

Клинические случаи

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Глоба О.В.^{1,2}, Кузенкова Л.М.^{1,2}, Бушуева Т.В.^{1,3}, Пушков А.А.¹, Савостьянов К.В.¹, Аникин А.В.¹, Зырянова О.И.¹, Букш А.А.¹

Глутаровая ацидемия тип 1 (клинические случаи)

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия;

³ФГБУ «Медико-генетический центр им. акад. Н.П. Бочкова», 115522, Москва, Россия

Глутаровая ацидурия тип 1 (ГА-1; синонимы: недостаточность глутарил-КоА-дегидрогеназы, глутаровая ацидемия тип 1; OMIM 231670, МКБ 10 E.72.3) — аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене, кодирующем глутарил-КоА-дегидрогеназу, которая играет важную роль в деградационном метаболизме L-лизина, L-гидроксилизина и L-триптофана. Недостаточность или отсутствие фермента приводит к накоплению побочных продуктов деградации указанных аминокислот: глутаровой, 3-гидроксиглутаровой, глутаконовой кислот и глутарилкарнитина. Накопление глутаровой и 3-ОН-глутаровой кислот вызывает нейротоксичность. ГА-1 может дебютировать энцефалитоподобными кризами в раннем детском возрасте: от 3 мес до 3 лет (инфантильное начало) или с 6 лет (позднее начало). Кризы характеризуются прогрессирующими неврологическими двигательными расстройствами, гиперкинезами различных типов, изменением мышечного тонуса по спастическому типу, высокой частотой развития инвалидизации и смертности. Примерно в 25% случаев ГА-1 имеет подострое течение и проявляется на 1-м году жизни задержкой психомоторного развития с постепенным развитием гиперкинетического синдрома и спастичности. Осведомленность и настороженность врачей в отношении заболеваний из группы наследственных болезней обмена веществ поможет своевременно назначать и проводить терапию как в остром периоде, так и в межприступный период для предотвращения ухудшения состояния и инвалидизации пациентов.

Ключевые слова: глутаровая ацидурия тип 1; глутаровая ацидемия тип 1; двигательные нарушения; гиперкинетические расстройства; диетотерапия; повреждение подкорковых ядер

Для цитирования: Глоба О.В., Кузенкова Л.М., Бушуева Т.В., Пушков А.А., Савостьянов К.В., Аникин А.В., Зырянова О.И., Букш А.А. Глутаровая ацидемия тип 1 (клинические случаи). *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2022; 3(2): 82–95. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2022-3-2-82-95>

Для корреспонденции: Глоба Оксана Валерьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории нервных болезней ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 115522, Москва. E-mail: globa@nczd.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Участие авторов:

Глоба О.В.	концепция, написание текста, редактирование текста;
Кузенкова Л.М.	концепция, редактирование текста;
Бушуева Т.В.	концепция, редактирование текста;
Савостьянов К.В.	концепция, редактирование текста;
Пушков А.А.	концепция, редактирование текста;
Аникин А.В.	концепция, написание текста, редактирование текста;
Зырянова О.И.	концепция, написание текста;
Букш А.А.	концепция, написание текста;
Все соавторы	утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Поступила 02.04.2022

Принята к печати 12.05.2022

Опубликована 30.06.2022

Oksana V. Globa^{1,2}, Lyudmila M. Kuzenkova^{1,2}, Tatiana V. Bushueva^{1,3}, Aleksander A. Pushkov¹, Kirill V. Savost'yanov¹, Anatoliy V. Anikin¹, Olga I. Zyrianova¹, Aleksander A. Buksh¹

Glutaric acidemia type 1 (clinical cases)

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

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation;

³Academician N.P. Bochkov Medical Genetic Center, Moscow, 115522, Russian Federation

Glutaric aciduria type 1 (glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency, glutaric acidemia type 1) (OMIM 231670) is an autosomal recessive disease caused by mutations in the gene encoding the enzyme glutaryl-CoA dehydrogenase (GCDH). Glutaryl-CoA dehydrogenase (GCDH) plays an important role in the degradation metabolism of L-lysine, L-hydroxylysine and L-tryptophan. The insufficiency or absence of the enzyme leads to the accumulation of by-products of degradation of such amino acids as glutaric acid, 3-hydroxyglutaric acid, glutarylcarntine (C5DC-acylcarntine) and glutaconic acid. The accumulation of glutaric acid and 3-OH-glutaric acid causes neurotoxicity. Glutaric aciduria type 1 can manifest itself in early childhood with encephalitis-like crises: from three months to three years as GA-1 with infantile onset or from the age

of six years as the late onset of GA-1. It is characterized by progressive neurological motor disorders, with the appearance of various types of hyperkinesia in combination with spasticity, a high incidence of disability and mortality. In about 25% of cases, the disease has a subacute course and manifests over the first year of life with a delay in psychomotor development, the gradual development of hyperkinetic syndrome, and spasticity. Awareness of doctors and alertness regarding diseases from the group of hereditary metabolic diseases will help to carry out therapy in a timely manner both in the acute period and in the appointment of long-term therapy to prevent disability of patients.

Keywords: glutaric aciduria type 1; glutaric academia type 1; motor disorders; hyperkinetic disorders; diet therapy; damage to subcortical nuclei

For citation: Globa O.V., Kuzenkova L.M., Bushueva T.V., Pushkov A.A., Savost'yanov K.V., Anikin A.V., Zyryanova O.V., Buksh A.A. Glutaric acidemia type 1 (clinical cases). *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2022; 3(2): 82–95. https://doi.org/10.46563/2686-8997-2022-3-2-82-95 (In Russian)

For correspondence: Oksana V. Globa, MD, PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Nervous Diseases of the National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: globa@nczd.ru

Information about authors:

Globa O.V., <https://orcid.org/0000-0002-6084-4892>
Kuzenkova L.M., <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>
Bushueva T.V., <https://orcid.org/0000-0001-9893-9291>
Pushkov A.A., <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063>
Savost'yanov K.V., <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>
Anikin A.V., <https://orcid.org/0000-0001-9955-1440>
Zyryanova O.I., <https://orcid.org/0000-0001-6153-1292>
Buksh A.A., <https://orcid.org/0000-0003-4251-7107>

Contribution:

Globa O.V. concept, text writing, text editing;
Kuzenkova L.M. concept, text editing;
Bushueva T.V. concept, text editing;
Pushkov A.A. concept, text editing;
Savost'yanov K.V. concept, text editing;
Anikin A.V. concept, text writing, text editing;
Zyryanova O.I. concept, writing of the text;
Buksh A.A. concept, text writing.

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.

Received: April 04, 2022

Accepted: May 12, 2022

Published: March 30, 2022

Глутаровая ацидурия тип 1 (ГА-1; синонимы: недостаточность глутарил-КоА-дегидрогеназы, глутаровая ацидемия тип 1; OMIM 231670, МКБ 10 E.72.3) — аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене *GCDH*, кодирующем фермент глутарил-КоА-дегидрогеназу. *GCDH* играет важную роль в деградационном метаболизме L-лизина, L-гидроксизина и L-триптофана. ГА-1 обусловлена недостаточностью или отсутствием функциональной *GCDH*, возникающей в результате её биаллельных патогенных вариантов. Недостаточность или отсутствие фермента приводит к накоплению побочных продуктов дегградации вышеуказанных аминокислот: глутаровой, 3-гидроксиглутаровой, глутаконовой кислот и глутарилкарнитина (C5DC). Накопление глутаровой и 3-ОН-глутаровой кислот вызывает нейротоксичность (особенно выражено повреждение стриатума) [1, 2].

Ген *GCDH* картирован на коротком плече 19 хромосомы в локусе 19p13.2. К настоящему времени, согласно базе данных HGMD Professional, версия 2022.4, в гене *GCDH* описаны более 329 мутаций. Одним из самых распространённых является патогенный нуклеотидный вариант *c.1204C>T (p.Arg402Trp)*, встречающийся с частотой 12–40% в странах Западной Европы. В российской популяции также идентифицированы

два наиболее частых варианта: *c.1204C>T (p.Arg402Trp)* и *c.1262C>T (p.Ala421Val)* [1–4].

ГА-1 может проявляться в раннем детском возрасте энцефалитоподобными кризами: от 3 мес до 3 лет при ГА-1 с инфантильным началом или с возраста 6 лет при позднем начале ГА-1 [1, 2, 7, 8].

При отсутствии лечения у 80–90% детей с инфантильным началом ГА-1 развивается острый энцефалический (метаболический) криз, 95% из которых возникают в первые 24 мес жизни. Клинически кризы проявляются в виде остро развившейся симптоматики, сопровождающейся лихорадкой, эпизодами срыгивания или неукротимой рвоты, кишечных расстройств, эпилептических приступов, часто происходит угнетение сознания до сопора и комы в результате развивающегося отёка и набухания мозга, что может привести к быстрому летальному исходу. Эти кризы могут быть спровоцированы интеркуррентным заболеванием, лихорадкой, осложнениями в поствакцинальном периоде, голоданием, катаболическими процессами и стрессами, связанными с анестезией и хирургическими вмешательствами. Характерно, что эти кризы приводят к острому двустороннему повреждению полосатого тела и сопровождаются (обычно в возрасте от 3 мес до 3 лет; в редких случаях в возрасте 3–6 лет) прогрессирующими неврологическими двигательными рас-

стройствами. Чаще всего развиваются различные типы гиперкинезов: хореоформные, хореоатетонидные, баллистические, дистонические, которые могут быть генерализованными, фокальными или распределяться по гемитипу, а также сочетаться с изменением мышечного тонуса по спастическому типу.

Несмотря на высокую частоту развития инвалидности и риск летального исхода, после перенесённых энцефалитоподобных кризов может происходить частичное восстановление неврологических нарушений. В дальнейшем у пациентов с выраженными гиперкинезами, в том числе диафрагмальными, часто формируются вторичные осложнения, такие как гипотрофия, хронический аспирационный синдром, подвывихи суставов и выраженный болевой синдром. У 75–80% пациентов первым признаком болезни может быть макроцефалия, которая отмечается с рождения или развивается в первые месяцы жизни. Примерно в 25% случаев заболевание имеет подострое течение и проявляется на 1-м году жизни задержкой психомоторного развития, затем присоединяются гиперкинезы, часто в сочетании со спастичностью, что приводит к постановке такого диагноза, как детский церебральный паралич, спастико-гиперкинетическая форма [9–13].

На первом году жизни у 10–30% пациентов с ГА-1 возникают субдуральные кровоизлияния, которые могут появляться спонтанно или после лёгкой травмы головы; они также могут разрешаться спонтанно [14, 15].

Судороги отмечаются у 7% пациентов с ГА-1 [16]. Самокупирующиеся припадки могут сопровождать острый энцефалопатический криз, в других случаях они могут быть его проявлением [17]. Сообщалось о наличии синдрома инфантильных спазмов у детей с метаболическими заболеваниями, в частности с ГА-1 [18].

Причины поражения стриарной системы головного мозга при ГА-1 достоверно неизвестны. Предполагается, что данные повреждения возникают в результате токсичности ГА-1 и/или её производных по аналогии с накоплением, например, билирубина при билирубиновой энцефалопатии.

Механизмы патогенеза острых энцефалитоподобных кризов также окончательно не ясны. Считается, что глутаровая и 3-ОН-глутаровая кислоты, имеющие структурное сходство с глутаматом, взаимодействуют с N-метил-аспартатными рецепторами, для которых глутамат является естественным активатором, что вызывает чрезмерное накопление ионов Ca^{2+} в постсинаптических нейронах с развитием глутамат-кальциевого каскада и гибели нейронов. Другим возможным нейротоксическим фактором может быть накопление промежуточного метаболита обмена триптофана и лизина — квинолиновой кислоты. Причиной развития субдуральных кровоизлияний при ГА-1 считают нарушение формирования сосудистых стенок, в первую очередь сосудов головного мозга, приводящее к повышению их проницаемости и возникновению

кровоизлияний в связи с избыточным содержанием 3-ОН-глутаровой кислоты во время эмбриогенеза [2, 19, 20]. Также глутаровая кислота и её метаболиты ингибируют декарбоксилазу глутаминовой кислоты (глутаматдекарбоксилаза — фермент, участвующий в метаболизме системы гамма-аминомасляная кислота—глутамат), что вызывает снижение концентрации гамма-аминомасляной кислоты, который является тормозным нейромедиатором и играет важную роль в патогенезе развития судорог [20].

При наличии у пациентов с неустановленным диагнозом субдуральных гематом, битемпоральных арахноидальных кист с формированием «эффекта надкушенного яблока» или «крыльев летучей мыши», которое наблюдается у 95% пациентов с ГА-1, а также двусторонних повреждений базальных ядер, в частности, полосатого тела (*corpus striatum*) в сочетании с макроцефалией и гиперкинезами, особенно возникших после острого эпизода, клинически схожего с энцефалитом, должны быть проведены исследования для исключения ГА-1.

Диагноз ГА-1 устанавливается при наличии определённых биохимических и/или молекулярно-генетических изменений, выявляемых у пациентов с определённой клинической симптоматикой или на доклинической стадии при проведении массового скрининга новорождённых [1, 2, 20, 21].

Для биохимической диагностики заболевания широко используются исследование уровня аминокислот, свободного карнитина и ацилкарнитинов в крови методом тандемной масс-спектрометрии (ТМС), а также определение в моче органических кислот методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией пациентам с клиническими проявлениями, характерными для ГА-1 [2, 20, 22, 23]. У пациентов с ГА-1 в полученных с помощью газовой хроматографии/масс-спектрометрии или ТМС результатах обращают на себя внимание значительно повышенные концентрации следующих метаболитов [23, 24]:

- глутаровая кислота;
- 3-гидроксиглутаровая кислота;
- C5DC;
- глутаконовая кислота.

С целью подтверждения диагноза ГА-1 пациентам с повышенной концентрацией C5DC, глутаровой и 3-ОН-глутаровой кислот рекомендуется молекулярная ДНК-диагностика (выявление биаллельных патогенных вариантов в гене *GCDH* или мультигенных панелей) [25] или комплексное геномное тестирование (обычно секвенирование экзома) [26].

Терапия при ГА-1 направлена на коррекцию метаболических нарушений: патогенетическая диетотерапия с исключением высокобелковых продуктов, богатых лизином и триптофаном, обязательным использованием специализированных продуктов на основе смесей аминокислот без указанных патогенетически значимых аминокислот с целью предотвращения образования нейротоксических метаболитов. Левокар-

нитин применяется пожизненно с целью выведения токсичных метаболитов и коррекции вторичной недостаточности карнитина. Для лечения энцефалитоподобного криза в международные и российские стандарты включены методы интенсивной терапии. Проводится симптоматическая терапия лекарственными препаратами, направленная на коррекцию неврологических нарушений (гиперкинезов, спастичности), в отдельных случаях назначается противосудорожная терапия), в межприступный период проводятся реабилитационные мероприятия. При необходимости применяется хирургическое вмешательство: лечение внутричерепных кровоизлияний и костных деформаций [1, 20, 22, 27, 28].

Клинический случай 1

Пациентка Ш., 2 года 1 мес.

Жалобы при поступлении: задержка моторного развития, изменения мышечного тонуса, неустойчивость при ходьбе.

Анамнез. Ребёнок от 4-й беременности, 3-х родов (1-я беременность — здоровый мальчик, 2-я — замершая, 3-я — роды на 23-й неделе, мертворождение). Течение данной беременности: инфекция половых путей (санация проводилась), истмико-цервикальная недостаточность (на сроке 20 нед установлен разгрузочный акушерский пессарий). ОРВИ на сроке 20 нед (лечение антибактериальными препаратами). Анемия 1 степени. По данным 3-го УЗИ-скрининга выявлена задержка развития плода 1 степени. Герпес беременных на 36–37-й неделе (лечение ацикловиром местно). Самопроизвольные роды на сроке 38 нед. При рождении масса 2800 г, длина 53 см, оценка по шкале Апгар 9/10 баллов, признаки морфофункциональной незрелости, гипотрофия, что соответствует задержке внутриутробного развития. Желтуха новорождённых — в течение 1 мес. Вакцинация проводилась по индивидуальному плану. Со слов мамы, в возрасте 3 мес после прививки АКДС отмечалось ухудшение состояния в виде задержки моторного развития (перестала держать голову). Психомоторное развитие: голову держит с 3,5 мес, сидит с 9 мес, ходит с 1 года 3 мес. Речь — после 2 лет. Особенности введения прикорма: введение в рацион мясных продуктов с 9 мес. Перенесённые острые инфекционные заболевания (по выписке из амбулаторной карты): в 11 мес — кишечная инфекция, гастроэнтерит средней степени тяжести (токсикоз с эксикозом 1 степени), в 1 год 3 мес — ОРВИ, фарингит средней степени тяжести с энцефалической реакцией (судорожный синдром). Наследственный анамнез: по линии матери у бабушки ребёнок с ДЦП, мертворождения.

Анамнез болезни. Ребёнок наблюдался неврологом с возраста 1 мес в связи с жалобами на изменения мышечного тонуса. По данным УЗИ головного мозга: ассиметричная дилатация боковых желудочков, по результатам ЭЭГ эпилептиформной активности не вы-

явлено. Ребёнок находится на учёте у врача-генетика с возраста 8 мес в связи с жалобами на задержку моторного развития. В возрасте 1,5 года проведено МРТ-исследование головного мозга: картина наиболее вероятно соответствует проявлениям ГА-1 с наличием умеренного ограничения диффузий от бледных шаров с обеих сторон. Определено содержание аминокислот, органических кислот и эфиров карнитина в сухих пятнах крови методом ТМС: резкое повышение концентрации глутарилкарнитина. Исследовано содержание органических кислот в моче методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии: повышение концентрации глутаровой кислоты до 283,64 мМ/М креатинина (норма < 100). Заключение генетика: наследственное заболевание обмена веществ — нарушение обмена лизина и гидроксизина. Назначен левокарнитин 30% из расчёта 1800 мг/сут (160 мг/кг в сутки).

Неврологический статус при поступлении: окружность головы 47,5 см, окружность груди 45 см, масса тела 11 кг, рост 88 см. Положение активное. Состояние питания соответствует возрасту. Психосоциальная сфера: в сознании, контактна. На осмотр реагирует спокойно. Эмоции дифференцированы. Внимание привлекается, удерживается. Интересы игровые. Обращённую речь понимает в возрастном объёме. Речь — слова, простая фраза. Засыпание не нарушено. Сон беспокойный, периодически плачет во сне. Черепные нервы: I — обоняние не исследовалось; II — зрение сохранено, D = S; III, IV, VI — глазные щели симметричны, S = D. Движения глаз грубо не ограничены. Зрачки: округлой формы, 3 мм, D = S, реакция на свет прямая, содружественная сохранены, D = S. V — движения нижней челюсти, трофика жевательных мышц не нарушены. Чувствительность на лице сохранена. VII — иннервация мимических мышц лица симметрична. VIII — слух сохранен, D = S. Нистагма нет, D = S. IX, X — мягкое нёбо: лёгкая дисфагия, фонация не нарушена. Мягкое нёбо при фонации подвижно. Глоточные и нёбные рефлексы не снижены. XI — положение плеч, лопаток — симметрично. Голова — по средней линии, грудинно-ключичные мышцы — симметричны. XII — положение языка — по средней линии, фибриллярных подергиваний языка не отмечено. Двигательные навыки: сидит устойчиво, спина прямая. Ходит с поддержкой за 2 руки. Тонус мышц — диффузная гипотония, D = S. Сила мышц достаточная. Сухожильные и надкостничные рефлексы с верхних конечностей снижены, с нижних конечностей снижены, D = S. Брюшные рефлексы живые, S = D. Симптом Бабинского с 2 сторон отрицательный. Чувствительность болевая и тактильная сохранена. Тазовые функции: не нарушены, навыки опрятности сформированы.

Видео-ЭЭГ-мониторинг проводился в течение 1 ч, оценивалась запись в состоянии бодрствования с проведением функциональных проб и во время физиологического сна (**рис. 1**). Запись осуществлялась на системе видео-ЭЭГ-мониторинга «Natus Nicolet One».

Использовалась международная система наложения электродов «10–20» с применением дополнительных электродов: ЭКГ, электромиография (на дельтовидных мышцах).

Заключение: основной ритм соответствует возрасту. Сон дифференцирован на стадии. Физиологические паттерны сна представлены удовлетворительно. Зарегистрированы атипичные К-комплексы. Эпилептиформной активности, эпилептических приступов и их ЭЭГ-паттернов не зарегистрировано.

В результате исследования спектра аминокислот и ацилкарнитинов методом ТМС выявлено увеличение концентрации C5DC до 1,991 мкмоль/л при норме от 0 до 0,259 мкмоль/л. Остальные показатели — в пределах нормальных значений.

На втором этапе методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием на газовом хроматографе «МАЭСТРО GX» («ИНТЕРЛАБ») спектра органических кислот в моче выявлено увеличение концентрации показателей глutarовой, 2-кетоглutarовой кислот и N-пропионил глицина (таблица).

МРТ головного мозга («GE 1.5 TI OPTIMA 12520»): получены изображения T1-, T2-ВИ и FLAIR в сагитальной, аксиальной и фронтальной проекциях, а также в импульсных последовательностях (режимах) DWI, SWAN, 3D FSPGR BRAVO (рис. 2–4). Заключение: МР-картина билатерального поражения подкорковых ядер (бледные шары); симметричного перивентрикулярного очагового поражения белого вещества боль-

ших полушарий, наиболее вероятно в структуре заболеваний из группы метаболических энцефалопатий.

Молекулярно-генетическое исследование. Методом прямого автоматического секвенирования на секвенаторе 3500 («ThermoFisher») исследованы экзоны 02–12 гена *GCDH*, а также прилегающие интронные области. В экзоне 04 выявлен патогенный вариант *c.219del* в гетерозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания *p.Y74Tfs*68*. Патогенный вариант описан ранее у пациентов с ГА-1 [21]. В экзоне 11 выявлен патогенный вариант *c.1204C > T* в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.Arg402Trp*. Патогенный вариант описан ранее у пациентов с ГА-1 [3].

В стационаре проведены реабилитационные мероприятия, коррекция диетотерапии, назначена специализированная аминокислотная смесь без лизина и триптофана, составлен индивидуальный план питания с исключением высокобелковых продуктов, скорректирована доза левокарнитина 30% раствор для приема внутрь до 1 г/сут, родителям даны подробные рекомендации по профилактике и оказанию первой помощи при риске развития метаболического криза.

Клинический случай 2

Пациентка Н., 2 года 3 мес.

Жалобы при поступлении на нарушение психомоторного развития (голову не держит, не сидит, не ходит); выраженный дефицит массы тела; дистониче-

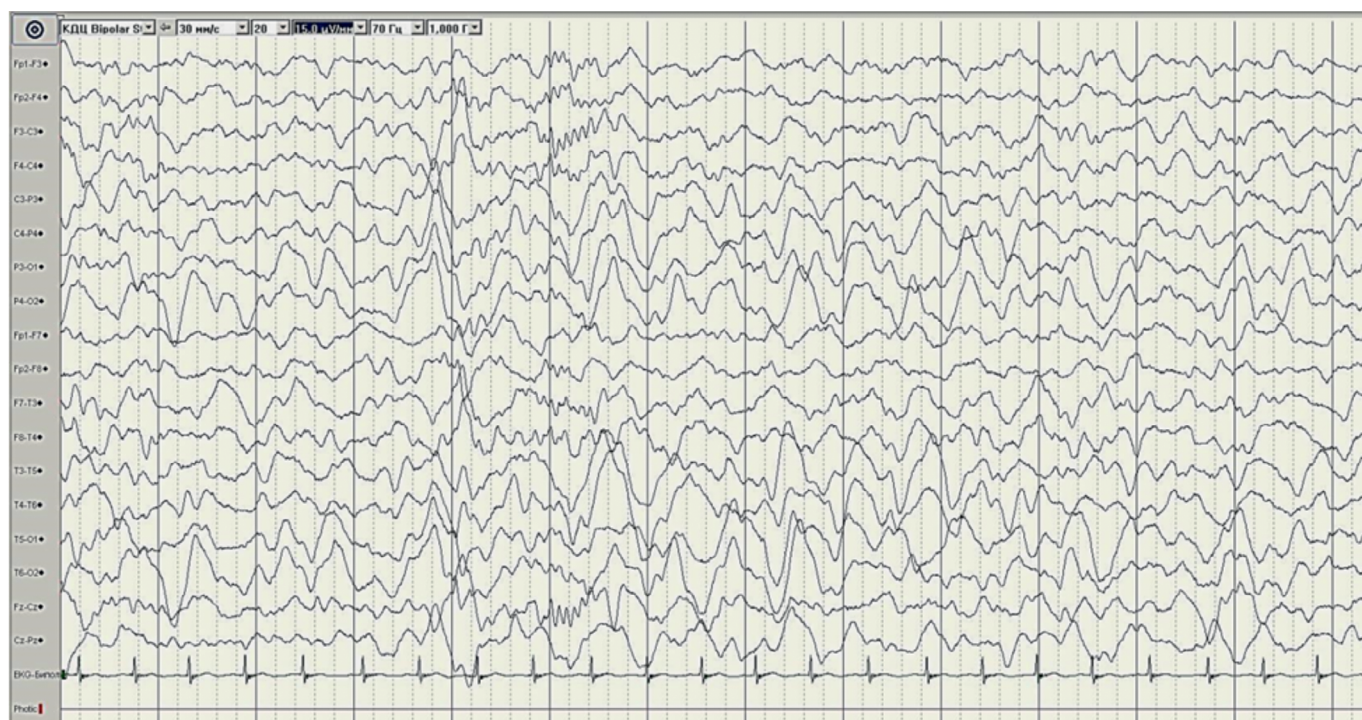


Рис. 1. Пациентка Ш., 2 года 1 мес. ЭЭГ II стадия nREM сна. Норма.

Fig. 1. Girl patient Sh., 2 years 1 month. EEG II stage of nREM sleep. Normal EEG.

Исследование спектра органических кислот в моче пациентки Ш., 2 года 1 мес

Investigation of spectrum of organic acids in the urine of the girl patient Sh., 2 years 1 month

№ п/п	Кислота Acid	Значение, мМ/М креатинина Data, mM/M creatinine	Референсные данные, мМ/М креатинина Reference data, mM/M creatinine
1	4-Гидроксифенилпировиноградная кислота 4-Hydroxyphenylpyruvic acid	5.3	< 12
2	2-Кето-3-метилвалериановая кислота 2-Keto-3-methylvaleric acid	0.5	< 2
3	2-Кетоизокапроновая кислота 2-Ketoisocaproic acid	0.2	< 2
4	2-Кетоадипиновая кислота 2-Ketoadipic acid	3.3	< 10
5	2-Кетоглутаровая кислота 2-Ketoglutaric acid	187.2	< 100
6	3-Фенилпировиноградная кислота 3-Phenylpyruvic acid	2.7	< 3
7	Пировиноградная кислота Pyruvic acid	16.4	< 18
8	Оксоуксусная кислота Glyoxylic acid	0.5	< 5
9	цис-Аконитовая кислота cis-Aconitic acid	13.2	< 60
10	Адипиновая кислота Adipic acid	6	< 100
11	Яблочная кислота Malic acid	5	< 5
12	Метилантарная кислота Methylsuccinic acid	0.5	< 5
13	Метилмалоновая кислота Methylmalonic acid	0.6	< 5
14	Каприловая кислота Octanoic acid	0.1	< 3
15	Оротовая кислота Orotic acid	0.1	< 3
16	2-Гидроксифенилуксусная кислота 2-Hydroxyphenylacetic acid	2.3	< 3
17	Малоновая кислота Malonic acid	0.1	< 5
18	Янтарная кислота Succinic acid	10.1	< 80
19	Лимонная кислота Citric acid	267.9	< 700
20	Этилмалоновая кислота Ethylmalonic acid	3.1	< 10
21	Фумаровая кислота Fumaric acid	0.6	< 3
22	Глутаровая кислота Glutaric acid	466.6	< 3
23	Гомогентизиновая кислота Homogentisic acid	0.1	< 3
24	3-Гидрокси-3-метилглутаровая кислота 3-Hydroxy-3-methylglutaric acid	1.3	< 10
25	3-Гидроксиглутаровая кислота 3-Hydroxyglutaric acid	7.4	< 8
26	2-Гидроксиизовалериановая кислота 2-Hydroxyisovaleric acid	0.1	< 2
27	3-Гидроксиизовалериановая кислота 3-Hydroxyisovaleric acid	5	< 35
28	Себациновая кислота Sebacic acid	0.6	< 5
29	Субериновая кислота Suberic acid	4.9	< 10

Продолжение таблицы см. на стр. 88.

№ п/п	Кислота Acid	Значение, мМ/М креатинина Data, mM/M creatinine	Референсные данные, мМ/М креатинина Reference data, mM/M creatinine
30	N-Ацетиласпартиковая кислота N-Acetylaspartic acid	0.9	< 35
31	5-Оксопролин 5-Oxoproline	0.8	< 60
32	N-пропионил глицин N-propionyl glycine	286	< 5
33	3-Гидроксимасляная кислота 3-Hydroxybutyric acid	0.5	< 5
34	Гликолевая кислота Glycolic acid	23	< 100
35	4-Гидроксифенилуксусная кислота 4-Hydroxyphenylacetic acid	44	< 65
36	3-Фенилуксусная кислота 3-Phenyllactic acid	1.1	< 3
37	Мевалоновая кислота Mevalonic acid	0.5	< 10
38	Молочная кислота Lactic acid	22.5	< 30

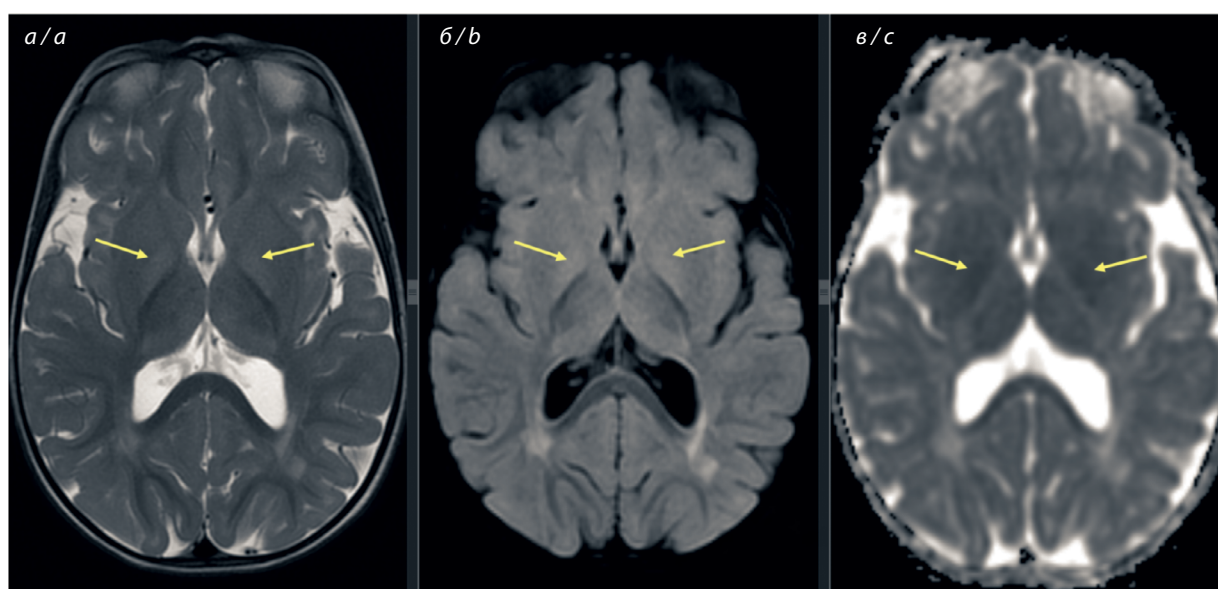


Рис. 2. Пациентка Ш., 2 года 1 мес. Поперечный срез на уровне подкорковых ядер.

a — карта измеряемого коэффициента диффузии; *b* — T2 с подавлением сигнала от свободной жидкости (FLAIR); *в* — T2-взвешенное изображение. Отмечается симметричное негрубое повышение интенсивности сигнала от бледных шаров на T2 и FLAIR (*a* и *b*), ограничение диффузии на карте ADC (*в*), обозначено стрелками.

Fig. 2. Girl patient Sh., 2 years 1 month. Transverse section at the level of the subcortical nuclei.

a – map of measured diffusion coefficient (ADC). *b* – T2 with suppression of signal from free liquid (FLAIR), *c* – T2 weighted image. There is noted a symmetrical, non-rough enhancement of the signal from the pale balls on T2 and FLAIR (*a* and *b*), with restriction of diffusion on the ADC map (*c*), marked with arrows.

ские атаки и гиперкинезы; периодически подъем температуры до субфебрильных значений.

Анамнез: ребёнок от 1-й беременности на фоне оперированного врождённого порока сердца, компенсированного, со слов матери. Роды на 37-й неделе, самостоятельные. Масса тела при рождении 2320 г, длина 49 см. Оценка по шкале Апгар 8/8 баллов.

Раннее развитие по возрасту: голову держит с 3 мес, переворачивается с 5,5 мес, сидит с 7 мес, встаёт на коленях у опоры с 9 мес.

Анамнез болезни: в возрасте 4,5 мес, после 2-й вакцинации АКДС на фоне повышения температуры до 37,5°C у ребёнка отмечались повторные приступы генерализованных тонических судорог. Затем в течение недели — беспокойство, возбудимость. Обследование и лечение не проводились.

В возрасте 9 мес девочка перестала удерживать голову, далее отмечалось нарастание мышечной слабости. Госпитализирована в стационар по месту жительства, где отмечались генерализованные тони-

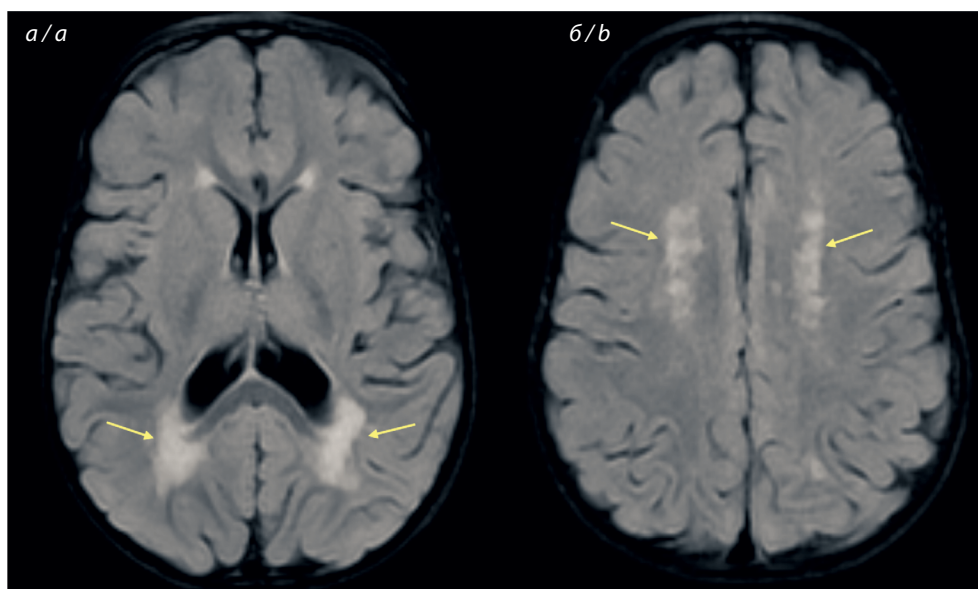


Рис. 3. Пациентка Ш., 2 года 1 мес. Поперечные изображения FLAIR (T2 с подавлением сигнала от свободной жидкости).

a — на уровне семиовальных центров, *б* — на уровне треугольников боковых желудочков. Билатеральные сливные участки повышения сигнала от пери- и суправентрикулярного белого вещества.

Fig. 3. Girl patient Sh., 2 years 1 month. Transverse images FLAIR (T2 with suppression of signal from free liquid).

a — at the level of semioval centres, *b* — at the level of triangles of lateral ventricles. Bilateral confluent areas of the elevation of signal from peri- and supraventricular white matter.

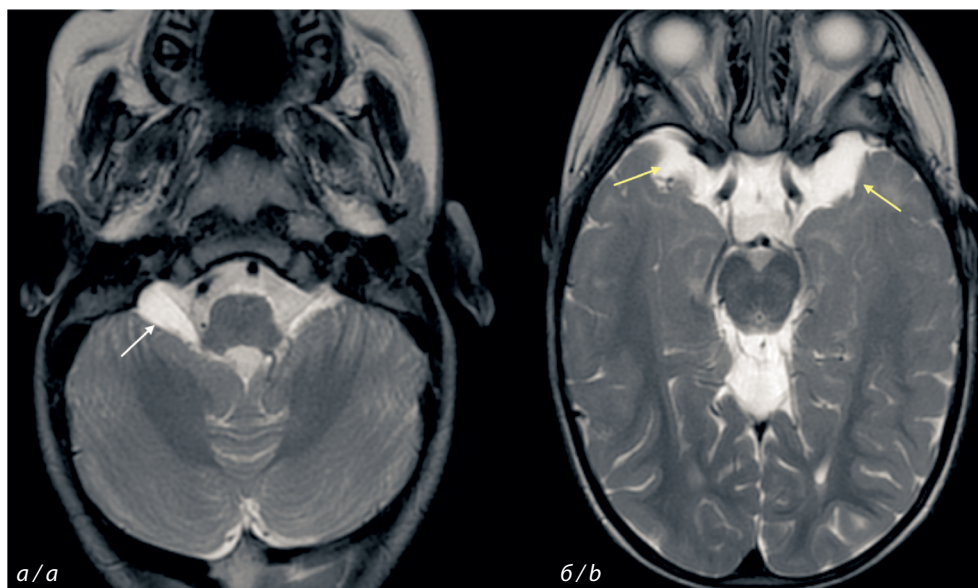


Рис. 4. Пациентка Ш., 2 года 1 мес. Поперечные изображения T2.

a — на уровне средней черепной ямки, *б* — на уровне мостомозжечковых углов. Арахноидальная киста латеральной цистерны слева (белая стрелка), мелкие арахноидальные кисты средней черепной ямки с обеих сторон (жёлтые стрелки).

Fig. 4. Girl patient Sh., 2 years 1 month. Transverse images of T2.

a — at the level of the middle cranial fossa, *b* — at the level of the cerebellopontine angles. Arachnoid cyst of the lateral cistern on the left (white arrow), small arachnoid cysts of the middle cranial fossa on both sides (yellow arrows).

ческие эпилептические приступы, купировавшиеся самостоятельно. Назначен препарат вальпроевой кислоты, впоследствии заменённый на леветирацетам и фенобарбитал. По месту жительства заподозрено заболевание из группы наследственных болезней

обмена. В возрасте 11 мес обследована в лаборатории наследственных болезней обмена веществ МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова: выявлено повышение концентрации 4-гидроксифенилацетата в моче, при исследовании спектра аминокислот и ацилкарнитинов методом

в крови методом tandemной масс-спектрометрии ТМС крови — повышение концентрации C5DC до 10,555 мкмоль/л (норма 0–0,4 мкмоль/л). При молекулярно-генетическом обследовании в гене *GCDH* выявлен патогенный вариант *c.1204C>T (p.Arg402Trp)* в гетерозиготном состоянии, унаследованный от отца, установлен диагноз — ГА-1.

В возрасте 1 год 2 мес находилась на стационарном лечении в отделении медицинской генетики ФГБУ РДКБ. В анализах выявлена железодефицитная анемия, показатели креатинфосфокиназы нормальные, лактатдегидрогеназы — на верхней границе нормы. Электроэнцефалография: нарушение надсегментарных влияний, признаки миелинопатии. Электроэнцефалография: типичной эпилептической активности не выявлено. Получала препарат бензодиазепинового ряда и баклосан, которые были отменены мамой самостоятельно, по её мнению, в связи с отсутствием эффекта. Назначен препарат леветирацетам, мать самостоятельно снизила дозировку препарата, после чего через месяц развился эпилептический приступ. В возрасте 1 год 11 мес на фоне повышения температуры развился генерализованный судорожный приступ. Также имел место афебрильный приступ в 2 года 2 мес. Ребёнку назначен 30% раствор левокарнитина для приема внутрь из расчёта 1,2 г/сут (160 мг/кг в сутки), леветирацетам 26 мг/кг в сутки, специализированная смесь глутаридон (без лизина и триптофана).

Неврологический статус. Окружность головы 48 см, масса 7,4 кг, длина тела 78 см. Положение вынужденное. Состояние питания низкое.

Психоречевая сфера: в сознании. На осмотр реагирует положительно: улыбается, однако требуется время для налаживания контакта. Маму узнает. На зов реагирует. Экспрессивной речи нет.

Черепные нервы: взгляд фиксирует, прослеживает. Нистагма, страбизма нет. Движения глазных яблок в полном объёме. Глазные щели симметричные, D = S. Птоза нет. Зрачки правильной формы, фотореакция живая. Лицо симметричное. Точки выхода тройничного нерва при пальпации предположительно безболезненные. Глоточные рефлексы живые.

Двигательная сфера: объём активных и пассивных движений снижен за счёт тонусных нарушений: мышечный тонус повышен в верхних и нижних конечностях по экстрапирамидному типу, D = S. Сухожильные рефлексы с рук и ног высокие. Рефлекс Бабинского положительный с двух сторон. Брюшные рефлексы вызываются, D = S. Предметы не захватывает, не удерживает. Дистонии с вовлечением лицевой и скелетной мускулатуры, верхних конечностей. Гиперкинезы: хореоатетодные, баллистические. Навыки: голову не удерживает, не переворачивается, не сидит. Чувствительность: болевая сохранена.

Тазовые функции не нарушены, навыки опрятности не сформированы.

MPT-исследование головного мозга («GE 1.5 T1 OPTIMA 450») проведено в режимах T1-ВИ, T2-ВИ и FLAIR в сагитальной, аксиальной и коронарной проекциях, в режиме DWI.

На МР-томограммах головного мозга срединные структуры не смещены.

На полученных изображениях визуализируются следующие изменения (**рис. 5–7**):

- симметричное поражение подкорковых ядер (бледный шар, скорлупа, головка хвостатого ядра) в виде зон повышенного МР-сигнала в режимах T2 и FLAIR в сочетании с атрофическими изменениями данных отделов мозга;

- поражение глубокого белого вещества лобно-теменных отделов в виде очагов повышенного МР-сигнала в режимах T2 и FLAIR;

- расширение субарахноидального пространства лобных и, особенно, височных долей, сильвиевы щели «открыты»;

- желудочковая система: боковые желудочки расширены, больше в области передних рогов, симметричны. Третий желудочек умеренно расширен (до 5–6 мм), четвертый — нормальных размеров, не деформирован.

В области ствола и мозжечка, а также краниовертебрального перехода очагов патологически изменённого МР-сигнала, зон кровоизлияний, новообразований не выявлено. Миндалины мозжечка не пролабируют в большое затылочное отверстие.

Турецкое седло обычной формы и размеров. Гипофиз не увеличен, однородной структуры. Воронка гипофиза и зрительный перекрёст не смещены.

В области орбит видимых патологических изменений не выявлено. Каналы зрительных нервов и перекрёст зрительных нервов не деформированы.

Заключение: МР-картина симметричного поражения подкорковых структур, очагового поражения белого вещества больших полушарий мозга, атрофических изменений лобно-височных долей мозга (в структуре метаболической энцефалопатии — ГА-1). По сравнению с результатом МРТ от 26.03.2014 — отрицательная динамика в виде усиления патологического МР-сигнала от подкорковых структур, в остальном без динамики.

Видео-ЭЭГ мониторинг («Natus Nicolet One») проводился в течение 1 ч, оценивалась запись в состоянии бодрствования с проведением функциональных проб и во время физиологического сна. Использовалась международная система наложения электродов «10-20» с применением дополнительных электродов: ЭКГ, ЭМГ (на дельтовидных мышцах).

Заключение: физиологические ритмы бодрствования сформированы соответственно возрасту. Сон модулирован по стадиям и фазам, физиологические паттерны выражены. Во время засыпания и во сне низким индексом представленности зарегистрирована региональная эпилептиформная активность в виде единичных комплексов острая—медленная волна в правой центрально-височной области, часто с вовлечением

центрального вертексного региона (рис. 8). Во второй стадии фазы медленного сна зарегистрированы среднеамплитудные заострённые потенциалы фронтально-центральной локализации с попеременным преобладанием в правой и в левой лобно-центральных областях, по морфологии напоминающие эпилептиформ-

ные острые волны, расценены в рамках вертексных потенциалов, имеющих атипичную конфигурацию. Во время засыпания после одного из пробуждений зарегистрированы транзиторные региональные замедления, представленные независимо в правой и левой височно-теменных областях. Во время исследования

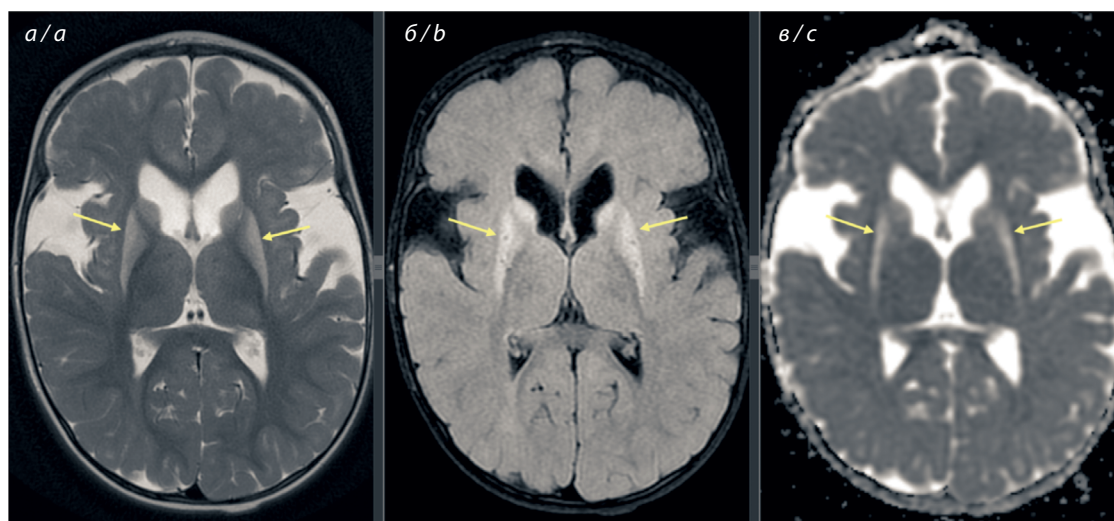


Рис. 5. Пациентка Н., 2 года 3 мес. Поперечный срез на уровне внутренней капсулы.

a — карта измеряемого коэффициента диффузии (ADC); *б* — T2 с подавлением сигнала от свободной жидкости (FLAIR); *в* — T2-взвешенное изображение.

Отмечаются уменьшение в размерах вследствие атрофии и симметричное изменение интенсивности сигнала от скорлупы и хвостатого ядра (*a* и *б*), без ограничения диффузии на карте ADC (*в*), отмечены стрелками. *a* и *в* — феномен «откушенного яблока» или «крыльев летучей мыши».

Fig. 5. Girl patient N., 2 years 3 months. Transverse section at the level of the internal capsule.

a — the map of the measured diffusion coefficient (ADC), *b* — T2 with the suppression of signal from free liquid (FLAIR); *c* — s T2-weighted image. There are noted a decrease in sizes due to atrophy and a symmetrical change in intensity of signal from the putamen and caudate nucleus (*a* and *b*), without restriction of diffusion on the ADC map (*c*), marked with arrows. *a* and *c* — the phenomenon of “bitten apple” or “bat wings”.

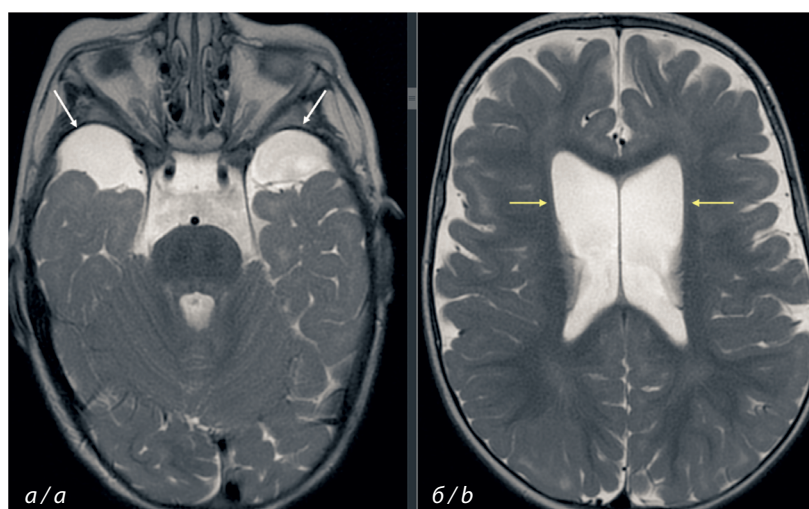


Рис. 6. Пациентка Н., 2 года 3 мес. T2-взвешенное изображение, поперечный срез на уровне средней черепной ямки (*a*) и боковых желудочков (*б*).

Отмечаются билатеральные арахноидальные кисты в проекции полюсов височных долей (белые стрелки). Атрофическое расширение передних рогов и тел боковых желудочков (ликвородинамика компенсирована), желтые стрелки.

Fig. 6. Girl patient N., 2 years 3 months. T2-weighted image, transverse section at the level of the middle cranial fossa (*a*) and lateral ventricles (*b*).

Bilateral arachnoid cysts are noted in the projection of the poles of the temporal lobes (white arrows). Atrophic expansion of the anterior horns and bodies of the lateral ventricles (liquorodynamics is compensated), yellow arrows.

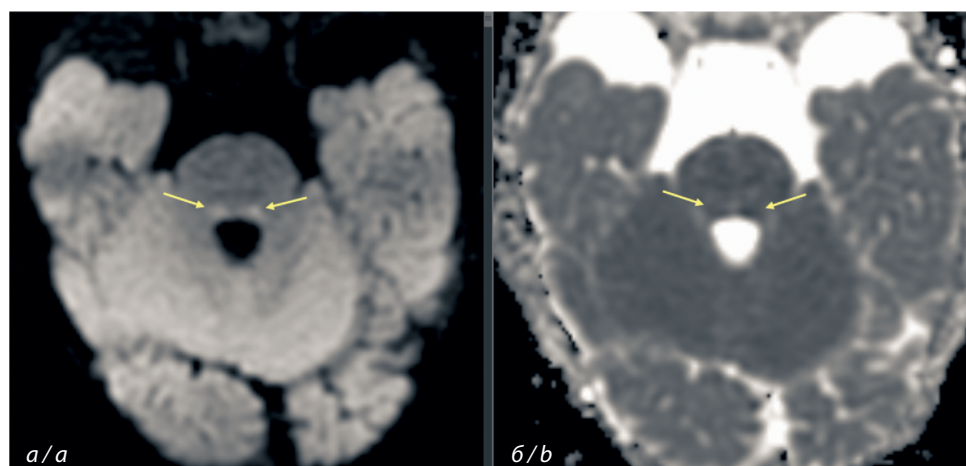


Рис. 7. Пациентка Н., 2 года 3 мес. Карты диффузии ADC (а) и изображения DWI (б). Симметричные участки ограничения диффузии центральных покрышечных трактов.

Fig. 7. Girl patient N., 2 years 3 months, а — ADC diffusion maps, b — DWI images. Symmetrical areas of restriction of diffusion of the central tire tracts.

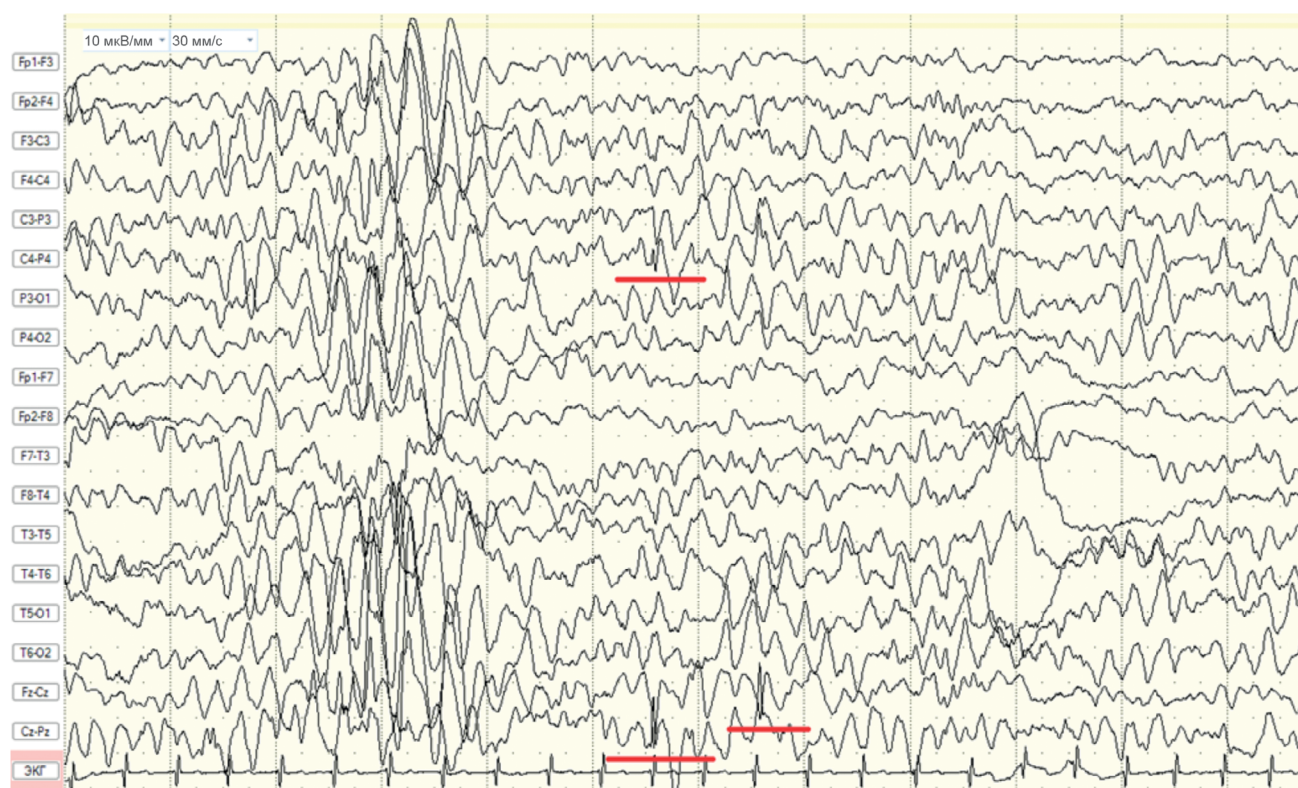


Рис. 8. ЭЭГ пациентки Н., 2 года 3 мес: II стадия nREM сна.

Региональная эпилептиформная активность в виде единичных, низкоамплитудных комплексов пик–медленная волна, острая–медленная волна в правой центрально-височной области, часто с вовлечением вертексных отделов.

Fig. 8. Girl patient N., 2 years 3 months. Stage II of nREM sleep.

Regional epileptiform activity in the form of single, low-amplitude peak-slow wave complexes, acute-slow wave in the right central temporal region, often involving the vertex divisions.

эпилептических приступов и иктальных ЭЭГ-паттернов не зарегистрировано.

ТМС крови: повышение концентрации C5DC до 3,5 мкмоль/л (норма 0–0,4 мкмоль/л).

Ребенку проведены реабилитационные мероприятия, соответствующие тяжести состояния, скорректирована диетотерапия, назначена специализированная смесь аминокислот без лизина и триптофана в количе-

стве 40 г/сут в 3 приёма (13 + 14 + 13 г сухого продукта) в сочетании с низкобелковой диетой. Даны рекомендации: для оптимизации питания на фоне проводимой терапии маме предложено использовать продукт «Нутриген 40 -lys -trp» без лизина и триптофана. Увеличена ежедневная доза левокарнитина 30% до 200 мг/кг в сутки и доза леветирацетама до 40 мг/кг/сут.

Обсуждение

На сегодняшний день зарегистрировано более 500 человек с ГА-1 [22], распространённость ГА-1 варьирует от 1 : 30 000 до 1 : 100 000–110 000 [29, 30]. Педиатрам и неврологам необходимо иметь настороженность в отношении риска наследственной болезни обмена веществ, в частности ГА-1, у детей с макроцефалией, расширением субарахноидальных пространств по данным УЗИ головного мозга, а также имевших в анамнезе энцефалитические реакции; при наличии двигательных нарушений, например, гиперкинетического синдрома в сочетании со спастичностью [31]. Учитывая тот факт, что при ГА-1 продолжаются метаболические процессы с накоплением потенциально токсических веществ, у пациентов появляются новые неврологические симптомы или постепенно ухудшается состояние. Отсутствие адекватного обследования увеличивает время начала диагностического поиска и ухудшает состояние ребёнка. Важно помнить, что у пациентов также может развиваться скрытое повреждение базальных ганглиев при отсутствии идентифицированного острого энцефалитоподобного криза [31].

В первом клиническом случае у ребёнка отсутствовали выраженные клинические проявления заболевания. Неврологическую симптоматику в виде задержки психомоторного развития, мышечной гипотонии и атаксии можно было бы объяснить отягощённым перинатальным анамнезом. Однако своевременное проведение нейровизуализации, на которой выявились изменения, характерные для ряда нейрометаболических заболеваний, позволило продолжить диагностический поиск, назначить патогенетическую терапию левокарнитином, диетотерапию и предотвратить развитие метаболического криза и ухудшение неврологического статуса пациента. Данный пример показывает, что патологические процессы в организме продолжают, несмотря на отсутствие клинических проявлений, о чём свидетельствуют повреждения подкорковых ядер, выявленные при нейровизуализации.

Второй клинический случай представляет собой классическое течение заболевания с энцефалитоподобным (метаболическим) кризом, развитием двигательных нарушений, симптоматической (структурно/генетической) эпилепсии и изменений на МРТ, характерных для ГА-1. Не исключено, что проведение целенаправленного биохимического исследования после первого эпизода генерализованных судорог на фоне поствакцинальной лихорадки могло бы направить диагностический поиск в нужное русло и помочь устано-

вить правильный диагноз, назначить лечение и предотвратить повторные приступы с инвалидизирующим исходом.

Заключение

Осведомлённость врачей и настороженность в отношении заболеваний из группы наследственных болезней обмена веществ, в том числе ГА-1, поможет своевременно проводить адекватную диагностику, патогенетическую терапию, информировать родителей об особенностях и характере заболевания, необходимости пожизненного лечения, правилах профилактики и мерах по предотвращению развития метаболических кризов. Все эти мероприятия направлены на замедление прогрессирования клинических симптомов болезни и предотвращение ухудшения состояния пациента. Учитывая, что для предотвращения инвалидизации пациентов необходимо диагностировать болезнь и начинать лечение на доклинической стадии, т.к. эффективность лечения также определяется сроком начала терапии, очень важное значение имеет внедрение в России неонатального скрининга на все потенциально курабельные заболевания из группы наследственных нарушений обмена веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. *Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению*. М.: Литтерра; 2017.
2. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Бобылова М.Ю., Ильина Е.С., Банин А.В., Рассказчикова И.В. и др. Глутаровая ацидурия тип 1: клиника, диагностика и лечение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007; (10): 4–12.
3. Biery B.J., Stein D.E., Morton D.H., Goodman S.I. Gene structure and mutations of glutaryl-coenzyme A dehydrogenase: impaired association of enzyme subunits that is due to an A421V substitution causes glutaric acidemia type I in the Amish. *Am. J. Hum. Genet.* 1996; 59(5): 1006–11.
4. Kurkina M.V., Mihaylova S.V., Baydakova G.V., Saifullina E.V., Korostelev S.A., Pyankov D.V., et al. Molecular and biochemical study of glutaric aciduria type 1 in 49 Russian families: nine novel mutations in the GCDH gene. *Metab. Brain Dis.* 2020; 35(6): 1009–16. <https://doi.org/10.1007/s11011-020-00554-x>
5. Fu Z., Wang M., Paschke R., Rao K.S., Ferman F.E., Kim J.J. Crystal structures of human glutaryl-CoA dehydrogenase with and without an alternate substrate: structural bases of dehydrogenation and decarboxylation reactions. *Biochemistry*. 2004; 43(30): 9674–84. <https://doi.org/10.1021/bi049290c>
6. Greenberg C.R., Reimer D., Singal R., Triggs-Raine B., Chudley A.E., Dilling L.A., et al. A G-to-T transversion at the +5 position of intron 1 in the glutaryl CoA dehydrogenase gene is associated with the Island Lake variant of glutaric acidemia type I. *Hum. Mol. Genet.* 1995; 4: 493–5. <https://doi.org/10.1093/hmg/4.3.493>
7. López-Laso E., García-Villoria J., Martín E., Duque P., Cano A., Ribes A. Classic and late-onset neurological disease in two siblings with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2007; 30: 979. <https://doi.org/10.1007/s10545-007-0699-3>
8. Wang Q., Li X., Ding Y., Liu Y., Song J., Yang Y. Clinical and mutational spectra of 23 Chinese patients with glutaric aciduria type 1. *Brain Dev.* 2014; 36: 813–22. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2013.11.006>
9. Boy N.C., Maier E.M., Heringer J., Assmann B., Burgard P., Dixon M., et al. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2017b; 40: 75–101. <https://doi.org/10.1007/s10545-016-9999-9>

10. Kyllerman M., Skjeldal O., Christensen E., Hagberg G., Holme E., Lönnquist T., et al. Long-term follow-up, neurological outcome and survival rate in 28 Nordic patients with glutaric aciduria type I. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2004; 8: 121–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2003.12.007>
11. Kölker S., Garbade S., Greenberg C.R., Leonard J.V., Saudubray J.M., Ribes A., et al. Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr. Res.* 2006; 59(6): 840–7. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000219387.79887.86>
12. Bjugstad K.B., Goodman S.I., Freed C.R. Age at symptom onset predicts severity of motor impairment and clinical outcome of glutaric acidemia type I. *J. Pediatr.* 2000; 137(5): 681–6. <https://doi.org/10.1067/mpd.2000.108954>
13. Corral I., Martínez Castrillo J.C., Martínez-Pardo M., Gimeno A. Glutaric aciduria type I: diagnosis in adulthood and phenotypic variability. *Neurologia.* 2001; 16(8): 377–80. (in Spanish)
14. Zielonka M., Braun K., Bengel A., Seitz A., Kölker S., Boy N. Severe acute subdural hemorrhage in a patient with glutaric aciduria type I after minor head trauma: a case report. *J. Child Neurol.* 2015; 30(8): 1065–9. <https://doi.org/10.1177/0883073814541479>
15. Ishige M., Fuchigami T., Ogawa E., Usui H., Kohira R., Watanabe Y., et al. Severe acute subdural hemorrhages in a patient with glutaric acidemia type I under recommended treatment. *Pediatr. Neurosurg.* 2017; 52(1): 46–50. <https://doi.org/10.1159/000448736>
16. Kölker S., Garcia-Cazorla A., Valayannopoulos V., Lund A.M., Burlina A.B., Sykut-Cegielska J., et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2015; 38(6): 1041–57. <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9839-3>
17. McClelland V.M., Bakalnova D.B., Hendriksz C., Singh R.P. Glutaric aciduria type 1 presenting with epilepsy. *Dev. Med. Child Neurol.* 2009; 51(3): 235–9. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03240.x>
18. Liu X.M., Li R., Chen S.Z., Sang Y., Chen J., Fan C.H. Screening of inherited metabolic disorders in infants with infantile spasms. *Cell Biochem. Biophys.* 2015; 72(1): 61–5. <https://doi.org/10.1007/s12013-014-0404-8>
19. Forstner R., Hoffmann G.F., Gassner I., Heideman P., De Klerk J.B., Lawrenz-Wolf B., et al. Glutaric aciduria type I: ultrasonographic demonstration of early signs. *Pediatr. Radiol.* 1999; 29(2): 138–43. <https://doi.org/10.1007/s002470050558>
20. Клинические рекомендации: Глутаровая ацидурия тип I. М.; 2021.
21. Zschocke J., Quak E., Guldberg P., Hoffmann G.F. Mutation analysis in glutaric aciduria type I. *J. Med. Genet.* 2000. Mar; 37(3): 177–81. <https://doi.org/10.1136/jmg.37.3.177>
22. Boy N., Mühlhausen C., Maier E.M., Heringer J., Assmann B., Burgard P., et al. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2017; 40(1): 75–101. <https://doi.org/10.1007/s10545-016-9999-9>
23. Baric I., Wagner L., Feyh P., Liesert M., Buckel W., Hoffmann G.F. Sensitivity and specificity of free and total glutaric acid and 3-hydroxyglutaric acid measurements by stable-isotope dilution assays for the diagnosis of glutaric aciduria type I. *J. Inherit. Metab. Dis.* 1999; 22(8): 867–81. <https://doi.org/10.1023/a:1005683222187>
24. Chace D.H., Kalas T.A., Naylor E.W. Use of tandem mass spectrometry for multianalyte screening of dried blood specimens from newborns. *Clin. Chem.* 2003; 49(11): 1797–817. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.022178>
25. Kölker S., Christensen E., Leonard J.V., Greenberg C.R., Boneh A., Burlina A.B., et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I—revised recommendations. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2011; 34(3): 677–94. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9289-5>
26. Marti-Masso J.F., Ruiz-Martínez J., Makarov V., López de Munain A., Gorostidi A., Bergareche A., et al. Exome sequencing identifies GCDH (glutaryl-CoA dehydrogenase) mutations as a cause of a progressive form of early-onset generalized dystonia. *Hum. Genet.* 2012; 131(3): 435–42. <https://doi.org/10.1007/s00439-011-1086-6>
27. Acosta P.B. *Nutrition Management of Patient with Inherited Metabolic Disorders*. Sudbury: Jones and Bartlett Publishers; 2010.
28. Kölker S., Christensen E., Leonard J.V., Greenberg C.R., Burlina A.B., Burlina A.P., et al. Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I). *J. Inherit. Metab. Dis.* 2007; 30(1): 5–22. <https://doi.org/10.1007/s10545-006-0451-4>
29. Lindner M., Kölker S., Schulze A., Christensen E., Greenberg C.R., Hoffmann G.F. Neonatal screening for glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2004; 27(6): 851–9. <https://doi.org/10.1023/b:boli.0000045769.96657.af>
30. Tsai F.C., Lee H.J., Wang A.G., Hsieh S.C., Lu Y.H., Lee M.C., et al. Experiences during newborn screening for glutaric aciduria type I: diagnosis, treatment, genotype, phenotype, and outcomes. *J. Chin. Med. Assoc.* 2017; 80(4): 253–61. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2016.07.006>
31. Larson A., Goodman S. Glutaric Acidemia Type I. 2019 Sep 19. In: Adam M.P., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Gripp K.W., Amemiya A., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 31536184

References

1. Mikhaylova S.V., Zakharova E.Yu., Petrukhin A.S. *Neurometabolic Diseases in Children and Adolescents: Diagnostics and Approaches to Treatment [Neyrometabolicheskie zabolevaniya u detey i podrostkov: diagnostika i podkhody k lecheniyu]*. Moscow: Litterra; 2017. (in Russian)
2. Mikhaylova S.V., Zakharova E.Yu., Bobylova M.Yu., Il'ina E.S., Banin A.V., Rasskazchikova I.V., et al. Glutaric aciduria type I: clinical presentations, diagnostics and treatment. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2007; (10): 4–12. (in Russian)
3. Biery B.J., Stein D.E., Morton D.H., Goodman S.I. Gene structure and mutations of glutaryl-coenzyme A dehydrogenase: impaired association of enzyme subunits that is due to an A421V substitution causes glutaric acidemia type I in the Amish. *Am. J. Hum. Genet.* 1996; 59(5): 1006–11.
4. Kurkina M.V., Mikhaylova S.V., Baydakova G.V., Saifullina E.V., Korostelev S.A., Pyankov D.V., et al. Molecular and biochemical study of glutaric aciduria type I in 49 Russian families: nine novel mutations in the GCDH gene. *Metab. Brain Dis.* 2020; 35(6): 1009–16. <https://doi.org/10.1007/s11011-020-00554-x>
5. Fu Z., Wang M., Paschke R., Rao K.S., Frerman F.E., Kim J.J. Crystal structures of human glutaryl-CoA dehydrogenase with and without an alternate substrate: structural bases of dehydrogenation and decarboxylation reactions. *Biochemistry.* 2004; 43(30): 9674–84. <https://doi.org/10.1021/bi049290c>
6. Greenberg C.R., Reimer D., Singal R., Triggs-Raine B., Chudley A.E., Dilling L.A., et al. A G-to-T transversion at the +5 position of intron 1 in the glutaryl CoA dehydrogenase gene is associated with the Island Lake variant of glutaric acidemia type I. *Hum. Mol. Genet.* 1995; 4: 493–5. <https://doi.org/10.1093/hmg/4.3.493>
7. López-Laso E., García-Villoria J., Martín E., Duque P., Cano A., Ribes A. Classic and late-onset neurological disease in two siblings with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2007; 30: 979. <https://doi.org/10.1007/s10545-007-0699-3>
8. Wang Q., Li X., Ding Y., Liu Y., Song J., Yang Y. Clinical and mutational spectra of 23 Chinese patients with glutaric aciduria type I. *Brain Dev.* 2014; 36: 813–22. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2013.11.006>
9. Boy N.C., Maier E.M., Heringer J., Assmann B., Burgard P., Dixon M., et al. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2017b; 40: 75–101. <https://doi.org/10.1007/s10545-016-9999-9>
10. Kyllerman M., Skjeldal O., Christensen E., Hagberg G., Holme E., Lönnquist T., et al. Long-term follow-up, neurological outcome and survival rate in 28 Nordic patients with glutaric aciduria type I. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2004; 8: 121–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2003.12.007>
11. Kölker S., Garbade S., Greenberg C.R., Leonard J.V., Saudubray J.M., Ribes A., et al. Natural history, outcome, and treatment

- efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr. Res.* 2006; 59(6): 840–7. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000219387.79887.86>
12. Bjugstad K.B., Goodman S.I., Freed C.R. Age at symptom onset predicts severity of motor impairment and clinical outcome of glutaric acidemia type I. *J. Pediatr.* 2000; 137(5): 681–6. <https://doi.org/10.1067/mpd.2000.108954>
 13. Corral I., Martínez Castrillo J.C., Martínez-Pardo M., Gimeno A. Glutaric aciduria type I: diagnosis in adulthood and phenotypic variability. *Neurologia.* 2001; 16(8): 377–80. (in Spanish)
 14. Zielonka M., Braun K., Bengel A., Seitz A., Kölker S., Boy N. Severe acute subdural hemorrhage in a patient with glutaric aciduria type I after minor head trauma: a case report. *J. Child Neurol.* 2015; 30(8): 1065–9. <https://doi.org/10.1177/0883073814541479>
 15. Ishige M., Fuchigami T., Ogawa E., Usui H., Kohira R., Watanabe Y., et al. Severe acute subdural hemorrhages in a patient with glutaric acidemia type I under recommended treatment. *Pediatr. Neurosurg.* 2017; 52(1): 46–50. <https://doi.org/10.1159/000448736>
 16. Kölker S., Garcia-Cazorla A., Valayannopoulos V., Lund A.M., Burlina A.B., Sykut-Cegielska J., et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part I: the initial presentation. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2015; 38(6): 1041–57. <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9839-3>
 17. McClelland V.M., Bakalnova D.B., Hendriksz C., Singh R.P. Glutaric aciduria type I presenting with epilepsy. *Dev. Med. Child Neurol.* 2009; 51(3): 235–9. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03240.x>
 18. Liu X.M., Li R., Chen S.Z., Sang Y., Chen J., Fan C.H. Screening of inherited metabolic disorders in infants with infantile spasms. *Cell Biochem. Biophys.* 2015; 72(1): 61–5. <https://doi.org/10.1007/s12013-014-0404-8>
 19. Forstner R., Hoffmann G.F., Gassner I., Heideman P., De Klerk J.B., Lawrenz-Wolf B., et al. Glutaric aciduria type I: ultrasonographic demonstration of early signs. *Pediatr. Radiol.* 1999; 29(2): 138–43. <https://doi.org/10.1007/s002470050558>
 20. Clinical recommendations: Glutaric aciduria type I. Moscow; 2021. (in Russian)
 21. Zschocke J., Quak E., Guldberg P., Hoffmann G.F. Mutation analysis in glutaric aciduria type I. *J. Med Genet.* 2000. Mar; 37(3): 177–81. <https://doi.org/10.1136/jmg.37.3.177>
 22. Boy N., Mühlhausen C., Maier E.M., Heringer J., Assmann B., Burgard P., et al. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2017; 40(1): 75–101. <https://doi.org/10.1007/s10545-016-9999-9>
 23. Baric I., Wagner L., Feyh P., Liesert M., Buckel W., Hoffmann G.F. Sensitivity and specificity of free and total glutaric acid and 3-hydroxyglutaric acid measurements by stable-isotope dilution assays for the diagnosis of glutaric aciduria type I. *J. Inherit. Metab. Dis.* 1999; 22(8): 867–81. <https://doi.org/10.1023/a:1005683222187>
 24. Chace D.H., Kalas T.A., Naylor E.W. Use of tandem mass spectrometry for multianalyte screening of dried blood specimens from newborns. *Clin. Chem.* 2003; 49(11): 1797–817. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.022178>
 25. Kölker S., Christensen E., Leonard J.V., Greenberg C.R., Boneh A., Burlina A.B., et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I—revised recommendations. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2011; 34(3): 677–94. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9289-5>
 26. Marti-Masso J.F., Ruiz-Martínez J., Makarov V., López de Munain A., Gorostidi A., Bergareche A., et al. Exome sequencing identifies GCDH (glutaryl-CoA dehydrogenase) mutations as a cause of a progressive form of early-onset generalized dystonia. *Hum. Genet.* 2012; 131(3): 435–42. <https://doi.org/10.1007/s00439-011-1086-6>
 27. Acosta P.B. *Nutrition Management of Patient with Inherited Metabolic Disorders*. Sudbury: Jones and Bartlett Publishers; 2010.
 28. Kölker S., Christensen E., Leonard J.V., Greenberg C.R., Burlina A.B., Burlina A.P., et al. Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I). *J. Inherit. Metab. Dis.* 2007; 30(1): 5–22. <https://doi.org/10.1007/s10545-006-0451-4>
 29. Lindner M., Kölker S., Schulze A., Christensen E., Greenberg C.R., Hoffmann G.F. Neonatal screening for glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2004; 27(6): 851–9. <https://doi.org/10.1023/b:boli.0000045769.96657.af>
 30. Tsai F.C., Lee H.J., Wang A.G., Hsieh S.C., Lu Y.H., Lee M.C., et al. Experiences during newborn screening for glutaric aciduria type I: diagnosis, treatment, genotype, phenotype, and outcomes. *J. Chin. Med. Assoc.* 2017; 80(4): 253–61. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2016.07.006>
 31. Larson A., Goodman S. Glutaric Acidemia Type I. 2019 Sep 19. In: Adam M.P., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Gripp K.W., Amemiya A., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 31536184