит митохондриального комплекса I) — аутосомно-рецессивное заболевание из гетерогенной группы нарушений митохондриального β-окисления жирных кислот, обусловленное мутациями в гене *ACAD9*. Заболевание характеризуется широким спектром клинических проявлений, наиболее распространёнными из которых являются метаболический ацидоз, гипертрофическая кардиомиопатия, мышечная гипотония и нарушение моторных навыков.

Цель исследования — описание клинического течения и особенностей ведения пациента с патогенным вариантом *c.659C>T (p.A220V)* гена *ACAD9*.

Клиническое наблюдение. Приведены подробные данные первого в России клинического наблюдения ребёнка с гомозиготной мутацией *c.659C>T (p.A220V)* в гене *ACAD9*, диагностированного на базе кардиологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Проведены подробный анализ данных анамнеза, результатов клинических, лабораторных, инструментальных методов диагностики и молекулярно-генетического исследования, выполненного с использованием технологии высокопроизводительного секвенирования и прямого секвенирования по Сэнгеру. Описаны ранние маркеры заболевания и возможности комплексной медикаментозной терапии для предотвращения развития тяжёлых осложнений.

Обсуждение. Проведён анализ литературы, касающейся пациентов с мутациями в гене *ACAD9*. Представленный клинический случай демонстрирует важность своевременной диагностики заболевания и инициации комплексной терапии, направленной на коррекцию метаболических изменений и купирование симптомов хронической сердечной недостаточности.

Заключение. Нарушение митохондриального β-окисления жирных кислот представляют собой гетерогенную группу наследственных болезней, в основе которых лежит патология митохондриального β-окисления и транспорта карнитина и жирных кислот в митохондрии. Особенностью данных заболеваний является мультисистемный характер поражения и прогрессирующее течение. В некоторых случаях первыми клиническими проявлениями могут быть различные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (кардиомиопатия, нарушения ритма сердца), которые в неонатальном и раннем детском возрасте могут являться причиной летальных исходов. Раннее проведение молекулярно-генетических исследований позволяет точно установить диагноз и, соответственно, своевременно назначить комплексную терапию.

Ключевые слова: дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы 9-го типа; нарушение митохондриального β-окисления жирных кислот; гипертрофическая кардиомиопатия у детей; сердечная недостаточность; лактат-ацидоз; *ACAD9*

Соблюдение этических стандартов. Дизайн и протокол исследования соответствуют этическим принципам Хельсинкской декларации 1975 г., получено предварительное одобрение Комитета по исследованиям на людях и одобрение Этического комитета ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Представителем пациента подписано информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Для цитирования: Гандаева Л.А., Басаргина Е.Н., Давыдова Ю.И., Бурыкина Ю.С., Сильнова И.В., Пушков А.А., Савостьянов К.В. Гипертрофическая кардиомиопатия и лактат-ацидоз у ребенка с дефицитом ацил-КоА-дегидрогеназы-9: обзор литературы и клиническое наблюдение. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна* 2023; 4(4): 215–225
<https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-4-215-225>
<https://elibrary.ru/narqpb>

Для корреспонденции: Гандаева Лейла Ахатовна — к.м.н., ведущий науч. сотрудник, врач — детский кардиолог ФГАУ НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва. E-mail: dr.gandaeva@gmail.com

Участие авторов:

Гандаева Л.А.	концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи;
Басаргина Е.Н.	редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи;
Давыдова Ю.И.	сбор и обработка материала, написание текста;
Бурыкина Ю.С.	сбор и обработка материала, написание текста;
Сильнова И.В.	сбор и обработка материала, написание текста;
Пушков А.А.	сбор и обработка материала, редактирование текста;
Савостьянов К.В.	концепция и дизайн исследования, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.
Все соавторы	ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи заявили об отсутствии финансовой поддержки и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Благодарность. Авторы благодарны семье пациента за поддержку нашего исследования. Авторы выражают благодарность директору ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России доктору медицинских наук, профессору А.П. Фисенко за поддержку и техническую помощь в осуществлении данной работы. Авторы благодарят весь коллектив ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России за возможность междисциплинарного подхода к ведению пациентов.

Поступила 14.08.2023

Принята к печати 30.09.2023

Опубликована 28.12.2023

Leila A. Gandaeva¹, Elena N. Basargina^{1,2}, Yulia I. Davydova¹, Yulia S. Burykina¹, Irina V. Silnova¹, Alexander A. Pushkov¹, Kirill V. Savostyanov¹

Hypertrophic cardiomyopathy and lactic acidosis in a child with acyl-CoA dehydrogenase 9 deficiency. Review of the literature and clinical observation

¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;

²Filatov Clinical Institute of Children's Health of the Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119435, Russian Federation

Introduction. Acyl-CoA dehydrogenase 9 deficiency (mitochondrial complex I deficiency) is an autosomal recessive disease from the heterogeneous group of disorders of mitochondrial β -oxidation of fatty acids caused by mutations in the *ACAD9* gene. The disease is characterized by a wide range of clinical manifestations, the most common of which are metabolic acidosis, hypertrophic cardiomyopathy, muscle hypotonicity, and impaired motor skills. The article presents the first Russian clinical observation of a rare variant of hypertrophic cardiomyopathy with early debut in a patient with mitochondrial complex I deficiency caused by homozygous mutation *c.659C>T (p.A220V)* in the *ACAD9* gene and emphasizes the importance of early diagnosis of the disease and complex drug therapy to prevent the development of severe complications.

Objective: to describe the clinical course and management of a patient with the pathogenic *c.659C>T (p.A220V)* variant of the *ACAD9* gene. Detailed analysis of anamnesis data, results of clinical, laboratory, instrumental diagnostic methods, and molecular genetic research performed using high-throughput sequencing and direct Sanger sequencing technology.

The article presents a literature review and detailed data on clinical observation of a child with homozygous *c.659C>T (p.A220V)* mutation in the *ACAD9* gene diagnosed on the basis of the cardiology department of the National Medical Research Center for Children's Health. Early disease markers and possibilities of complex drug therapy to prevent the development of severe complications are described.

Conclusion. Disruption of mitochondrial beta-oxidation of fatty acids is a heterogeneous group of inherited diseases due to abnormal mitochondrial beta-oxidation and transport of carnitine and fatty acids in mitochondria. A feature of these diseases is the multisystem nature of the lesion and its progressive course. In some cases, the initial clinical manifestations may be various disorders of the cardiovascular system (cardiomyopathy, heart rhythm disturbances), which may cause death in neonatal period and early childhood. Early molecular genetic research provides accurate diagnosis and, accordingly, timely prescription of complex therapy.

Keywords: acyl-CoA dehydrogenase type 9 deficiency; disorders of mitochondrial beta-oxidation of fatty acids; hypertrophic cardiomyopathy in children; heart failure; lactic acidosis; *ACAD9*

Compliance with ethical standards. The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki as reflected in a priori approval by the institution's human research committee and was approved by the Ethics. The design of the study was approved by the Ethics committee of the National Research Center for Children's Health of the Russian Ministry of Health.

For citation: Gandaeva L.A., Basargina E.N., Davydova Yu.I., Burykina Yu.S., Silnova I.V., Pushkov A.A., Savostyanov K.V. Hypertrophic cardiomyopathy and lactic acidosis in a child with acyl-CoA dehydrogenase 9 deficiency. Review of the literature and clinical observation. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2023; 4(4): 215–225. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-4-215-225> <https://elibrary.ru/narqpb>

For correspondence: Leila Gandaeva, MD, PhD, pediatric cardiologist at the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: dr.gandaeva@gmail.com

Information about authors:

Gandaeva L.A., <https://orcid.org/0000-0003-0890-7849>
Basargina E.N., <https://orcid.org/0000-0002-0144-2885>
Davydova Yu.I., <https://orcid.org/0000-0001-5978-854X>
Burykina Yu.S., <https://orcid.org/0009-0001-5545-8276>
Silnova I.V., <https://orcid.org/0009-0001-6367-6185>
Pushkov A.A., <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063>
Savostyanov K.V., <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>

Contribution:

Gandaeva L.A. concept and design of the study, collection and processing of material, text editing, approval of the final version of the article;

Basargina E.N. text editing; approval of the final version of the article;

Davydova Yu.I. collection and processing of material, text writing;

Burykina Yu.S. collection and processing of material, text writing;

Silnova I.V. collection and processing of material, text writing;

Pushkov A.A. collection and processing of material, text writing;

Savostyanov K.V. concept and design of the study, text editing, approval of the final version of the article.

All co-authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship. The authors are grateful to the patient's family for their supporting our research. The authors would like to express their gratitude to Professor A.P. Fisenko, Director of the National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation for his support and technical assistance in implementation of this work. The authors would like to thank the entire staff of the National Medical Research Center for Children's Health for the opportunity of interdisciplinary approach to patient care.

Received: August 14, 2023

Accepted: September 30, 2023

Published: December 28, 2023

Введение

Дефицит ацил-КоА дегидрогеназы 9 (*ACAD9*) является наследственным заболеванием из группы нарушений митохондриального β -окисления жирных кислот (ЖК) [1–3]. В их числе выделяют не менее 12 наследственных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, связанных с нарушением их трансмембранного транспорта в митохондрии и последующего окисления. Окисление ЖК – один из основных источников получения энергии аденозинтрифосфата (АТФ). Дефицит ферментов приводит к накоплению ЖК и уменьшению образования АТФ, необходимого для работы скелетной мускулатуры и миокарда, что обуславливает основные клинические проявления митохондриальных заболеваний. Частота заболеваний этой группы, по данным литературы, варьирует от 1 : 7000 до 1 : 500 000 живых новорождённых [1, 4–7]. Прогноз заболевания зависит от времени дебюта, тяжести течения, спектра клинических проявлений, сроков постановки диагноза, начала лечения и его эффективности. Согласно зарубежным исследованиям, заболевание, манифестирующее на 1-м году жизни, имеет более тяжёлое течение и неблагоприятный исход [2, 6, 8–11].

Ген *ACAD9* картирован на длинном плече хромосомы 3 в участке 21.3, состоит из 18 экзонов. Данный ген играет важную роль в структуре митохондриального комплекса I дыхательной цепи [2, 12], катализирующей перенос электронов от никотинамидадениндинуклеотид (НАДН) на убихинон (коэнзим Q). Функционирование комплекса находится под контролем как ядерного, так и митохондриального генома. Ген *ACAD9* функционирует в качестве так называемого «фактора сборки» комплекса I дыхательной цепи митохондрий, определяющего его стабильность и активность. Данный ген также кодирует фермент ацил-КоА-дегидрогеназу-9, относящийся к классу флавоферментов. Ацил-КоА-дегидрогеназа-9 принимает участие в начальной стадии цикла окисления ЖК, катализируя дегидратацию ацил-КоА до 2,3-еноилКоА [8].

Заболевания вследствие дефекта комплекса I дыхательной цепи составляют значительную долю митохондриальной патологии в детском возрасте и в большинстве случаев сопровождаются тяжёлым поражением нервной, мышечной, сердечно-сосудистой систем, обуславливая ранний неблагоприятный исход [7]. На сегодняшний день известно более 60 нуклеотидных вариантов в гене *ACAD9*, из которых почти треть определены как патогенные. Согласно данным литературы, заболевание манифестирует преимущественно на 1-м году жизни и характеризуется тяжёлым течением, вплоть до летального исхода, по сравнению с манифестацией в более старшем возрасте. В клинической картине дефицита *ACAD9* преобладают кардиомиопатия, поражение печени, мышечная гипотония, снижение толерантности к физическим нагрузкам, энцефалопа-

тия. Лабораторными признаками, указывающими на заболевание, являются лактат-ацидоз, гипогликемия [3, 4, 8, 13–15].

В мире описано немногим более 50 случаев дефицита фермента ацил-КоА-дегидрогеназы-9 у детей, что указывает на особую редкость рассматриваемой нозологии [2, 3, 8, 10, 11, 13–18]. Мутация *c.659C>T* в гене *ACAD9*, приводящая к замене аланина на валин в положении 220 аминокислотной последовательности, рядом с каталитическим ядром фермента, приводит к снижению активности ацил-КоА-дегидрогеназы-9 и, как следствие, к замедлению катаболизма ЖК и образованию АТФ. В зарубежной литературе описан лишь один клинический случай со сходной нуклеотидной заменой в гене *ACAD9* в гомозиготном состоянии у ребёнка в возрасте 6 мес с тяжёлым течением заболевания за счёт прогрессирующей дыхательной и сердечной недостаточности на фоне выраженного лактат-ацидоза (до 20 ммоль/л) при рождении и летальным исходом в возрасте 6 мес на фоне интеркуррентных заболеваний [3].

За 2016–2022 гг. на базе Медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России проведена молекулярно-генетическая диагностика 267 пациентам с диагнозом «гипертрофическая кардиомиопатия» (ГКМП) в возрасте от 1 мес до 17 лет 11 мес. У 53 пациентов диагностированы наследственные болезни обмена, одним из симптомов которых является ГКМП. В статье мы представляем данные клинического наблюдения редкого случая ГКМП у ребёнка 1-го года жизни, обусловленного гомозиготной мутацией *c.659C>T (p.A220V)* в гене *ACAD9*, с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Клиническое наблюдение

Девочка, 10 мес, госпитализирована в кардиологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в связи с выраженной гипертрофией миокарда сердца, задержкой моторного развития, симптомами сердечной недостаточности. Тема и дизайн работы были одобрены независимым локальным этическим комитетом (протокол № 10 от 28.08.2020). Родителями подписано добровольное информированное согласие на проведение исследований.

Ребёнок от соматически здоровых родителей, не состоящих в родстве. Девочка от 1-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза, задержки внутриутробного развития. Масса тела при рождении 2600 г, длина тела 49 см. Известно, что с рождения имеются одышка, гипергидроз, низкий и избирательный аппетит, мышечная слабость и задержка моторного и физического развития.

При плановой эхокардиографии (ЭхоКГ) в возрасте 1,5 мес выявлено ускорение кровотока на лёгочной артерии с градиентом давления 13 мм рт. ст. Педиатром назначены левокарнитин, колекальциферол, свечи «Корилип». В возрасте 2,5 мес родители замети-

ли цианоз носогубного треугольника, клинически выслушан шум в сердце, инициировано дообследование: при проведении электрокардиографии (ЭКГ) — синусовый ритм с частотой 180 уд/мин, амплитудные признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ). Повторно проведена ЭхоКГ — визуализирована симметричная гипертрофия ЛЖ (межжелудочковая перегородка (МЖП) 10 мм, задняя стенка 9,4 мм) без признаков обструкции выводящих отделов, гипокинез стенок, сократительная способность составила 65% по Тейхольц. Несмотря на полученные данные, лечение и дальнейшее обследование не назначалось.

При первичной госпитализации тяжесть состояния пациента была обусловлена наличием как сердечной (ЧСС 140 уд/мин, гепатомегалия +3 см ниже края правой рёберной дуги), так и дыхательной недостаточности (ЧДД 60 в минуту с втяжением межрёберных промежутков) и выраженной мышечной гипотонией. Отмечалась задержка моторного развития: удерживает голову, периодически переворачивается, самостоятельно не садится, не ползает, а моторные навыки ограничены — переворачивается не часто, удерживает голову, самостоятельно не сидит, не садится, не ползает. При минимальной физической активности (кормление, плач и т.д.) быстро истощалась с нарастанием серого колорита кожи, центрального цианоза, одышки. Физическое развитие оценивалось как низкое, дисгармоничное за счёт дефицита веса: вес составлял 6 кг, рост 67,5 см, Z-score рост/возраст $-1,94$, Z-score вес/возраст $-3,08$, Z-score вес/рост $-2,78$. Обращено внимание на частоту и объём кормлений — по 30–50 мл адаптированной смеси каждый час.

Проведены подробный анализ данных анамнеза, результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований: ЭхоКГ на аппарате «Vivid E9» («GE Healthcare»), ЭКГ на 12-канальном элек-

трокардиографе «Mortara ELI 350» («Mortara»), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру с помощью трёхканального прибора «Schiller AR4»/«Oxford Medilog», определение содержания в крови N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP; норма до 62 пг/мл) с помощью иммунохимического анализа на приборе «MiniVidas» («bioMérieux»), а также креатинфосфокиназы (КФК; норма до 140 ЕД/л), креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ; норма до 3,4 нг/мл), лактатдегидрогеназы (ЛДГ; норма до 295 ЕД/л), аспартатаминотрансферазы (АСТ; норма до 42 ЕД/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ; норма до 40 ЕД/л), лактата (норма до 2,2 ммоль/л), аммиака (норма до 80 мкмоль/л) проводили колориметрически-фотометрическим методом на биохимических анализаторах «UniCel DxС 800» и «UniCel DxС 600» («Beckman Coulter»).

По результатам ЭхоКГ (рис. 1) визуализировано утолщение обоих желудочков: МЖП до 11 мм и задней стенки ЛЖ до 12 мм, передней стенки правого желудочка (ПЖ) до 4 мм, нормальная фракция выброса ЛЖ 66% (по Симпсон) и ПЖ (TAPSE 15 мм) и нарушение диастолической функции обоих желудочков по первому типу. Данных за лёгочную гипертензию, врождённые пороки сердца, обструкцию оттока из желудочков не получено. По данным ЭКГ и суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру (рис. 2) — замедление проведения по правой ножке пучка Гиса, выраженные нарушения реполяризации, нарушения ритма сердца и паузы не зарегистрированы, средняя ЧСС за сутки составила 126 уд/мин, минимальная — 95 уд/мин, максимальная — 208 уд/мин. Учитывая гепатомегалию и полученные лабораторно-инструментальные данные, проведена фиброэластография печени — выявлен фиброз печени (F2 по шкале METAVIR).

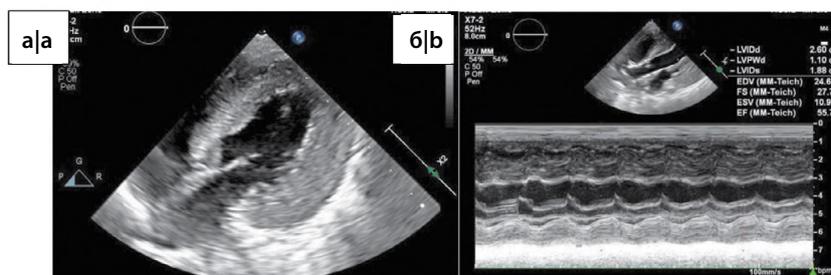


Рис. 1. Трансторакальная ЭхоКГ пациента в возрасте 10 мес при первичном обследовании в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». Определяется выраженное симметричное утолщение миокарда ЛЖ, миокард неоднородной структуры, повышенной эхогенности.

a (В-режим) — апикальная четырёхкамерная позиция (4Ac); *b* (М-режим) — парастеральная позиция, длинная ось ЛЖ (PLAX), оценка локальной сократимости миокарда ЛЖ на уровне базальных сегментов и амплитуды движения МЖП и задней стенки ЛЖ.

Fig. 1. Transthoracic echocardiography of the 10 months patient at the initial examination in National Medical Research Center for Children's Health. There was detected marked symmetric thickness of the left ventricular myocardium, myocardium of heterogeneous structure, increased echogenicity.

a (B-mode) — apical four-chamber position (4Ac), *b* (M-mode) — parasternal position, left ventricular long axis (PLAX), an assessment of left ventricular myocardial local contractility at the level of basal segments and amplitude of motion of interventricular septum and left ventricular posterior wall.

Данные лабораторных исследований показали повышение КФК-МВ (4,4 нг/мл) при нормальном уровне КФК и высокое значение NT-проBNP (3067 пг/мл).

Учитывая клиническую картину (ГКМП в сочетании с миопатией у ребёнка раннего возраста), было заподозрено наличие наследственного заболевания обмена веществ и проведены дополнительные исследования, по результатам которых выявлено наличие лактат-ацидоза (лактат 11,9 ммоль/л), нормальный уровень аммиака (23,5–29,5 мкмоль/л) и присутствие кетонов в моче.

Верификация диагноза проводилась в 2 этапа: энзимодиагностика, определение спектра аминокислот методом тандемной масс-спектрометрии и органических кислот в моче методом газовой хроматографии, затем — молекулярно-генетическое исследование при помощи технологии высокопроизводительного секвенирования. Путём энзимодиагностики исключены наследственные болезни обмена: болезнь Гоше, Нимана–Пика типов А/В, Краббе, Помпе, Фабри, мукополисахаридозы. Газовая хроматография выявила увеличение концентраций яблочной, фумаровой, 3-гидроксимасляной и молочной кислот, что уже позволило определить вектор медикаментозного лечения до установления молекулярно-генетической причины заболевания (таблица).

Учитывая выраженную бивентрикулярную гипертрофию миокарда, тахикардию, назначен β-блокатор (пропранолол, 2 мг/кг в сутки в 3 приёма). Принимая во внимание вероятный митохондриальный генез заболевания, — метаболическая терапия (левокарнитин, 70 мг/кг в сутки). Поскольку были получены

данные за наличие фиброза печени и незначительное повышение уровня АСТ (57,69 ЕД/л), начат приём урсодезоксихолевой кислоты в дозе 10 мг/кг в сутки. Помимо назначения медикаментозного лечения, проводилась коррекция питания совместно с диетологом: постепенный перевод на высококалорийную, высокобелковую смесь «Инфатрини» и введение прикормов. Девочка была выписана в стабильном состоянии, молекулярно-генетический поиск продолжен в соответствии с рекомендациями генетика.

Молекулярно-генетическая диагностика проведена в лаборатории геномики Медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Были исследованы таргетные области клинического экзона человека методом высокопроизводительного секвенирования [19]. Биоинформатический анализ осуществлялся в соответствии рекомендациям «GATK Best Practices» [20]. Патогенность вариантов, не описанных ранее, определяли при помощи программы «Alamut Visual» («Interactive Biosoftware») со встроенными биоинформативными программными модулями SIFT, PolyPhen HDIV, PolyPhen HVAR, Mutation Taster, FATHMM, CADD13, DANN, M-CAP, REVEL, а также согласно руководству по интерпретации данных последовательности нуклеотидов ДНК человека [21]. Описание патогенности генетических вариантов проверяли в базе данных по мутациям генома человека «HGMD Professional» [22]. Семейную сегрегацию нуклеотидного варианта, обнаруженного у пробанда, проводили методом секвенирования по Сэнгеру.

В результате молекулярно-генетического исследования в экзоне в 7 экзоне гена *ACAD9* выяв-

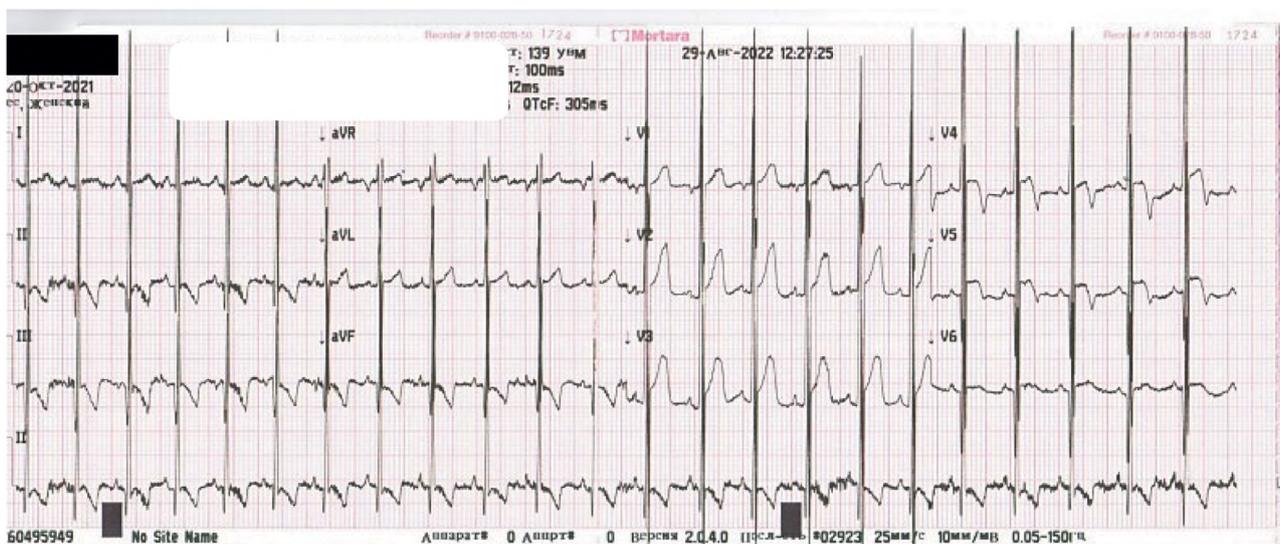


Рис. 2. ЭКГ пациента в возрасте 10 мес при первичном обследовании в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей».

Миграция водителя ритма вблизи синусового узла, признаки бивентрикулярной гипертрофии, глубокий зубец Q максимально до 14,5 мм в III и V6 отведениях, элевация сегмента ST до 3 мм в отведениях V1–V6 при положительном зубце T.

Fig. 2. Electrocardiogram of a 10 months patient at the initial examination in the National Medical Research Center for Children's Health: wandering pacemaker near the sinus node, signs of biventricular hypertrophy, deep Q waveform up to a maximum of 14.5 mm in leads III and V6, ST elevation up to 3 mm in leads V1–V6 with a positive T wave.

Этапность верификации диагноза
Stages of diagnosis verification

Этап 1. Исследование спектра аминокислот и ацилкарнитинов методом тандемной-масс спектрометрии Step 1. Investigation of the spectrum of amino acids and acylcarnitines by tandem-mass spectrometry method					
Данных за наследственные аминокислотопатии, дефекты митохондриального бета-окисления и органические ацидурии не получено No data for hereditary aminoacidopathies, mitochondrial beta-oxidation defects and organic acidurias were obtained					
Энзимодиагностика болезней Краббе, Помпе, Фабри, Гоше, Нимана—Пика типов А/В, мукополисахаридоза-1: активность исследованных ферментов в пределах референса Enzyme diagnosis of Krabbe, Pompe, Fabry, Gaucher, Niemann Pick A/B, MPS I diseases: activity of the analyzed enzymes within the reference range					
Исследование спектра органических кислот в моче: Analysis of the spectrum of organic acids in urine:					
Показатель Parameter	Значение, мМ/М креатинина Value, mM/M creatinine			Референсные данные Reference data	
Яблочная кислота Malic acid	77,3			< 10	
Фумаровая кислота Fumaric acid	47,8			< 5	
3-Гидроксимасляная кислота 3-Hydroxybutyric acid	1036,4			< 5	
Молочная кислота Lactic acid	4777,1			< 40	
Этап 2. Исследование методом высокопроизводительного секвенирования Step 2. Investigation by high-throughput sequencing					
Ген, OMIM Gene, OMIM	Экзон/интрон Exon/intron	Частота Incidence	Нуклеотидный вариант Nucleotide variant	Аминокислотный вариант Amino acid variant	Оценка патогенности Assessment of pathogenicity
ACAD9, 611103	07	н/д No data	c.659C>T (homo)	p.A220V	Патогенный Pathogenic
Этап 3. Молекулярно-генетическое исследование родителей Step 3. Molecular genetic analysis of parents					
У отца и матери выявлен аналогичный вариант в гетерозиготном состоянии в гене ACAD9 The father and mother there was revealed a similar variant in the heterozygous state in the ACAD9 gene					

лен патогенный нуклеотидный вариант c.659C>T (chr3:128899312C>T (GRCh37); NM_014049.5) в гомозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту p.A220V. Согласно международной базе «HGMD Professional», выявленный нуклеотидный вариант описан ранее у пациентов с дефицитом митохондриального комплекса I, ядерный тип 20 (OMIM 611126), наследуемым по аутосомно-рецессивному типу. Молекулярно-генетическое обследование родителей показало, что оба родителя являются гетерозиготными носителями данного нуклеотидного варианта. Таким образом, было верифицировано наличие митохондриального заболевания, лежащего в основе ГКМП.

После получения результата молекулярно-генетического обследования девочка была приглашена на коррекцию терапии в возрасте 1 года 1 мес. Данные лабораторно-инструментальных исследований, выполненных при повторной госпитализации в наш Центр, показали отрицательную динамику (рис. 3), которая была ожидаема, учитывая данные научной литературы: снижение сократительной способности

обоих желудочков (фракция выброса по Симпсон 44%, TAPSE ПЖ 12 мм) с умеренной дилатацией ЛЖ (конечно-диастолический размер 30 мм, Z-score 2), ухудшение диастолической функции ЛЖ до второго типа (псевдонормальный), увеличение уровня NT-proBNP (4070 пг/мл), сохраняющиеся высокий уровень лактата (10,81 ммоль/л) и признаки цитолиза (АСТ 45,13 ЕД/л; ЛДГ 320,78 ЕД/л; КФК-МВ 5,6 нг/мл).

Учитывая особенности течения ГКМП при дефиците ацил-КоА-дегидрогеназы-9, когда, несмотря на гипертрофию, быстро развиваются дилатация ЛЖ и нарушение систолической функции, расширена терапия, направленная на купирование симптомов сердечной недостаточности, — добавлен ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) каптоприл (2 мг/кг в сутки), диуретик (торасемид, 0,1 мг/кг в сутки), проведена замена пропранолола на бисопролол (0,2 мг/кг в сутки) в связи с низкой сократительной способностью желудочков, значительно расширена метаболическая терапия — доза левокарнитина увеличена до 150 мг/кг в сутки, конзима Q10 — до 80 капель/сут, добавлен рибофлавин 300 мг/сут.

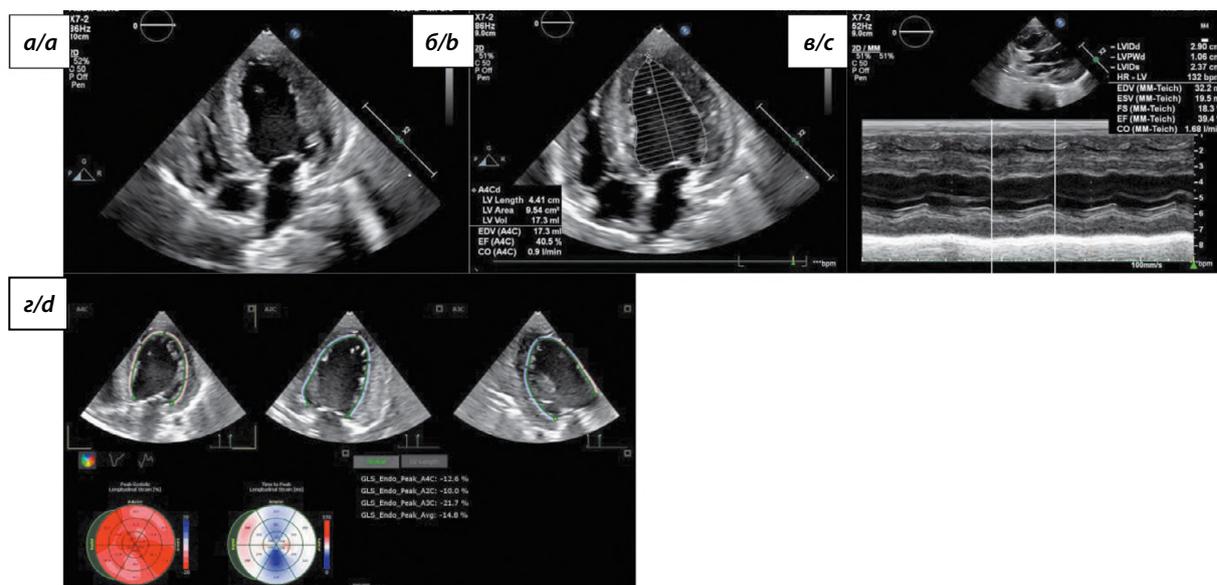


Рис. 3. Трансторакальная ЭхоКГ пациента в возрасте 13 мес.

a — апикальная четырёхкамерная позиция (4AC); *b* — апикальная четырёхкамерная позиция (4AC), оценка глобальной систолической функции ЛЖ по методу Симпсона; *в* (М-режим) — парастеральная позиция, длинная ось ЛЖ, оценка локальной сократимости миокарда ДЖ; *г* — оценка продольной деформации миокарда ЛЖ в режиме спекл-трекинг.

Симметричное утолщение миокарда ЛЖ, миокард повышенной эхогенности, снижение амплитуды движения МЖП и задней стенки ЛЖ, умеренное снижение фракции выброса ЛЖ, снижение продольной глобальной деформации миокарда ЛЖ по большинству сегментов.

Fig. 3. Transthoracic echocardiography of a 13 months patient. Symmetric thickness of the left ventricular myocardium, myocardium of increased echogenicity. There is a decrease in the amplitude of motion of the interventricular septum and posterior wall of the left ventricle, a moderate decrease in the left ventricular ejection fraction, and a decrease in the longitudinal global deformation of the left ventricular myocardium in most segments.

a — apical four-chamber position (4AC). *b* — apical four-chamber position (4AC), an assessment of global left ventricular systolic function according to Simpson method. *c* (M-mode) — parasternal position, left ventricular long axis (PLAX), an assessment of local left ventricular myocardial contractility. *d* — an assessment of left ventricular myocardial longitudinal strain in speckle-tracking mode.

Через 5 мес в возрасте 1 год 6 мес девочка была приглашена повторно. Незадолго до поступления у ребёнка имели место 2 эпизода, похожих на метаболический криз: внезапно начинающаяся резкая слабость, бледность, гипергидроз, тахикардия 190 уд/мин, одышка, провоцируемые эмоциональным стрессом, длительной физической активностью, недостаточным отдыхом в течение дня и купирующиеся в течение 10 мин на фоне выпаивания раствором декстрозы/сладкой водой и обеспечением прохладной температуры воздуха в комнате.

По результатам обследования в возрасте 1 года 6 мес отмечена положительная динамика в состоянии девочки (рис. 4): увеличилась двигательная активность (начала самостоятельно сидеть, ползать, ходить с поддержкой), улучшились показатели физического развития (за 5 мес прибавка веса составила 600 г, не выросла), а также показатели гемодинамики: нормализовались размер ЛЖ (Z-score 0,9) и систолическая функция обоих желудочков (фракция выброса ЛЖ 64% по Симпсон; TAPSE ПЖ 15,6 мм), но сохранялась диастолическая дисфункция по псевдонормальному типу (рис. 5). В анализах крови снизился NT-proBNP (2814 пг/мл), сохранялись пограничное значение ферментов (АСТ 46,04 ЕД/л, ЛДГ 237,97 ЕД/л) и вы-

сокий уровень лактата (10,5 ммоль/л). Повторное исследование спектра органических кислот мочи методом газовой хроматографии показало снижение 3-гидроксимасляной (с 1036 до 278 мМ/М креатинина; норма до 5) и молочной кислот (с 4777 до 624 мМ/М креатинина; норма до 40), нормализацию концентраций яблочной (с 77 до 4,3 мМ/м креатинина; норма до 5) и фумаровой (с 47,8 до 2 мМ/м креатинина; норма до 3) кислот.

Неврологический статус ребёнка в возрасте 1 год 6 мес:

- девочка в сознании, на осмотр реагирует адекватно, требуется время для адаптации. Внимание привлекается, удерживается. Экспрессивная речь — односложная, слоговая (ма-ма, па-па, отпусти и т.д.). Эмоции разнообразные, дифференцирует своих/чужих. Осторожно берёт в руку предложенную игрушку, перекладывает из руки в руку;
- черепные нервы: I — обоняние не исследовалось. II — зрение предметное. Взгляд фиксирует, прослеживает. III, IV, VI — глазные щели симметричны. Движения глазных яблок не ограничены. Зрачки округлой формы, симметричны, реакции на свет

Убидекаренон 5 кап/сутки Coenzymе-Q10 5 drops/day	Убидекаренон 80 кап/сутки Coenzymе-Q10 80 drops/day
Левокарнитин 70 мг/кг/сутки L-carnitine 70 mg/kg/day	Левокарнитин 176 мг/кг/сутки L-carnitine 176 mg/kg/day
Пропранолол 2 мг/кг/сутки Propranolol 2 mg/kg/day	Рибофлавин 40 мг/кг/сутки Riboflavin 40 mg/kg/day
	Торасемид 0,1 мг/кг/сутки Torasemide 0,1 mg/kg/day
	Каптоприл 2 мг/кг/сутки Captopril 2 mg/kg/day
	Бисопролол 0,2 мг/кг/сутки Bisoprolol 0,2 mg/kg/day

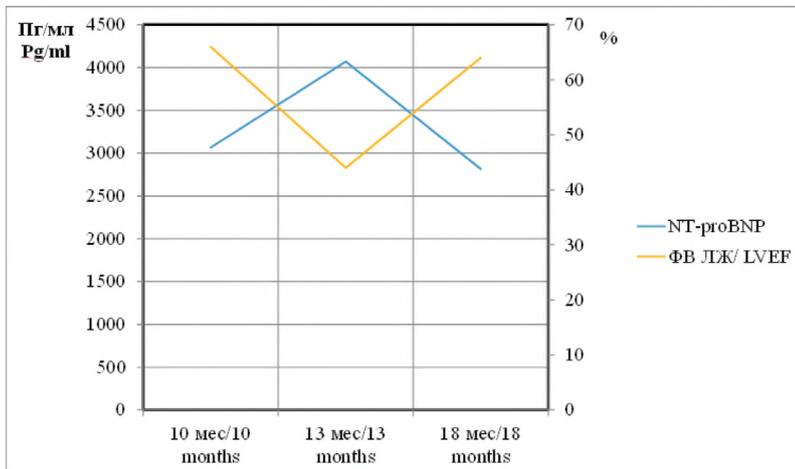


Рис. 4. Динамика параметров лабораторно-инструментальных данных на фоне комплексной терапии: метаболическая + направленная на купирование симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Fig. 4. Trend in parameters of laboratory and instrumental data against the background of complex therapy: metabolic + aimed at relief symptoms of chronic heart failure.

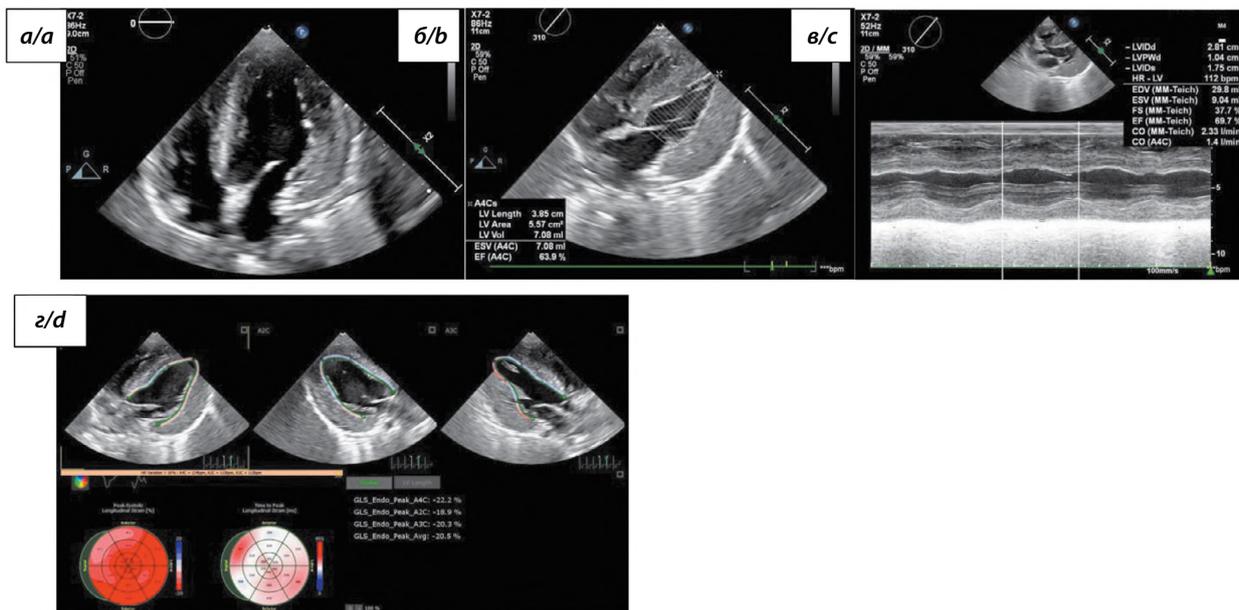


Рис. 5. Трансторакальная ЭхоКГ пациента в возрасте 1 года 6 мес.

a (B-режим) — апикальная четырёхкамерная позиция (4Ас); *б* — апикальная четырёхкамерная позиция (4Ас), оценка глобальной систолической функции ЛЖ по методу Симпсона; *в* (M-режим) — парастеральная позиция, длинная ось ЛЖ, оценка локальной сократимости миокарда ЛЖ; *г* — оценка продольной деформации миокарда ЛЖ в режиме спекл-трекинг. Симметричное утолщение миокарда ЛЖ. При сравнении в динамике — улучшение систолической функции ЛЖ, увеличение фракции выброса, увеличение амплитуды движения МЖП и задней стенки ЛЖ, увеличение показателей глобальной продольной деформации.

Fig. 5. Transthoracic echocardiography of a patient aged of 1 year 6 months. Symmetric thickness of the left ventricular myocardium. In following up comparison there is improvement of left ventricular systolic function, increase of ejection fraction, increase of amplitude of motion of interventricular septum and left ventricular posterior wall, increase of indicators of global longitudinal deformation.

a (B-mode) — apical four-chamber position (4Ac). *b* — apical four-chamber position (4Ac), an assessment of global left ventricular systolic function by the Simpson method. *c* (M-mode) — parasternal position, left ventricular long axis (PLAX), an assessment of local left ventricular myocardial contractility. *d* — an assessment of left ventricular myocardial longitudinal deformation in speckle-tracking mode.

прямая и содружественная живые, D=S. V — точки выхода ветвей тройничного нерва безболезненны. Трофика мышц нижней челюсти не нарушена. Движения нижней челюсти не нарушены. VII — лицо симметрично. VIII — слух не снижен — голову в сторону источника звука поворачивает. Нистагм горизонтальный. IX, X — глоточные рефлексы живые. Глотание не нарушено. Голос звонкий. XI — положение плеч и лопаток симметрично. Голова по средней линии. Грудно-ключичные мышцы симметричны. XII — язык по средней линии;

- в двигательной сфере: объём пассивных и активных движений не нарушен. Диффузная мышечная гипотония, D=S. Сухожильные и надкостничные рефлексы с рук живые, с ног высокие, D=S, рефлексогенные зоны не расширены. Клонусов нет. Положительный рефлекс Бабинского с двух сторон. Брюшные рефлексы живые. Двигательные навыки: голову удерживает, переворачивается в обе стороны, самостоятельно садится и сидит, стоит у опоры, ходит непродолжительно вдоль опоры, быстро утомляется, нарастает одышка. Походка с двуручной поддержкой неуверенная, с опорой на плоскостопные стопы. Координаторная сфера: к игрушкам тянется без интенции.

Учитывая положительную динамику на фоне диеты и комплексного медикаментозного лечения, терапия была продолжена с коррекцией доз ранее назначенных препаратов соответственно прибавке веса. Ребёнок был выписан домой с рекомендациями, в том числе купирования кризовых состояний. Наблюдение за состоянием ребёнка будет продолжено.

Обсуждение

По данным литературы, в мире описано чуть более 50 пациентов с мутациями в гене *ACAD9*. В спектре кардиологических проявлений преобладали изменения сердца: кардиомиопатия, нарушения ритма сердца и сердечная недостаточность [8]. Подходы к лечению пациентов с нарушением митохондриального β -окисления ЖК варьируются в зависимости от заболевания, однако имеют ряд общих принципов. Одним из них является коррекция питания, направленная на профилактику гипогликемических состояний, снижение поступления с пищей ЖК, нормализацию показателей кислотно-основного равновесия [1, 4, 6, 7, 10]. Патогенетического лечения митохондриальных заболеваний в настоящее время не разработано, однако, по данным литературы, у таких пациентов показала свою эффективность метаболическая терапия. Основным компонентом такой терапии служат препараты, стимулирующие трансмембранный транспорт в дыхательной цепи, к ним относятся рибофлавин, левокарнитин, убидекаренол и др. Поскольку рибофлавин служит предшественником флавиномононуклеотида и флавинадениннуклеотида, которые являются кофакторами в комплексе I

дыхательной цепи, было выдвинуто предположение, что он увеличивает концентрацию флавинадениннуклеотида и флавиномононуклеотида в митохондриях, что в результате поддерживает катаболизм ЖК. Механизм действия рибофлавина остаётся неясным [3, 7, 8, 15, 23, 24]. Лечение кардиомиопатии в структуре митохондриальных болезней проводится в соответствии с фенотипом и направлено на купирование симптомов ХСН [3, 4, 8, 13–15, 25, 26].

В самом крупном исследовании 2018 г., включавшем 70 детей с мутациями в гене *ACAD9* [8], у всех пациентов ведущими симптомами были ГКМП, мышечная слабость и лактат-ацидоз. У пациентов с дебютом заболевания на 1-м году жизни ($n = 50$) отмечалась низкая выживаемость ($n = 20$). При назначении медикаментозной терапии ХСН отмечалась положительная динамика при приёме β -блокаторов (32%), иАПФ (15%), блокаторов кальциевых каналов (3%) и диуретиков (8%). Ни один пациент не получал дигоксин. Анализ эффективности применения рибофлавина оценивали у пациентов с дебютом заболевания на 1-м году жизни, у которых предполагалось более тяжёлое течение: 22 ребёнка получали рибофлавин, 17 — не получали препарат. Среди пациентов, получавших терапию рибофлавином, летальный исход наступил у 7 (32%), в отличие от детей, не получавших рибофлавин, — 16 (94%). Другие пищевые добавки включали коэнзим Q10, биотин и L-карнитин с непостоянным положительным эффектом. Проведено 5 операций по трансплантации сердца, из которых в 2 случаях (в возрасте 3 мес и 4 года) зарегистрирован летальный исход в связи с прогрессирующей ХСН. При этом в исследовании не было выявлено достоверной фенотип-генотипической корреляции. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования данного заболевания [8].

Выявленный у нашего пациента нуклеотидный вариант описан ранее у новорождённой турецкой девочки от кровнородственного брака (родители — двоюродные сибсы) с тяжёлым течением кардиомиопатии [3]. В дебюте заболевания при рождении у неё развились дыхательная недостаточность и метаболический ацидоз (лактат 9 ммоль/л) с прогрессированием в течение 1-х суток жизни до состояния кардиогенного шока и стабилизацией состояния через 3 нед (лактат 2,2–3,3 ммоль/л). В возрасте 7 нед у ребёнка на фоне тахипноэ, мышечной слабости и гипотонии диагностирована ГКМП и назначен β -блокатор пропранолол. В возрасте 3 мес был назначен рибофлавин, 100 мг/сут, однако состояние ребёнка ухудшилось на фоне интеркуррентных заболеваний, и девочка умерла в возрасте 6 мес от кардиогенного шока. Учитывая эти данные, была проведена оценка влияния рибофлавина на фибробласты пациента, однако обработка линии клеток с мутацией *p.Ala220Val* рибофлавином не оказала никакого эффекта, он не стабилизировал фермент и не увеличивал его активность [3]. Таким образом, указанный

нуклеотидный вариант был отнесён к резистентным относительно терапии рибофлавином.

Однако наш клинический случай показывает, что особенность медикаментозного лечения заключается в назначении массивной комбинированной метаболической терапии и, что очень важно, комбинированной терапии ХСН (иАПФ + β -блокатор, а в нашем случае + невысокая доза диуретика). Так, при повторных визитах в наш центр отмечена положительная динамика: увеличилась двигательная активность, улучшились показатели физического развития, а также показатели гемодинамики: нормализовался размер ЛЖ и систолическая функция обоих желудочков, а в анализах крови снизился NT-proBNP, значение 3-гидроксимасляной и молочной кислот, а также нормализовалась концентрация яблочной и фумаровой кислот. У нашего пациента дебют ГКМП и миопатии имел место в возрасте 2–3 мес, но дальнейшее обследование было проведено только спустя 7 мес, таким образом, диагностика заболевания произошла поздно, что, на наш взгляд, недопустимо. Учитывая, что данный вариант описан в литературе всего 1 раз как резистентный к терапии рибофлавином с летальным исходом на 1-м году жизни, представленный клинический случай демонстрирует важность своевременной диагностики заболевания и инициации комплексной терапии, направленной на коррекцию метаболических изменений и купирование симптомов ХСН.

Заключение

Митохондриальные болезни характеризуются мультисистемным характером поражения и быстро прогрессирующим течением, что диктует необходимость ранней диагностики с применением молекулярно-генетического исследования. Системный дефект энергетического метаболизма повреждает наиболее энергозависимые ткани и органы-мишени (миокард и скелетные мышцы, центральная нервная система). Очень важным является мультидисциплинарный подход к ведению таких пациентов [4, 6, 9, 11, 13, 18, 25]. При наличии в анализах крови у ребёнка раннего возраста с ГКМП таких изменений, как лактат-ацидоз и гипогликемия, следует всегда исключать нарушения митохондриального β -окисления ЖК, обусловленные, в частности, дефицитом митохондриального комплекса I (патогенные варианты в генах *ELAC2*, *ACAD9* и др.) [27]. Необходимо дальнейшее исследование этой группы заболеваний с фокусом на патогенетическое лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нарушения митохондриального β -окисления жирных кислот: клинические рекомендации. Минздрав России; 2021.
2. Goetzman E.S. Advances in the understanding and treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *Curr. Genet. Med. Rep.* 2017; 5(3): 132–42. <https://doi.org/10.1007/s40142-017-0125-6>
3. Nouws J., Wibrand F., van den Brand M., Venselaar H., Duno M., Lund A.M., et al. A patient with complex I deficiency caused by a novel ACAD9 mutation not responding to riboflavin treatment. *JIMD Rep.* 2014; 12: 37–45. https://doi.org/10.1007/8904_2013_242
4. Журкова Н.В., Вашакмадзе Н.Д., Сурков А.Н., Смирнова О.Я., Сергиенко Н.С., Овсяник Н.Г. и др. Нарушения митохондриального β -окисления жирных кислот у детей: обзор литературы. *Вопросы современной педиатрии.* 2022; 21(S6): 522–8. <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6S.2503> <https://elibrary.ru/zoikap>
5. Houten S.M., Violante S., Ventura F.V., Wanders R.J. The biochemistry and physiology of mitochondrial fatty acid β -oxidation and its genetic disorders. *Annu. Rev. Physiol.* 2016; 78: 23–44. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105045>
6. Vishwanath V.A. Fatty acid β -oxidation disorders: a brief review. *Ann. Neurosci.* 2016; 23(1): 51–5. <https://doi.org/10.1159/000443556>
7. Николаева Е.А. Гетерогенность митохондриальных заболеваний, обусловленных дефектами комплекса I дыхательной цепи. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2015; 60(3): 21–5. <https://elibrary.ru/txohgz>
8. Repp B.M., Mastantuono E., Alston C.L., Schiff M., Haack T.B., Rötig A., et al. Clinical, biochemical and genetic spectrum of 70 patients with ACAD9 deficiency: is riboflavin supplementation effective? *Orphanet. J. Rare Dis.* 2018; 13(1): 120. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0784-8>
9. Wanders R.J.A., Visser G., Ferdinandusse S., Vaz F.M., Houtkooper R.H. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: laboratory diagnosis, pathogenesis, and the complicated route to treatment. *J. Lipid Atheroscler.* 2020; 9(3): 313–33. <https://doi.org/10.12997/jla.2020.9.3.313>
10. Collet M., Assouline Z., Bonnet D., Rio M., Iserin F., Sidi D., et al. High incidence and variable clinical outcome of cardiac hypertrophy due to ACAD9 mutations in childhood. *Eur. J. Hum. Genet.* 2016; 24(8): 1112–6. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.264>
11. Dewulf J.P., Barrea C., Vincent M.F., De Laet C., Van Coster R., Seneca S., et al. Evidence of a wide spectrum of cardiac involvement due to ACAD9 mutations: Report on nine patients. *Mol. Genet. Metab.* 2016; 118(3): 185–9. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.05.005>
12. Angerer H., Zwicker K., Wumaier Z., Sokolova L., Heide H., Steger M., et al. A scaffold of accessory subunits links the peripheral arm and the distal proton-pumping module of mitochondrial complex I. *Biochem. J.* 2011; 437(2): 279–88. <https://doi.org/10.1042/BJ20110359>
13. Aintablian H.K., Narayanan V., Belnap N., Ramsey K., Grebe T.A. An atypical presentation of ACAD9 deficiency: Diagnosis by whole exome sequencing broadens the phenotypic spectrum and alters treatment approach. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2016; 10: 38–44. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2016.12.005>
14. Dubucs C., Aziza J., Sartor A., Heitz F., Sevely A., Sternberg D., et al. Severe antenatal hypertrophic cardiomyopathy secondary to ACAD9-related mitochondrial complex I deficiency. *Mol. Syndromol.* 2023; 14(2): 101–8. <https://doi.org/10.1159/000526022>
15. Kadoya T., Sakakibara A., Kitayama K., Yamada Y., Higuchi S., Kawakita R., et al. Successful treatment of infantile-onset ACAD9-related cardiomyopathy with a combination of sodium pyruvate, beta-blocker, and coenzyme Q10. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2019; 32(10): 1181–5. <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0205>
16. He M., Rutledge S.L., Kelly D.R., Palmer C.A., Murdoch G., Majumder N., et al. A new genetic disorder in mitochondrial fatty acid β -oxidation: ACAD9 deficiency. *Am. J. Hum. Genet.* 2007; 81(1): 87–103. <https://doi.org/10.1086/519219>
17. Fragaki K., Chausseot A., Boutran A., Bannwarth S., Rouzier C., Chabrol B., et al. Assembly defects of multiple respiratory chain complexes in a child with cardiac hypertrophy associated with a novel ACAD9 mutation. *Mol. Genet. Metab.* 2017; 121(3): 224–6. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.05.002>
18. Aintablian H.K., Narayanan V., Belnap N., Ramsey K., Grebe T.A. An atypical presentation of ACAD9 deficiency: Diagnosis by whole exome sequencing broadens the phenotypic spectrum and alters treatment approach. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2016; 10: 38–44. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2016.12.005>
19. Савостьянов К.В., Намазова-Баранова Л.С., Басаргина Е.Н., Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Пушков А.А. и др. Новые варианты генома российских детей с генетически обусловленными кардиомиопатиями, выявленные методом массового параллельного секвенирования. *Вестник Российской академии*

- медицинских наук. 2017; 72(4): 242–53. <https://doi.org/10.15690/vramn872> <https://elibrary.ru/zfourx>
20. Broad Institute. Genome Analysis Toolkit. Available at: <https://gatk.broadinstitute.org>
21. Савостьянов К.В. *Современные алгоритмы генетической диагностики редких наследственных болезней у российских пациентов*. М.: Полиграфист и издатель; 2022.
22. Human Gene Mutation Database (HGMD). Available at: https://www.hgmd.cf.ac.uk/docs/new_back.html
23. Gerards M., van den Bosch B.J., Danhauser K., Serre V., van Weeghel M., Wanders R.J., et al. Riboflavin-responsive oxidative phosphorylation complex I deficiency caused by defective ACAD9: new function for an old gene. *Brain*. 2011; 134(Pt. 1): 210–9. <https://doi.org/10.1093/brain/awq273>
24. Kanabus M., Heales S.J., Rahman S. Development of pharmacological strategies for mitochondrial disorders. *Br. J. Pharmacol.* 2014; 171(8): 1798–817. <https://doi.org/10.1111/bph.12456>
25. Леонтьева И.В., Николаева Е.А. Митохондриальные кардиомиопатии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016; 61(3): 22–30. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-3-22-30> <https://elibrary.ru/wbzstj>
26. Triepels R.H., Van Den Heuvel L.P., Trijbels J.M., Smeitink J.A. Respiratory chain complex I deficiency. *Am. J. Med. Genet.* 2001; 106(1): 37–45. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1397>
27. Гандаева Л.А., Басаргина Е.Н., Кондакова О.Б., Каверина В.Г., Пушков А.А., Жарова О.П. и др. Новый нуклеотидный вариант в гене ELAC2 у ребенка раннего возраста с гипертрофией миокарда желудочков. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2022; 67(4): 120–6. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-4-120-126> <https://elibrary.ru/tpigml>
11. Dewulf J.P., Barrea C., Vincent M.F., De Laet C., Van Coster R., Seneca S., et al. Evidence of a wide spectrum of cardiac involvement due to ACAD9 mutations: Report on nine patients. *Mol. Genet. Metab.* 2016; 118(3): 185–9. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.05.005>
12. Angerer H., Zwicker K., Wumaier Z., Sokolova L., Heide H., Steger M., et al. A scaffold of accessory subunits links the peripheral arm and the distal proton-pumping module of mitochondrial complex I. *Biochem. J.* 2011; 437(2): 279–88. <https://doi.org/10.1042/BJ20110359>
13. Aintablian H.K., Narayanan V., Belnap N., Ramsey K., Grebe T.A. An atypical presentation of ACAD9 deficiency: Diagnosis by whole exome sequencing broadens the phenotypic spectrum and alters treatment approach. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2016; 10: 38–44. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2016.12.005>
14. Dubucs C., Aziza J., Sartor A., Heitz F., Sevely A., Sternberg D., et al. Severe antenatal hypertrophic cardiomyopathy secondary to ACAD9-related mitochondrial complex I deficiency. *Mol. Syndromol.* 2023; 14(2): 101–8. <https://doi.org/10.1159/000526022>
15. Kadoya T., Sakakibara A., Kitayama K., Yamada Y., Higuchi S., Kawakita R., et al. Successful treatment of infantile-onset ACAD9-related cardiomyopathy with a combination of sodium pyruvate, beta-blocker, and coenzyme Q10. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2019; 32(10): 1181–5. <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0205>
16. He M., Rutledge S.L., Kelly D.R., Palmer C.A., Murdoch G., Majumder N., et al. A new genetic disorder in mitochondrial fatty acid beta-oxidation: ACAD9 deficiency. *Am. J. Hum. Genet.* 2007; 81(1): 87–103. <https://doi.org/10.1086/519219>
17. Fragaki K., Chaussonot A., Boutron A., Bannwarth S., Rouzier C., Chabrol B., et al. Assembly defects of multiple respiratory chain complexes in a child with cardiac hypertrophy associated with a novel ACAD9 mutation. *Mol. Genet. Metab.* 2017; 121(3): 224–6. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.05.002>
18. Aintablian H.K., Narayanan V., Belnap N., Ramsey K., Grebe T.A. An atypical presentation of ACAD9 deficiency: Diagnosis by whole exome sequencing broadens the phenotypic spectrum and alters treatment approach. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2016; 10: 38–44. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2016.12.005>
19. Savost'yanov K.V., Namazova-Baranova L.S., Basargina E.N., Vashakmadze N.D., Zhurkova N.V., Pushkov A.A., et al. The new genome variants in Russian children with genetically determined cardiomyopathies revealed with massive parallel sequencing. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2017; 72(4): 242–53. <https://doi.org/10.15690/vramn872> <https://elibrary.ru/zfourx> (in Russian)
20. Broad Institute. Genome Analysis Toolkit. Available at: <https://gatk.broadinstitute.org>
21. Savost'yanov K.V. *Advanced Algorithms for Genetic Diagnosis of Rare Hereditary Diseases in Russian Patients [Sovremennyye algoritmy geneticheskoy diagnostiki redkikh nasledstvennykh bolezney u rossiyskikh patientsov]*. Moscow: Poligrafist i izdatel'; 2022. (in Russian)
22. Human Gene Mutation Database (HGMD). Available at: https://www.hgmd.cf.ac.uk/docs/new_back.html
23. Gerards M., van den Bosch B.J., Danhauser K., Serre V., van Weeghel M., Wanders R.J., et al. Riboflavin-responsive oxidative phosphorylation complex I deficiency caused by defective ACAD9: new function for an old gene. *Brain*. 2011; 134(Pt. 1): 210–9. <https://doi.org/10.1093/brain/awq273>
24. Kanabus M., Heales S.J., Rahman S. Development of pharmacological strategies for mitochondrial disorders. *Br. J. Pharmacol.* 2014; 171(8): 1798–817. <https://doi.org/10.1111/bph.12456>
25. Leont'eva I.V., Nikolaeva E.A. Mitochondrial cardiomyopathies. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2016; 61(3): 22–30. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-3-22-30> <https://elibrary.ru/wbzstj> (in Russian)
26. Triepels R.H., Van Den Heuvel L.P., Trijbels J.M., Smeitink J.A. Respiratory chain complex I deficiency. *Am. J. Med. Genet.* 2001; 106(1): 37–45. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1397>
27. Gandaeva L.A., Basargina E.N., Kondakova O.B., Kaverina V.G., Pushkov A.A., Zharova O.P. A new nucleotide variant in the ELAC2 gene in a young child with a ventricular hypertrophy. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2022; 67(4): 120–6. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-4-120-126> <https://elibrary.ru/tpigml> (in Russian)