

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ**

**РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ ГЕНЕТИКОВ**

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ  
ДЕТЯМ С ГЛУТАРОВОЙ АЦИДУРИЕЙ ТИП 1**

**Главный внештатный  
специалист педиатр  
Минздрава России  
академик РАН  
А.А. Баранов**

**Москва**

**2015**

**Данные клинические рекомендации подготовлены профессиональными ассоциациями «Союз педиатров России» и «Российское общество медицинских генетиков», актуализированы, согласованы с Экспертным советом и главным внештатным специалистом по медицинской генетике Минздрава Российской Федерации д.м.н., проф. С.И. Куцевым. Утверждены на XVIII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 14 февраля 2015 г. и на VII Съезде Российского общества медицинских генетиков 19-23 мая 2015 г.**

Коллектив рабочей группы: ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России (д.м.н. С.В. Михайлова), Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (д.м.н., проф. П.В. Новиков, д.м.н. Е.А. Николаева), ФГБНУ «Научный центр здоровья детей» (член-корр. РАН, проф. Л.С. Намазова-Баранова, д.м.н., проф. Т.Э. Боровик, к.м.н. Т.В. Бушуева, д.м.н., проф. Л.М. Кузенкова, к.м.н. О.В.Глоба, к.м.н. Н.Г. Звонкова), ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (д.м.н. проф. С.И. Куцев, д.м.н. Е.Ю. Захарова).

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

<b>ОГЛАВЛЕНИЕ</b>	<b>стр.</b>
Методология	4
Определение	6
Код МКБ-10	6
Эпидемиология	6
Этиопатогенез	7
Классификация и клиническая картина	10
Диагностика	13
Примеры формулировки диагнозов	16
Лечение	16
Ведение пациентов	28
Профилактика	31
Исходы и прогноз	31
Список сокращений	32
Список литературы	33

## МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств. Клинические методические рекомендации составлены на основе методологии SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network; URL: <http://www.sign.ac.uk>). Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в MEDLINE, EMBASE, ORPHANET, Кохрановскую библиотеку, базу данных OMIM. Были использованы интернет данные, представленные на международных (<http://newenglandconsortium.org>) и национальных сайтах обществ редких болезней и общественных организаций. Глубина поиска составила с 1995 по 2015 гг.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств. Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой для оценки силы рекомендаций: качественно проведенные мета-анализы, систематические или рандомизированные контролируемые исследования с низким риском систематических ошибок; высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований; высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи. В соответствии с уровнем доказательности (качество доказательств, таблица 1) по ходу изложения текста представлена степень силы рекомендаций (таблица 2). Для оценки качества, силы доказательств и формулирования рекомендаций использовался консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points, GPPs) базировались на клиническом опыте рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ и публикации по фармакоэкономике не анализировались. Валидизация рекомендаций базировалась на внутренней

экспертной оценке. Комментарии, полученные от экспертов, систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами.

Таблица 1. Градация уровня доказательности

Уровень доказательности	Тип доказательств
I	Доказательства получены в результате мета-анализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
II	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо спланированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д.
IV	Доказательства получены в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно корреляционные исследования и исследования клинических случаев.
V	Доказательства основаны на клинических случаях и примерах.

Таблица 2. Градация степени силы рекомендации

Степень	Градация
A	Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности.
B	Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными.

C	Доказательства II, III, IV уровня, но данные в целом неустойчивые.
D	Слабые или несистематические эмпирические доказательства.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно прорецензированы членами рабочей группы, которые пришли к выводу, что все замечания и комментарии приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Глутаровая ацидурия тип 1 (недостаточность глутарил-КоА дегидрогеназы, глутаровая ацидемия тип 1) - аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене, кодирующем фермент глутарил-КоА дегидрогеназу (GCDH). Дефицит данного фермента приводит к накоплению в биологических жидкостях и тканях глутаровой и 3-ОН-глутаровой (3-гидрокси-глутаровой), кислот оказывающих нейротоксическое действие преимущественно на подкорковые структуры головного мозга. Диагноз глутаровой ацидурии тип 1 не является клиническим, он устанавливается при обнаружении определенных биохимических и/или молекулярно-генетических изменений, выявляемых у пациентов с определенной клинической симптоматикой или на доклинической стадии при проведении массового скрининга новорожденных.

**КОД МКБ-10 E72.3** Нарушения обмена лизина и гидроксизина

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Глутаровая ацидурия тип 1 (ГА1) относится к числу редких наследственных болезней обмена веществ. Частота заболевания в странах Западной Европы составляет в среднем 1:50 000 живых новорожденных. Высокая частота встречаемости ГА1 отмечена среди общин амишей в Америке, Канаде и

Пенсильвании - 1:300. К настоящему времени в литературе имеются описания более 400 случаев этого заболевания. Ведущими и основными клиническими симптомами заболевания являются прогрессирующие экстрапирамидные нарушения. ГА1 относится к той группе наследственных заболеваний, для которых разработаны методы метаболической коррекции, однако эффективность лечения во многом зависит от сроков установления правильного диагноза и назначения патогенетической терапии. Поздняя диагностика ГА1, несвоевременная и некорректная терапия приводят к тяжелым и необратимым двигательным нарушениям, а в некоторых случаях, - к гибели ребенка. Для ГА1 разработаны методы молекулярно-генетической диагностики, что позволяет проводить пренатальную диагностику в отягощенных семьях.

Представленные методические рекомендации ставят перед собой цель ознакомить врачей с современными данными о патогенезе, клинической картине, нейрорадиологических и биохимических особенностях, методах диагностики ГА1, а также о возможных методах медикаментозной и диетотерапии этого редкого заболевания.

## **ЭТИОПАТОГЕНЕЗ**

Ген *GCDH* картирован на хромосоме 19p13.2. К настоящему времени в гене *GCDH* описано более 200 различных мутаций, одной из самых распространенных является R402W, встречающаяся с частотой 12 - 40% в странах западной Европы. Некоторые мутации характерны для определенных этнических групп и изолятов: мутации P248L и E365K в Турции, мутации IVS 1 +5G>T и A421V в общинах амишей.

Фермент глутарил-КоА-дегидрогеназа (*GCDH*) участвует в метаболизме аминокислот лизина, гидролизина, триптофана. *GCDH* локализована в матриксе митохондрий и представляет собой гомотетрамер. Каждая субъединица этого

белка состоит из 438 аминокислот, N-терминальный остаток (44 аминокислоты) удаляется после транспортировки фермента в митохондрию. GCDH катализирует 2 последовательных реакции превращения глутарил-КоА в кротонил-КоА (реакции дегидрогенирования и декарбоксилирования). В результате блокирования данной ферментной реакции происходит накопление глутаровой и 3-ОН-глутаровой кислот в биологических жидкостях и тканях (рис.1).

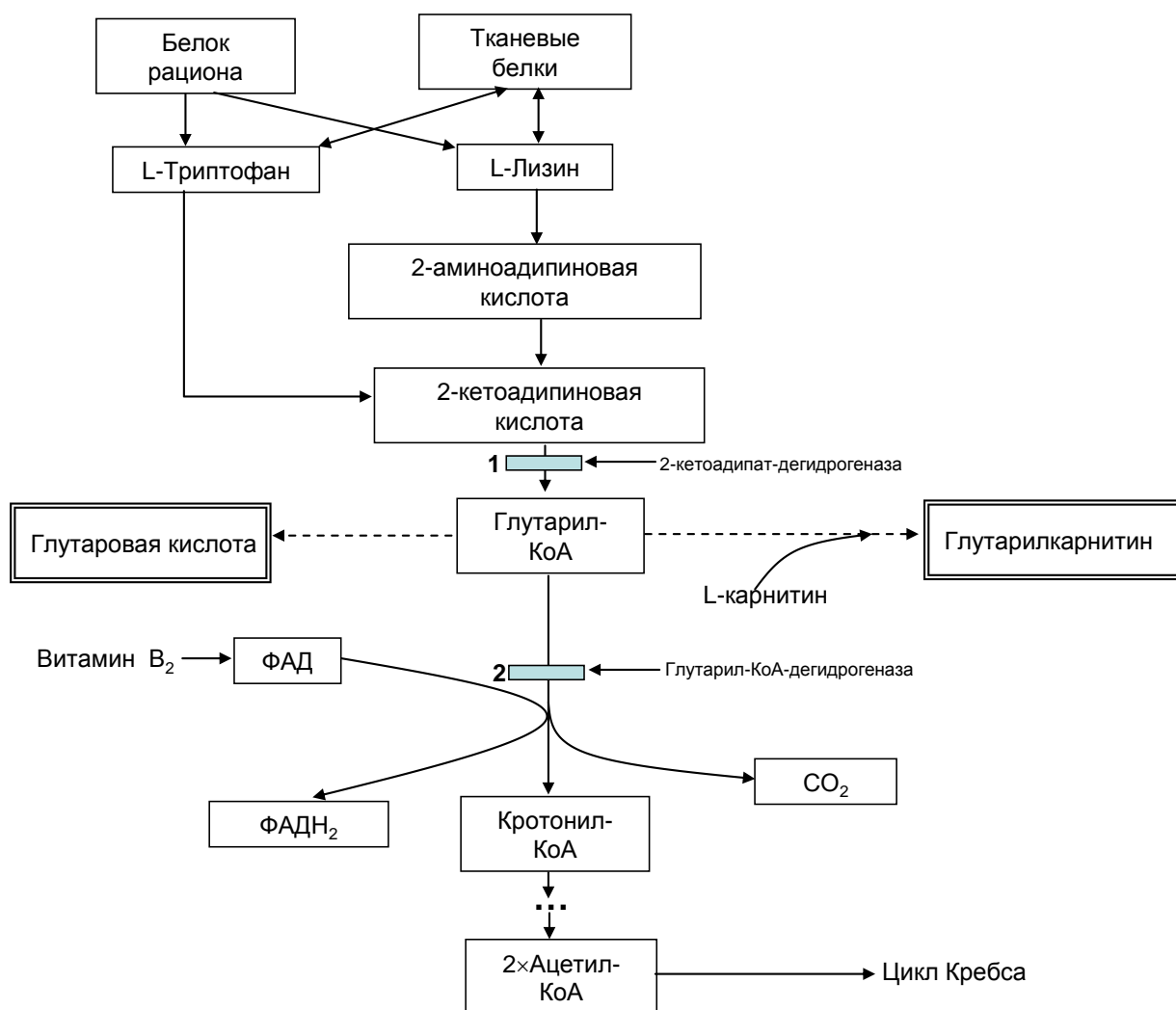


Рис.1 Схема метаболических процессов, приводящих к развитию глутаровой ацидурии тип 1: метаболические блоки выделены голубым цветом, патологические метаболиты выделены двойной рамкой



Мутантный фермент относится к группе флавопротеиновых дегидрогеназ митохондриального матрикса, участвующих в переносе электронов к убихинону через электрон-переносящий флавопротеин в дыхательной цепи митохондрий.

Механизмы развития ГА 1 до конца не изучены. Преимущественное поражение стриарной системы связывают с избирательной токсичностью глутаровой кислоты и/или ее производных. Также глутаровая кислота и ее метаболиты ингибируют декарбоксилазу глутаминовой кислоты (фермент, участвующий в метаболизме ГАМК), что вызывает снижение концентрации этого тормозного нейромедиатора. У больных с ГА 1 выявлено значительное снижение декарбоксилазной активности в лобных отделах коры головного мозга, хвостатых ядрах и скорлупе и снижение концентрации ГАМК в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Однако данные биохимические нарушения могут быть вторичными и возникать вследствие повреждений ГАМК–ергических нейронов мозга.

Механизмы патогенеза острых «энцефалитоподобных» кризов до конца не выяснены. Считают, 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 и приводит к гибели клеток. Другим возможным нейротоксическим фактором считают накопление промежуточного метаболита обмена триптофана и лизина – квинолиновой кислоты. В настоящее время, до конца не распознана причина лобно-височной атрофии и/или гипоплазии и субдуральных кровоизлияний при ГА1. Считается, что во время эмбриогенеза 3-ОН-глутаровая кислота может нарушать формирование стенок сосудов, в первую очередь – сосудов головного мозга, приводя к повышению их проницаемости и возникновению кровоизлияний.

При аутопсии у всех пациентов с ГА1 выявляют выраженную субкортикальную и кортикальную атрофию головного мозга, атрофическую вентрикуломегалию. В большинстве случаев визуализируются некротические изменения в области скорлупы и головки хвостатого ядра. Реже поражаются зрительные тракты, мозолистое тело, внутренняя капсула, глубокие отделы белого вещества мозжечка, ствола мозга. У ряда пациентов обнаруживают «губчатую» дегенерацию белого вещества, преимущественно в перивентрикулярных областях, реже в таламусе, бледном шаре и стволе головного мозга.

У большинства пациентов при аутопсии печени выявляется жировая инфильтрация клеток печени, проксимальных канальцев почек и миокардиоцитов, что может быть связано с неспецифической митохондриальной дисфункцией.

## **КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

ГА 1 обычно дебютирует в раннем детском возрасте - от 3 до 36 месяцев, с пиком манифестации от 6 до 18 месяцев. По клиническому течению ГА1 классифицируют на два основных подтипа: с острым/«энцефалитоподобным» и подострым/доброкачественным течением.

*Острый «энцефалитоподобный» вариант течения ГА1.*

В 75% случаев наблюдается «энцефалитоподобный» вариант заболевания. У 75-80% больных макроцефалия может быть первым симптомом болезни, которая отмечается с рождения или развивается в первые месяцы жизни. Нередко, «провоцирующими» факторами манифестации заболевания являются черепно-мозговая травма, хирургические вмешательства, инфекции или вакцинация. В большинстве случаев, заболевание начинается остро, спустя 24-72 часа от воздействия «провоцирующего» фактора.

При развитии «энцефалитоподобного» криза практически у всех больных внезапно появляются лихорадка, частые срыгивания, неукротимая рвота, кишечные расстройства, эпилептические приступы, выраженная диффузная мышечная гипотония, реже - мышечная ригидность. Часто происходит угнетение сознания до сопора и комы, в результате развивающегося отека и набухания мозга, нередко приводящего к летальному исходу в первые сутки заболевания.

Последствиями перенесенных «энцефалитоподобных» кризов является развитие двустороннего повреждения полосатых тел, скорлупы, хвостатых ядер и бледных шаров. Спустя несколько дней или недель после криза в клинической картине появляются различные типы гиперкинезов (орофациальные, хореiformные, хореоатетодные, баллистические), развивается диффузная или односторонняя мышечная дистония, которая часто сочетается со спастичностью. Иногда это приводит к ошибочным диагнозам: острого респираторного заболевания с нейротоксикозом, острой нейроинфекции, черепно-мозговой травмы, postanоксической энцефалопатии. Как правило, заболевание носит волнообразный характер: после перенесенных «энцефалитоподобных» кризов происходит медленное, но не полное восстановление неврологических нарушений. В последующем у пациентов с грубым дистоническим синдромом часто развиваются вторичные осложнения, такие как гипотрофия, хронический аспирационный синдром, подвывихи суставов и выраженный болевой синдром.

#### *Подострый/доброкачественный вариант течения ГА1*

В 25% случаев заболевание имеет подострое, доброкачественное течение. На первом году жизни дети наблюдаются с задержкой психомоторного развития, а в дальнейшем происходит постепенная утрата ранее приобретенных навыков, и присоединяются различные виды гиперкинезов. Дистонические гиперкинезы приводят к нарушению ходьбы, письма и речевых функций.

Многие больные длительное время наблюдаются у неврологов со спастико-гиперкинетической формой детского церебрального паралича. Другими частыми симптомами являются профузное потоотделение, эпизоды немотивированной лихорадки, эпилептические приступы.

Среди офтальмологических симптомов нередко обнаруживают кровоизлияния в сетчатку, катаракту, офтальмопарез, косоглазие и пигментную дегенерацию сетчатки. У некоторых пациентов наблюдаются атактические расстройства, очень редко встречаются миоклонии и тремор. У большинства пациентов интеллект не страдает или наблюдаются легкие когнитивные нарушения. У не леченных больных смертельный исход наступает в течение первого десятилетия жизни на фоне тяжелого метаболического криза или в результате развития Рейе-подобного синдрома.

У ряда больных с ГА1 на первом году жизни в 10-30% случаев возникают субдуральные кровоизлияния, как правило, после перенесенной легкой черепно-мозговой травмы. Пациенты с субдуральными гематомами и/или битемпоральными арахноидальными кистами в сочетании с макроцефалией и дистониями должны быть отправлены в генетическую лабораторию для исключения ГА1. Диагноз глутаровой ацидурии тип I должен быть обязательно исключен лабораторными методами у пациентов с предполагаемым синдромом «тряски младенца».

Клинический диагноз ГА1 может быть заподозрен у пациентов, имеющих в клинической картине макроцефалию, экстрапирамидные нарушения с дебютом в раннем детском возрасте и характерные нейрорадиологические изменения. В таблице представлены критерии, позволяющие предположить ГА1 (таблица 3).

Таблица 3. Клинико-диагностические критерии, позволяющие заподозрить глутаровую ацидурию тип 1\*.

Вероятность диагноза	Низкая	Умеренная	Высокая
Клинические критерии	-Макроцефалия; -Выступающие лобные бугры; -Нарушения вскармливания -Задержка двигательного развития	-Рейе-подобные эпизоды (острая метаболическая энцефалопатия) -энцефалитоподобные эпизоды, -гиперкинетическая форма детского церебрального паралича. -периодическая атаксия	-Острая энцефалопатия -прогрессирующие экстрапирамидные нарушения -орофациальные дискинезии
Семейный анамнез	Не отягощен	Синдром «внезапной смерти младенца» или смертельный исход от некупируемых судорог в семье	Наличие в семье больного с подтвержденным диагнозом ГА тип 1, наличие смертельного исхода в семье от острого симметричного некроза базальных ганглиев
Нейрорадиологические критерии	-атрофия/гипоплазия лобных отделов -задержка миелинизации -вентрикуломегалия -расширение субарахноидальных пространств	-Субдуральные скопления -атрофия/гипоплазия височных отделов -лейкоэнцефалопатия (подростки, взрослые) -изолированное поражение бледного шара	-Лобно-височная атрофия головного мозга, -изолированные симметричные некрозы базальных ганглиев (бледного шара и хвостатых ядер)

\*Hoffmann G.F., Athanassopoulos S., Burlina A.B., et al. 1996

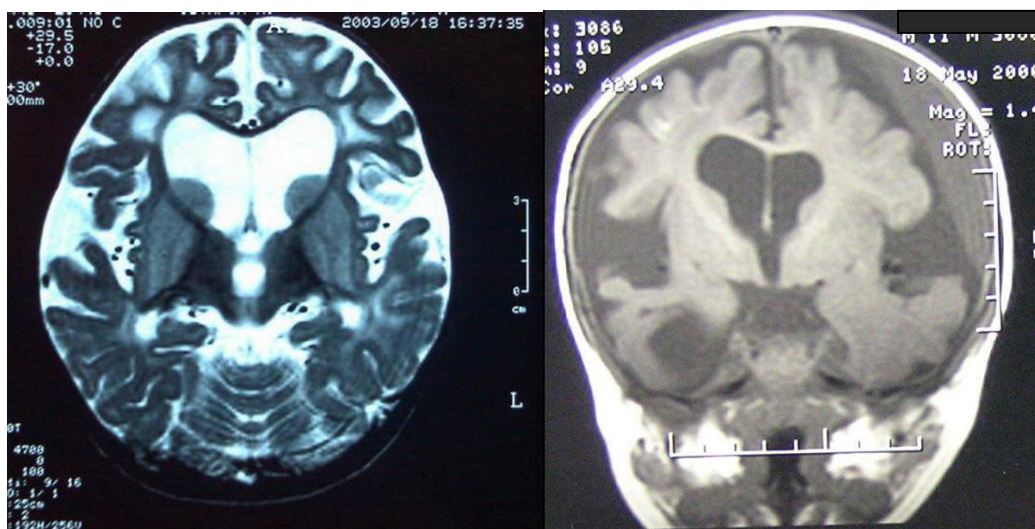
## ДИАГНОСТИКА

### *Нейрорадиологические методы*

Наиболее частыми нейрорадиологическими признаками при ГА 1 являются: лобно-теменная гипоплазия/атрофия, вентрикуломегалия, субдуральные гематомы, задержка миелинизации/демиелинизация и некроз базальных ганглиев. У пациентов эти изменения могут встречаться как изолированно, так и практически в любом сочетании. Наиболее характерной нейрорадиологической особенностью ГА 1 является симметричное расширение силвиевых щелей с формированием «эффекта надкушенного яблока» или «крыльев летучей мыши», которая встречается у 95%. У большинства не

леченых пациентов выявлено расширение субарахноидальных пространств даже на пресимптоматической стадии заболевания, которые не претерпевают никаких изменений при проведении контрольных МРТ головного мозга и сочетаются с нормальной толщиной коры головного мозга и нормально развитыми извилинами.

У большинства пациентов субдуральные гигромы/гематомы, часто располагаются билатерально, реже - имеют одностороннюю локализацию. Описывают образование битемпоральных арахноидальных или субэпендимарных кист, редко встречается их односторонняя локализация. Изменения белого вещества головного мозга встречаются у многих больных с ГА 1 и часто сочетаются с некрозом базальных ганглиев. Поражение белого вещества, как правило, симметричное, преимущественно в перивентрикулярных зонах в области передних и задних рогов боковых желудочков и в области семиовального центра, в некоторых случаях обнаруживают демиелинизацию субкортикальных U-волокон. Остается не ясным, являются ли данные области очагами демиелинизации или гипомиелинизации. У некоторых больных описано поражение мозолистого тела. Характерные нейрорадиологические изменения при ГА 1 приведены на рисунке 2 (А,В).



А

В

Рисунок 2. МРТ головного мозга пациентов с ГА1.  
А. Эффект «надкушенного яблока» или «крыльев летучей мыши»  
В. Субдуральные гематомы

### *Лабораторная диагностика*

Основными методами подтверждающей диагностики ГА 1 являются биохимические. В биологических жидкостях (моча и кровь) определяют концентрацию органических кислот и/или ацилкарнитинов (глутарилкарнитина). При данном заболевании повышаются концентрации глутаровой, 3-ОН-глутаровой кислот и глутарилкарнитина в десятки раз по сравнению с нормой. Органические кислоты определяют методом хроматомасс-спектрометрии, ацилкарнитины - методом тандемной масс-спектрометрии.

У некоторых больных с ГА 1 концентрация глутаровой кислоты в моче и крови может быть в пределах нормы, в таких случаях диагностически-значимым маркером является повышение концентрации 3-ОН-глутаровой кислоты, что позволяет установить диагноз ГА 1 .

ДНК диагностика и определение активности глутарил-КоА дегидрогеназы (в лейкоцитах и фибробластах кожи) необходимы как для верификации диагноза, так и для последующей пренатальной диагностики.

Для подтверждения диагноза ГА 1 у пациентов с клиническими симптомами заболевания специфическими диагностическими тестами следует считать: количественное определение глутаровой и 3-ОН глутаровой кислот в моче и крови, выявление мутаций в гене GCDH и/или снижение активности фермента GCDH (D).

В последние годы в связи с широким внедрением тандемной масс-спектрометрии (ТМС) во многих странах проведены пилотные исследования по неонатальному скринингу на ГА 1.С помощью ТМС определяют концентрации глутарилкарнитина (C5DC) в пятнах высушенной крови. Повышение уровня этого метаболита при ГА 1 происходит до появления клинических признаков заболевания. Многие исследователи считают, что включение ГА 1 в программы массового скрининга оправдано, так как раннее начало лечения позволяет значительно улучшить качество жизни больных.

Для массового скрининга новорожденных на ГА 1 определяют C5DC в пятнах высушенной крови методом tandemной масс-спектрометрии (В).

Для подтверждения диагноза ГА 1 у пациентов, выявленных при неонатальном скрининге новорожденных, специфическими диагностическими тестами следует считать: количественное определение глутаровой и 3-ОН глутаровой кислот в моче и крови, выявление мутаций в гене GCDH (D).

#### *Мониторирование уровня органических кислот*

Токсическое повреждение головного мозга вследствие высоких концентраций глутаровой и 3-ОН-глутаровой кислот делает необходимым проведение исследования содержания данных метаболитов в биологических средах. Снижение концентрации глутаровой и 3-ОН-глутаровой кислот в моче наблюдается у пациентов, находящихся на специфической низкобелковой диете, а также при терапии рибофлавином у больных с рибофлавиночувствительными формами.

Однако концентрации данных кислот в сыворотке крови и ЦСЖ на лечении не снижаются до нормы.

### **ПРИМЕРЫ ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА**

- Глутаровая ацидурия тип I
- Глутаровая ацидемия тип I
- Нарушения обмена лизина и гидроксизина
- Глютарикацидурия , гидроксизинемия, гиперлизинемия

### **ЛЕЧЕНИЕ**

Всем больным показана патогенетическая терапия, которая направлена на коррекцию метаболического дисбаланса и включает *специализированную диетотерапию*, назначение *L-карнитина и рибофлавина*.

У большинства не леченых пациентов с ГА 1 концентрация общего и свободного карнитина в плазме и сыворотке крови достаточно низкая. L-



карнитин связывает глутаровую кислоту и обеспечивает ее выведение из организма в виде глутарилкарнитина. Начальная доза L- карнитина 100 мг/кг/сутки, которая может быть снижена до 50 мг/кг/сутки у детей старше 6 лет. Всем больным с ГА 1 показана пожизненная терапия препаратом L-карнитин (С).

Крайне редко встречается рибофлавин-чувствительная форма ГА 1. У пациентов с данной формой заболевания при назначении рибофлавина в дозе 100-200 мг в сутки отмечается улучшение состояния в виде уменьшения степени выраженности неврологических нарушений. При улучшении клинического и метаболического статусов у больного ребенка при назначении рибофлавина необходимо продолжить его применение, при отсутствии таковых препарат должен быть отменен.

Лечение должны быть начато всем больным с выявленным достоверным повышением уровня глутаровой кислоты в моче до получения результатов ДНК диагностики ГА 1. Для лечения «энцефалитоподобного» криза в международные стандарты включены методы интенсивной терапии. Также проводится симптоматическая терапия с тщательным подбором лекарственных препаратов, направленных на коррекцию неврологических нарушений (D).

*Диетические рекомендации* подбираются пациентам индивидуально. Приведенные рекомендации по белку, принятые в разных странах, могут отличаться. Диетотерапия при заболевании направлена на снижение поступления лизина, триптофана и гидроксизина, которые являются основными предшественниками нейротоксических метаболитов - глутаровой и 3-ОН-глутаровой кислот. Данные аминокислоты содержатся в большом количестве в белках животного происхождения (рыбе, мясе, молочных продуктах и др.). В среднем содержание в них лизина составляет 6 - 9% и триптофана 0,6-2%. В растительных же продуктах (овощи, фрукты) содержание указанных аминокислот минимально.

С целью снижения образования токсических метаболитов при ГА 1 применяют два варианта лечебного питания: первый - диета с низким содержанием лизина и использованием специализированного продукта; второй - диета с низким содержанием общего белка. Первый вариант диеты является более предпочтительным, так как при нем специализированный продукт без лизина и триптофана компенсирует дефицит белка (таблица 4) (С).

Таблица 4. Специализированные продукты на основе аминокислот без метионина, треонина, валина, изолейцина\*

Наименование продукта	Белок (экв.) г	Жир, г	Углеводы, г	Энергетическая ценность, ккал	Возраст применения
«Нутриген 14 -trp,- lys»	14	23	50,4	472	от 0 до 1 года
«Нутриген 20 -trp,- lys»	20	18	50,8	445	старше 1 года
«Нутриген 40 --trp,- lys»	40	13	32,2	406	старше 1 года
«Нутриген 70 -trp,- lys»	70	0	5,8	303	старше 1 года
MTVI Anamix GA1	13,1	23	49,8	466	от 0 до 1 года
XLYS,TRY Глуаридон	79	-	4	332	старше 1 года

\*-продукты зарегистрированы на территории Российской Федерации

Применение второго варианта диеты повышает риск алиментарной недостаточности незаменимых аминокислот таких как триптофан, что может привести к развитию различных нарушений: повышенной возбудимости, нарушению сна, немотивированным колебаниям температуры, пеллагре (в результате снижения образования никотиновой кислоты), в связи с этим разработаны рекомендации минимальных допустимых потребностей

патогенетически значимых аминокислот в питании детей различного возраста (таблица 5).

Таблица 5. Ориентировочная потребность в лизине (Лиз) и триптофане (Трп) у больных глутаровой ацидурией тип 1 в зависимости от возраста\*

Возраст больных	Суточная потребность в аминокислотах мг/кг массы тела	
	Лизин	Триптофан
0 - 3 мес	80-100	10-20
3 - 6 мес	70-90	10-15
6 - 9 мес	60-80	10-12
9 - 12 мес	50-70	10-12
1 – 4 года	55-65	8-12
4 – 7 лет	45-55	7-11
7 – 11 лет	35-45	4-10
Девушки 11- 15 лет	30-40	4-6
Девушки 15- 18 лет	20-30	3-5
Юноши 11- 15 лет	30-40	4-6
Юноши 15- 18 лет	35-45	6-8

\*Phyllis B. Acosta Nutrition Management of Patient with Inherited Metabolic Disorders-Jones and Bartlett Publishers- 2010 p.476

Пациенты младенческого возраста могут находиться на грудном вскармливании. Грудное молоко в данном случае будет являться основным источником натурального белка в сочетании со специализированной смесью аминокислот, соответствующей возрасту ребенка. Количество лизина в грудном молоке известно и составляет 86 мг на 100 мл. Диетотерапия с низким

содержанием лизина и триптофана должна строго соблюдаться у пациентов до 6 лет.

Если после шестилетнего возраста у пациентов не возникают «энцефалитоподобные» кризы, возможно использование низкобелковой диеты без специализированного продукта, однако в этом случае необходим контроль за нутритивным статусом ребенка, чтобы вовремя предотвратить развитие белково-энергетической недостаточности и дефицитных состояний. Специализированная диета требует мониторинга за уровнем аминокислот и их метаболитов в плазме крови и моче, биохимических маркеров нутритивного статуса (общий белок, протеинограмма и др.), динамического наблюдения за физическим развитием и нутритивным статусом пациента, а также периодической коррекции лечебного рациона с расчетом его химического состава. При расчете низко-белковой диеты со сниженным содержанием лизина и триптофана необходимо помнить, что лизин и триптофан содержатся практически во всех продуктах.

Ниже представлены таблицы, в которых содержатся международные и российские рекомендации по суточным потребностям в белке, незаменимых аминокислотах, других пищевых веществах, и приведены данные по среднему содержанию лизина в некоторых натуральных продуктах (см. таблицы 6, 7,8).

Таблица 6. Рекомендуемые потребности в белке для здоровых детей различного возраста

Возраст	RDA США <sup>1</sup> (г/кг/сутки)	ВОЗ <sup>2</sup> (г/кг/сутки)	Евросоюз <sup>3</sup> (г/кг/сутки)	Россия <sup>4</sup>
0-6 мес	2,2	1,38	-	2,2 (г/кг/сутки)
6-12 мес	1,6	1,21	1,6	2,6-2,9 (г/кг/сутки)
1-2 года	-	-	-	36 г/сут*
2-3 года	-	-	-	42 г/сут
1-3 года	1,2	0,97	1,1	-
4-6 лет	1,1	0,84	1,0	54 г/сут
7-10 лет	1,0	0,8	1,0	63 г/сут
Мальчики 11-14 лет	1,0	0,79	1,0	75 г/сут
Мальчики 14-18 лет	0,9	0,69	0,9	87 г/сут

Девочки 11-14 лет	1,0	0,76	0,95	69 г/сут
Девочки 14-18 лет	0,8	0,64	0,85	76 г/сут

1- Recommended Dietary Allowances 10th edition. Washington. DC: National Academy Press, 1989.

2- World Health Organization (1985): Energy and protein requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation(1985). WHO Tech Rep Ser No 724, Geneva.

3-Reproduced from Reports of the Scientific Commit for food (thirty first series) 1993.

4- «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации) МР.2.3.1.2432-08 (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.)

Таблица 7. Международные рекомендации по суточной потребности в аминокислотах\*.

Аминокислоты мг/кг/день	Возраст детей					
	0-6 месяцев	7-12 месяцев	1-3 года	4-8 лет	9-13 лет	14-18 лет
Гистидин	36	32	21	16	17-15	15-14
Изолейцин	88	43	28	22	22-21	21-19
Лейцин	156	93	63	49	49-47	47-44
Лизин	107	89	58	46	46-43	43-40
Метионин + цистин	59	43	28	22	22-21	21-19
Фенилаланин+ тирозин	135	84	54	41	41-38	38-35
Треонин	73	49	32	24	24-22	22-21
Триптофан	28	13	8	6	6	6-5
Валин	87	58	37	28	28-27	27-24

\*World Health Organization (1985): Energy and protein requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation(1985). WHO Tech Rep Ser No 724, Geneva.

Таблица 8. Среднее содержание лизина в белках различных продуктов

Продукты	Содержание лизина (% от общего белка)	Лизин/белок (мг/г белка)
Рыба	9	90
Мясо и мясные продукты	8	80
Грудное молоко	8	80
Коровье молоко и молочные продукты	7	70
Яйца	6	60
Картофель	6	60
Соя и соевые продукты	6	60
Орехи	2-8,5	20-85
Фрукты	2-6,5	40-65
Овощи	4-6,5	20-65
Хлеб и зерновые продукты	2-4	20-40

*Основные принципы интенсивной инфузионной терапии в период развившегося «энцефалитоподобного» криза*

Несвоевременное начало лечения метаболического криза имеет серьезные последствия. Метаболическая декомпенсация может возникнуть во время инфекционных заболеваний, вакцинации, оперативных вмешательств. Тревожными симптомами в таких случаях могут быть: рвота, диарея, повышение температуры, нарастание или появление новых неврологических нарушений. Неотложная терапия должна начинаться немедленно и продолжаться весь период фебрильной лихорадки, после вакцинации, до и после хирургического вмешательства в возрасте до 6 лет (В).

«Энцефалитоподобные» кризы обычно развиваются в раннем возрасте, преимущественно до шести лет. Плановая патогенетическая терапия значительно снижает риск их возникновения, однако не предотвращает от их развития.

*Основными принципами лечения во время «энцефалитоподобных» состояний являются:*

- восстановление кatabолического статуса, путем назначения высокоэнергетической инфузионной терапии (глюкоза в сочетании с инсулином);
- ограничение образования органических кислот, путем снижения поступления пищевого белка. По возможности назначают безлизиновые смеси аминокислот;
- усиление детоксикационных механизмов организма и предотвращение вторичного истощения собственного пула карнитина, путем дополнительного введения L-карнитина;
- восстановление кислотно-основного равновесия организма.

Как показывает международный опыт начало интенсивной инфузионной терапии у больных с ГА1 не всегда своевременно, что может быть связано с низкой информированностью врачей о данной патологии, отсутствием

взаимодействия между лечебными учреждениями и не выполнением основных рекомендаций пациентами. Основные мероприятия, которые должны быть проведены после установления диагноза ГА1 суммированы в таблице 9.

Таблица 9. Диетотерапия и основная метаболическая терапия при глутаровой ацидурии тип 1\*.

Возраст больных детей					
	0-6 месяцев	7-12 месяцев	1-3 года	4-6 лет	Старше 6 лет
<b>Диетотерапия</b>					
Лизин из натурального белка мг/кг/сут	100	90	80-60	60-50	Избегать чрезмерного поступления белка. Употреблять продукты с низким содержанием лизина (Dewey et al 1996)
Триптофан мг/кг/сут	20	17	17-13	13	13
Белок натуральный (г/кг/сут)	1,4-1,3	1,5-1,3	1,4-1,3	1,3-1,1	1,3-1,1
Белок за счет СП* (г/кг/сут)	1,3-0,8	1,0-0,8	0,8	0,8	0,8
Белок (общий) (г/кг/сут)	2,7-2,1	2,5-2,1	2,2-2,1	2,1-1,9	2,1-1,9
Энергетическая ценность (ккал/кг/сут)	115-80	95-80	95-80	90-78	90-78
Микронутриенты (%)	≥100	≥100	≥100	≥100	>100
<b>Основная метаболическая терапия</b>					
Карнитин мг/кг/сут	100	100	100	50-100	30-50

\* Kölker S. et al. 2007

\*\* специализированный продукт на основе аминокислот без лизина и триптофана.

### *Тактика интенсивной инфузионной терапии*

Необходимо помнить, что острый «энцефалитоподобный» криз может развиваться при любом инфекционном заболевании, вакцинации или хирургических вмешательствах в основном в возрасте до шести лет. Специфичными истораживающими симптомами, свидетельствующими о развитии декомпенсации по основному заболеванию являются: повторные

рвоты, диарея, неврологические расстройства (мышечная гипотония/ригидность, повышенная возбудимость, мышечная дистония, угнетение сознания). В возрасте после 6 лет риск развития острых неврологических нарушений во время кризов снижается, что связано с повышением толерантности мозга к колебаниям кислотно-щелочного состояния и воздействию токсических метаболитов. Интенсивную терапию необходимо начинать незамедлительно во время заболеваний, протекающих с фебрильной лихорадкой, после вакцинации и хирургических вмешательств. Раннее начало интенсивного лечения позволяет предотвратить развитие тяжелых неврологических нарушений у большинства пациентов с глутаровой ацидурией 1 типа.

#### *Интенсивная инфузионная терапия в стационаре*

При появлении у больного повторных рвот, повышения температуры выше  $38,5^{\circ}\text{C}$ , неврологических расстройств показана срочная госпитализация в стационар с целью проведения интенсивной инфузионной терапии. Основные принципы интенсивной терапии в условиях стационара представлены в таблице 10.

Таблица 10. Основные принципы терапии в условиях стационара (Kölker S. et al. 2007)

А. Восстановление энергетической потребности				
Калории	Повышение энергетической потребности до 120% от возрастной нормы			
120% (расчет диеты на ккал/кг/день) <sup>1</sup>	0-6 месяце в	7-12 месяцев	1-3 года	4-6 лет
	98-128	96-109	98-109	96-98
Б. Внутривенная инфузионная терапия				
Глюкоза 20%	15-20 г/кг/день			
Жиры 20%	Начальная доза 1-2 г/кг/день, если возможно, повышение дозы до 2-3 г/кг/день			
Коррекция электролитных нарушений	Электролиты крови необходимо поддерживать на верхней границе нормальных значений			



Инсулино терапия	При транзиторной гипергликемии выше 150 мг/дл и/или глюкозурии подключают инсулин - стартовая доза 0,05 МЕ инсулина/кг/час (контролировать уровень калия в крови)
L-карнитин	100-200 мг/кг/день
Рибофлавин	150 мг/день
<b>С. Потребность в белке</b>	
Натуральный белок	Полное исключение белка максимально на 24-48 часов, в дальнейшем с постепенным введением в течение 3-4 дней. Если ребенок находится на низко-белковой диете без приема аминокислотных смесей, осуществляют постепенное введение белка в течение 1-2 дней.
Аминокислотные смеси (без лизина)	Аминокислотные смеси назначают per os или через назогастральный зонд в дозе 0,8-1,3 г/кг/день
<b>Д. Фармакотерапия</b>	
Жаропонижающие средства	При повышении температуры выше 38,5С – ибупрофен в дозе 10-15 мг/кг/день <sup>2</sup>
Антибактериальная терапия	Назначают в зависимости от предполагаемого патогенного агента в возрастных дозах
Противорвотные средства	Церукал в дозе 0,1 мг/кг (не более 3 введений в сутки)
Дегидротационная терапия	Если диурез менее, чем 3-4 мл/кг/день, назначают фуросемид в дозе 0,5-1,0 мг/кг (не более чем, 3-4 инъекции в день) (следить за электролитными нарушениями в крови)
Бикарбонат натрия	При выраженном ацидозе
Антиэпилептическая терапия	При судорогах назначают фенобарбитал или фенитоин в возрастных дозах
<b>Е. Контроль жизненно-важных функций и лабораторных показателей</b>	
Жизненно-важные функции	Частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений, контроль артериального давления, температуры, диуреза. При угнетении сознания - оценка уровня сознания по шкале Глазго.
Кровь	Глюкоза крови, показатели кислотно-основного равновесия, кальций, фосфор, общий анализ крови, креатинин, мочевины, С реактивный белок, аминокислоты крови, карнитиновый статус, креатинфосфокиназа, липаза/амилаза, магний.
Моча	Кетоновые тела, рН мочи, органические кислоты

<sup>1</sup> - во время «энцефалитоподобных» кризов необходимо увеличивать поступление энергии до 120% от нормальной энергетической потребности в сутки, с целью предупреждения развития неврологических нарушений, во время острых состояний энергетическая потребность возрастает на 30-40% от физиологической нормы;

<sup>2</sup> - у больных с ГА1 при лихорадке опасно применение парацетамола, в связи с дополнительным истощением запаса глутатиона в организме, являющегося естественным антиоксидантом.

### *Коррекция неврологических нарушений*

Неврологические нарушения, как правило, возникают у не леченых

пациентов. Частыми неврологическими нарушениями являются:

- экстрапирамидные нарушения (более чем в 95% случаев, развиваются после перенесенного острого токсико-метаболического криза);
- эпилептические приступы (4-40%);
- субдуральные кровоизлияния (10-30%);
- высокая вероятность развития двусторонних арахноидальных кист.

Все пациенты с ГА1 должны наблюдаться неврологами для оценки тяжести неврологических нарушений.

#### *Фармакотерапия экстрапирамидных нарушений*

Препаратами первой очереди для коррекции мышечной дистонии является баклофен и препараты из группы бензодиазепинов (диазепам, клоназепам), направленные на коррекцию генерализованных и фокальных дистоний. Доза препаратов подбираются индивидуально согласно общепринятым стандартам терапии неврологических нарушений. Интратекальное применение баклофена может быть использовано при выраженных дистониях и спастичности.

Препаратом второй очереди при выраженном дистоническом синдроме считается препарат Тригексифенидил, который назначается детям в возрасте старше 5 лет. Применение антихолинергических препаратов следует ограничивать в связи с риском появления или усугубления когнитивных и психических нарушений.

Альтернативным методом лечения тяжелых фокальных дистоний и спастичности является Ботулотоксин А, однако, при его длительном применении возможно формирование тяжелой аутоиммунной реакции.

У ряда больных при назначении препарата амантадин отмечается уменьшение выраженности гиперкинетических расстройств (D).

#### *Терапия эпилептических приступов*

У небольшого числа пациентов, после перенесенных «энцефалитоподобных» кризов развиваются эпилептические приступы. Однако в ряде случаев за эпилептические приступы врачи ошибочно принимают грубые гиперкинезы. Часто эпилептические приступы возникают во время «энцефалитоподобных» кризов и не продолжаются в дальнейшем. При развитии судорог у больных с ГА1 назначают антиэпилептические препараты согласно стандартному международному протоколу по лечению эпилепсии, за исключением назначения препаратов из группы вальпроевой кислоты. Препараты солей вальпроевой кислоты не рекомендуется назначать, так как они выводятся из организма в виде вальпроилкарнитина, что истощает резерв свободного карнитина и угнетает работу дыхательной цепи митохондрий.

Препаратами выбора для лечения судорог являются: фенobarбитал, фенитоин, карбамазепин, топирамат и ламотриджин.

*Терапия субдуральных гидром и арахноидальных кист.*

Решение о целесообразности проведения нейрохирургического вмешательства (вентрикулоперитонеальное шунтирование и эвакуация субдуральных скоплений в мозге при прогрессирующей макроцефалии) принимается в каждом конкретном случае консилиумом врачей специалистов. Нейрохирургическая терапия арахноидальных кист и субдуральных гематом у пациентов с ГА1 должна проводиться крайне осторожно под наблюдением детского нейрохирурга (D).

*Интенсивная терапия на дому (D).*

При наличии у больного с глутаровой ацидурией тип I фебрильной лихорадки ниже  $38,5^{\circ}\text{C}$  и отсутствии таких симптомов как, рвота, отказ от еды и различных неврологических нарушений показано продолжение основной метаболической терапии и максимальное ограничение поступления натурального белка с пищей на срок до 12 часов. В данный период необходим осмотр врача каждые 2 часа с оценкой уровня сознания, неврологического

статуса и контроля температуры. При стабильном состоянии пациента на протяжении всего наблюдаемого периода продолжают плановую метаболическую терапию и постепенно вводят натуральный белок до разрешенной нормы в течение 24-48 часов (таблица 11).

Таблица 11. Основные принципы терапии на дому ( Kölker S. et al. 2007)

А. Углеводы		Мальтодекстрин	
Возраст	%	Ккал/100мл	Объем жидкости (мл) в день через рот
0-1	10	40	Мин. 150 мл/кг
1-2	15	60	120 мл/кг
2-6	20	80	1200-1500
Старше 6	Интенсивная терапия продолжается в том же объеме, что и в возрасте 0-6 лет, возможна индивидуальная адаптация объема и дозы.		
В. Белок			
Белок натуральных продуктов		Полная отмена белка от 24 до 48 часов, далее с постепенным повышением до необходимого количества белка в сутки	
Специализированные смеси аминокислот		Специализированные смеси аминокислот назначают согласно разработанным стандартам лечения заболевания (таблица 2)	
С. Фармакотерапия			
L-Карнитин		Повышение дозы L карнитина в два раза: 200 мг/мг/сутки через рот	
Жаропонижающие средства		При повышении температуры тела свыше 38,5 <sup>0</sup> С показано назначение жаропонижающих средств, в том числе, ибупрофен, в дозе 10-15 мг/кг/сутки, максимальное назначение препарата до 3-4 раз в сутки и не более чем 60 мг/сутки.	

## ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Дети с глутаровой ацидурией тип I часто попадают в отделение патологии детей раннего возраста, неврологическое, инфекционное отделения или реанимацию в состоянии энцефалоподобного криза (первичного или повторного). Продолжительность госпитализации зависит от скорости верификации диагноза, коррекции метаболических нарушений путем проведения интенсивной терапии и начала патогенетической диетотерапии, а также от сроков появления положительной динамики со стороны центральной нервной системы и других органов, скорости восстановления биохимических показателей и в среднем составляет 21 день.

После выписки из стационара ребенок должен находиться на этапе амбулаторно-поликлинического наблюдения у педиатра, невропатолога, генетика, больные с симптоматической эпилепсией нуждаются в наблюдении эпилептолога. Консультации других специалистов (офтальмолог, ортопед, врач ЛФК и др.) назначаются по показаниям.

Ежемесячно необходимо проводить коррекцию лечебного питания и симптоматической терапии. У пациентов, соблюдающих специфическую диетотерапию с целью профилактики недостаточности питания необходимо определять концентрацию аминокислот в крови, в том числе и триптофана (D).

Всем больным показано определение уровня свободного карнитина и ацилкарнитинов в плазме крови или в пятне высушенной крови методом тандемной масс-спектрометрии (ТМС) для выявления вторичной карнитиновой недостаточности. Необходимо отметить, что уровень ацилкарнитинов может повышаться при назначении L-карнитина (D).

Показано проведение нейрорадиологического исследования головного мозга (МРТ/КТ) при установлении диагноза, а также после перенесенного «энцефалитоподобного» криза.

Всем больным необходим регулярный контроль общего анализа крови, биохимического анализа крови с исследованием уровня альбумина, кальция, фосфора, печеночных трансаминаз (таблица 12) (D).

Таблица 12. Биохимический и инструментальный мониторинг (Kölker S. et al. 2007).

Биохимические параметры	Обоснование назначений	Частота исследований (возраст)		
		0-12 месяцев	1-6 лет	Старше 6 лет
Аминокислоты (плазма крови)	Оценка общего аминокислотного статуса	Каждые 1-2 месяца	Каждые 3 месяца	Каждые 6-12 месяцев

Уровень триптофана	Предотвращение резкого снижения триптофана в крови	Назначают пациентам, находящимся на диете смесями аминокислот, лишенных триптофана и лизина при возникновении проблем с питанием.		
Уровень карнитина (в плазме или сыворотке крови)	Профилактика вторичного истощения карнитинового пула, контроль осложнений	Каждые 1-2 месяца	Каждые 3 месяца	Каждые 6-12 месяцев
Общий анализ крови + гемосиндром	Плановый контроль	Каждые 6 месяцев	Каждые 6 месяцев	Каждые 6-12 месяцев
Альбумин крови	Предотвращение резкого снижения белка	Назначают пациентам, имеющим проблемы с питанием		
Кальций и фосфор крови	Профилактика остеопороза, тубулопатии	Каждые 3 месяца	Каждые 6 месяцев	Каждые 12 месяцев
Аспаратаминотрансфераза Аланинаминотрансфераза Гамма-глутамилтранспептидаза	Плановый контроль, профилактика метаболической декомпенсации	Каждые 3 месяца	Каждые 6 месяцев	Каждые 12 месяцев
Нейрорадиологическое исследование головного мозга (МРТ/КТ)	Контроль структурных изменений головного мозга	При установлении диагноза, а также после перенесенного «энцефалитоподобного» криза		

Ежегодно дети должны проходить углубленную диспансеризацию в условиях дневного стационара (длительность госпитализации не менее 10 суток), где также осуществляются необходимые реабилитационные мероприятия.

Родители должны быть обучены правилам организации терапии в межприступный период и в период угрозы метаболического криза. У родителей ребенка и при ребенке всегда должна быть памятка с указанием неотложных мероприятий в период начинающегося метаболического криза (таблица 13).

Таблица 13. Мероприятия, направленные на предотвращение развития повторных «энцефалитоподобных» кризов (D)

Мероприятия	Содержание мероприятия и методы их реализации
Образование и обучение родителей	Родители должны быть осведомлены о клиническом течении заболевания и его осложнениях. Они должны быть четко информированы о тактике терапии во время развивающегося «энцефалитоподобного» криза.
Лечебно-просветительская работа	Необходимо обеспечить в обязательном порядке индивидуальным протоколом основной метаболической и интенсивной инфузионной терапии родителей, врачей детской поликлиники по месту жительства пациента. Родители должны быть обеспечены литературой по клинической картине и лечению ГА1. В лечебном протоколе должен быть указан номер телефона лечащего врача, с которым можно связаться в любое необходимое для пациента время.
Экстренная медицинская помощь на дому	Родители должны иметь все необходимые лекарственные средства для начала интенсивной терапии на дому.
Обеспечение преемственности в лечении (детская поликлиника, районные больницы, метаболический центр)	Врачи детских поликлиник/районных больниц по месту жительства пациента, должны быть поставлены в известность о пациентах с ГА1, и инструктированы по тактике лечения. Индивидуальный протокол по лечению пациента должен быть отослан в поликлинику/стационар по месту жительства больного незамедлительно после установления диагноза. Интенсивное лечение должно быть начато до перевода больного в специализированный метаболический центр, хорошо владеющий лечением данной патологии.
Медицинская помощь в выходные, праздничные дни и отпускной период	При выезде ребенка на отдых (в регионы вдали от дома), необходимо отправить по месту пребывания больного ребенка протокол индивидуального лечения, номер телефона лечащего врача.
Медицинская помощь во время инфекционных заболеваний	При возникновении инфекционных заболеваний и повышении температуры тела до 38,5 <sup>0</sup> С родители пациента как можно скорее, должны поставить в известность о случившемся лечащего врача.
Медицинская помощи при плановых хирургических вмешательствах	При плановом хирургическом вмешательстве врачи хирурги, анестезиологи должны быть информированы о клиническом течении заболевания, лечащий врач должен отправить в хирургический стационар протокол послеоперационного ведения пациента. Основными рекомендациями являются: избегать голодания, назначение растворов глюкозы и двойной дозы карнитина

## ПРОФИЛАКТИКА

Профилактические меры включают медико-генетическое консультирование и пренатальную диагностику, которая проводится с помощью

молекулярно-генетического исследования биоптата хориона с выявлением мутации соответствующего гена.

Неонатальный скрининг в Российской Федерации не проводится.

### **ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ**

Если диетотерапия и применение L-карнитина начато в период новорожденности до развития клинической симптоматики, то у большинства пациентов заболевание протекает бессимптомно. При нарушении рекомендаций по неотложному лечению метаболических кризов заболевание имеет неблагоприятный прогноз с развитием структурных изменений головного мозга и прогрессирующей неврологической симптоматики.



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

3-ОН-глутаровая кислота	3-гидроксиглутаровая кислота
GA	глутаровая кислота
GCDH	фермент глутарил-КоА дегидрогеназа
T1W	T1 взвешенное изображение
T2W	T2 взвешенное изображение
ГА1	глутаровая ацидурия тип 1
КТ головного мозга-	рентгеновская компьютерная томография головного мозга
MPT	MPT головного мозга
TMC	тандемная масс спектрометрия
ЦСЖ	церебро-спинальная жидкость
Good clinical practice (GSP)	Надлежащая клиническая практика
Good practice points (GPPs)-	индикаторы доброкачественной практики

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aicardi Jean. Diseases of the Nervous System in Childhood. 2-nd Edition. — 1998. — 897 p.
2. Bahr O., Mader I., Zschocke J., Dichgans J., Schulz J.B. Adult onset glutaric aciduria type I presenting with a leukoencephalopathy. //Neurology. — 2002. —V. 59. — P.1802-1804.
3. Baric I., Wagner P., 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. Inher. Metab. Dis. — 1999. —V. 22. — P. 867-882
4. 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. —V. 59. — P. 1006-1011.
5. 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. — V.137. —P. 681-686.
6. Brandt N.J. Symptoms and Signs in Organic Acidurias. //J. Inher. Metab. Dis. — 1984. —V. 7. — P.23-27.
7. Brismar J., and Ozand P.T. CT and MR of the brain in glutaric acidemia type I: a review of 59 published cases and a report of 5 new patients. // AJNR Am. J. Neuroradiol. —1995. — V.16. — P.675-683.
8. Busquets C., Merinero B., Christensen E., Gelpi J.L., et al Glutaryl-CoA Dehydrogenase Deficiency in Spain: Evidence of Two Groups of Patients, Genetically, and Biochemically Distinct. // Pediatr. Res. — 2000. — V.48. — P. 315-322.

9. Caffey J. The whiplash shaken infant syndrome: manual shaking by the extremities with whiplash-induced intracranial and intraocular bleedings, linked with residual permanent brain damage and mental retardation. //Pediatrics. — 1974. — V.54. — P. 396-403.
10. Chalmers R.A., Bain M.D., Zschocke J. Riboflavin-responsive glutaryl CoA dehydrogenase deficiency. //Mol. Genet. Metab. —2006. — V.88. — P.29-37.
11. Chow C.W., Haan E.A., Goodman S.I., Anderson R.M., Evans W.A., Kleinschmidt-DeMasters B.S., Wise G., McGill J.J., Danks D.M. Neuropathology in glutaric acidemia type 1. // Acta. Neuropathol. — 1988. — V.76. — P.590-594.
12. Corral I., Martinez C.J.C., Martinez-Pardo M., Gimeno A. Glutaric aciduria type 1: diagnosis in adulthood and phenotypic variability. //Neurologia. —2001. —V.16. — P.377-380.
13. Desai N.K., Runge V.M., Crisp D.E. Magnetic resonance imaging of the brain in glutaric acidemia type I: a review of the literature and a report of four new cases with attention to the basal ganglia and imaging technique. //Invest. Radiol. — 2003. —V.38. — P.489-496.
14. Dunger D.B., Snodgrass G.J.A.I. Glutaric Aciduria Type I Presenting with Hypoglycaemia. //J. Inher. Metab. Dis. — 1984. —V. 7. — P.122-124.
15. Forstner R., Hoffman G.F., Gassner I., Heideman P., DeKlerk J.B.C., Lawrenz-Wolf B., Doringe E., Weib-Wichert P., Troger J., Colombo J.P., Plochl E. Glutaric aciduria type 1: ultrasonographic demonstrations of early signs. //Pediatr. Radiol. — 1999. —V.29. —P.138-143.
16. Funk C.B., Prasad A.N., Frosk P., Sauer S., Kolker S., Greenberg C.R., Del Bigio M.R. Neuropathological, biochemical and molecular findings in a glutaric acidemia type 1 cohort. //Brain. — 2005. —V.128. — P.711-722.
17. Gilles L., Raymond D. Adams., Edwin H. Kolodny. Neurology of Hereditary Metabolic Diseases of Children, 2nd ed, New York. — 1996. —379p.

18. Goodman S.I. Prenatal diagnosis of glutaric acidemias. // *Prenat. Diagn.* — 2001. — V. 21. — P. 1167-1168.
19. Goodman S.I., Frerman F.E. Organic Acidemia Due to Defects in Lysine Oxidation: 2-ketoadipic Acidemia and Glutaric Acidemia. // *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. eighth ed., McGraw-Hill, New York. — 2001. — P. 2195–2204
20. Goodman S.I., Stein D.E., Schlesinger S., et al Glutaryl-CoA Dehydrogenase Mutations in Glutaric Acidemia (Type I): Review and Report of Thirty Novel Mutations. // *Hum Mutat.* — 1998. — V.12. — P. 141-144.
21. Greenberg C.R., Prasad A.N., Dilling L.A., et al Outcome of the First 3-Years of a DNA-Based Neonatal Screening Program for Glutaric Acidemia Type 1 in Manitoba and Northwestern Ontario, Canada. // *Mol. Genet. Metab.* — 2002. — V.75. — P.70-78.
22. Hartley L.M., Khwaja O.S., Verity C.M. Glutaric Aciduria Type 1 and Nonaccidental Head Injury. // *Pediatr.* 2001. — V.107. — P.174-176.
23. Heidenrieck R., Natowicz M., Hainline B.E., et al Acute extrapyramidal syndrome in methylmalonic acidemia: "Metabolic stroke" involving the globus pallidus. // *J. Pediatr.* — 1988. — V.113. — P.1022.
24. Hoffmann G.F., Athanassopoulos S., Burlina A.B., et al. Clinical Course, Early Diagnosis, Treatment, and Prevention of Disease in Glutaryl-CoA Dehydrogenase Deficiency. // *Neuropediatr.* — 1996. — V. 27. — P. 115-123.
25. Hoffmann G.F., Bohles H.J., Burlina A., et al Early signs and course of disease of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. // *J. Inher. Metab. Dis.* — 1995. — V.18. — P.173-176.
26. Hoffmann G.F., Gibson K.M., Nyhan W.L., et al Neurological manifestations of organic acid disorders. // *Eur. J. Pediatr.* — 1994. — V.153. — P.94-100.

27. Hoffmann G.F., Zschocke J. Glutaric aciduria type I: From clinical, biochemical and molecular diversity to successful therapy. //J. Inher. Metab. Dis. —1999. —V. 22. —P. 381-391.
28. Iafolla A.K., Kahler S.G. Megalencephaly in the neonatal period as the initial manifestation of glutaric aciduria type I. //J. Pediatr. —1989. — V.114. — P.1004-1006.
29. Kafil-Hussain N.A., Monavari A., Bowell R., et al. Ocular Findings in Glutaric Aciduria Type 1. //J. Ped. Opth & Strabismus. — 2000. —V.3. — P. 289-293.
30. Kimura S., Hara M., Nezu A., et al. Two cases of glutaric aciduria type I: clinical and neuropathological findings. //J. Neurol. Sci. — 1994. —V.123. —P.38-43.
31. Knapp J.F., Soden S.E., Dasouki M.J., Walsh I.R. A 9-month-old baby with subdural hematomas, retinal hemorrhages, and developmental delay. //Pediatr. Emerg. Care. —2002.—V.18. — P. 44-47.
32. Kolker S., Ahlemeyer A., Krieglstein J., Hoffmann G.F. 3-Hydroxyglutaric and glutaric acids are neurotoxic through NMDA receptors in vitro. //J. Inher. Metab. Dis. —1999. —V.22. —P.259-262.
33. Phyllis B. Acosta Nutrition Management of Patient with Inherited Metabolic Disorders-Jones and Bartlett Publishers- 2010 p.476.
34. S. Kolker, E. Christensen, J. V. Leonard, C. R. Greenberg, A. B. Burlina et al. Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I) J. Inher. Metab. Dis. - 2007-30:5–22.
35. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Бушуева Т.В., Маслова О.И., Кузенкова Л.М., Журкова Н.В., Звонкова Н.Г. и др. Диетотерапия при наследственных болезнях аминокислотного обмена Методическое письмо. Москва. 2013. 97 с.

36. МР 2.3.1.2432-08 "Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации" (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.).