ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Д.А. ЧУДАКОВА, К.В. САВОСТЬЯНОВ,
Т.В. БУШУЕВА, А.А. ПУШКОВ

ГЛУТАРОВАЯ АЦИДУРИЯ/АЦИДЕМИЯ, ТИП I: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Москва 2025

Федеральное государственное автономное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»
Минздрава России

Д.А. Чудакова, К.В. Савостьянов,
Т.В. Бушуева, А.А. Пушков

ГЛУТАРОВАЯ АЦИДУРИЯ/АЦИДЕМИЯ, ТИП I: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ

Учебное пособие

Москва 2025

УДК: 616-056.7-053.3: 612.015.1
ББК: 53.24
Г 55

Рецензенты:

А.Ю. Асанов — академик РАЕН, д.м.н., профессор кафедры медицинской генетики Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Н.С. Демикова — д.м.н., главный внештатный специалист по медицинской генетике Департамента здравоохранения города Москвы, заведующая кафедрой медицинской генетики ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Г 55 **Глутаровая ацидурия/ацидемия, тип I: этиология, патогенез, диагностика и терапия:** учебно-методическое пособие / Д.А. Чудакова [и др.]; Череповец: ИП Мочалов С.В., — 60 с.

ISBN 978-5-6054386-1-8

Учебное пособие дает обучающимся актуальные представления о молекулярно-генетических, биохимических и клинических особенностях этиологии и патогенеза глутаровой ацидурии/ацидемии, тип I, знакомит с современными высокотехнологичными подходами к ее диагностике и лечению. Пособие составлено на основе анализа данных, представленных в отечественной и зарубежной литературе, в том числе клинических рекомендаций.

Пособие предназначено в первую очередь для ординаторов, обучающихся по программам 31.08.19 «Педиатрия», 31.08.30 «Генетика», 31.08.42 «Неврология», а также студентов медицинских вузов и колледжей, аспирантов, врачей — педиатров, генетиков, терапевтов, диетологов, неврологов, врачей клинической лабораторной диагностики. Данное учебное пособие рекомендовано Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебного пособия для использования в учреждениях, реализующих основные профессиональные программы высшего образования и подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальностям 31.08.19 «Педиатрия», 31.08.30 «Генетика» и 31.08.42 «Неврология» (протокол №89 от 17 апреля 2025 г.).

УДК: 616-056.7-053.3: 612.015.1
ББК: 53.24

© Коллектив авторов, 2025
© ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 2025

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ

Д.А. Чудакова, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории медицинской геномики медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

К.В. Савостьянов, д.б.н., начальник медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Т.В. Бушуева, д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; профессор кафедры наследственных болезней обмена веществ Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

А.А. Пушков, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской геномики медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений 5
Словарь терминов и определений. 6

ВВЕДЕНИЕ. 7

РАЗДЕЛ 1
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЛУТАРОВОЙ АЦИДЕМИИ, ТИП I 10
1.1. Этиология 11
1.2. Эпидемиология 15
1.3. Клинические проявления 16
Список литературы 18
Учебный модуль к разделу 1 20

РАЗДЕЛ 2
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ГЛУТАРОВОЙ АЦИДЕМИИ, ТИП I 24
Список литературы 27
Учебный модуль к разделу 2 28

РАЗДЕЛ 3
ДИАГНОСТИКА ГЛУТАРОВОЙ АЦИДЕМИИ, ТИП I 32
3.1. Клиническая диагностика 33
3.2. Лабораторная (биохимическая) диагностика 36
3.3. Инструментальная диагностика 38
3.4. Молекулярно-генетическая диагностика 38
Список литературы 41
Учебный модуль к разделу 3 43

РАЗДЕЛ 4
ТЕРАПИЯ ГЛУТАРОВОЙ АЦИДЕМИИ, ТИП I 48
4.1. Диетотерапия 49
4.2. Медикаментозное лечение 50
4.3. Терапия метаболического криза 51
4.4. Хирургическое лечение. 51
Список литературы 52
Учебный модуль к разделу 4 53

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 57

ОТВЕТЫ К ЗАДАНИЯМ УЧЕБНЫХ МОДУЛЕЙ 58

Дополнительные ресурсы в информационной сети Интернет . . 59

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГА1 — глутаровая ацидемия/ацидурия тип 1

ГАМК — гамма-аминомасляная кислота

ГХ-МС — газовая хроматография-масс-спектрометрия

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

КоА — коэнзим А

КТ — компьютерная томография

МРТ — магнитно-резонансная томография

C5DC (англ. glutarylcarnitine) — глутарилкарнитин

ФАД — флавинадениндинуклеотид

ФАДН2 — восстановленная форма флавинадениндинуклеотида

3-ОН-глутаровая кислота — 3-гидроксиглутаровая кислота

αDN — N-концевой альфа-спиральный домен субъединицы глутарил-КоА дегидрогеназы

βD — средний домен субъединицы глутарил-КоА дегидрогеназы, образованный двумя расположенными друг над другом бета-листами

αDC — С-концевой альфа-спиральный домен субъединицы глутарил-КоА дегидрогеназы

CAT (англ. carnitine acyltransferase) — фермент карнитин ацилтрансфераза

GCDH (англ. enzymeglutaryl-CoA dehydrogenase) — фермент глутарил-КоА-дегидрогеназа

MCAT (англ. medium-chain acyl-CoA dehydrogenase) — дегидрогеназа среднецепочечных ацил-КоА

OMIM (англ. Online Mendelian Inheritancein Man) — электронная база данных «Менделевское наследование у человека»

ORC1 (англ. ornithine carrier 1) — транспортер орнитина в митохондриях 1

CPTII (carnitine palmitoyltransferase II) — карнитин-пальмитоилтрансфераза II

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ И ОПРЕДЕЛЕНИЙ

ДНК-диагностика — методический подход, позволяющий диагностировать заболевание на основе анализа нуклеотидной последовательности ДНК

Нуклеотидный вариант последовательности ДНК — любой вариант отличающийся от референсной («эталонной») последовательности. Референсные последовательности ДНК размещены в информационной сети Интернет на ресурсах https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Info/Index или https://genome.ucsc.edu/

Синдромом «тряски младенца», синдром «детского сотрясения» (англ. Shaken baby syndrome) — органическое нарушение, представляющее собой комплекс серьезных предотвратимых повреждений головного мозга, возникающих из-за грубой тряски ребенка. Данный синдром часто встречается у детей до 5 лет, наибольшему риску развития синдрома подвержены дети до года

Энцефалитоподобный криз, метаболический криз — угрожающее жизни критическое состояние пациента, причиной развития которого послужили неблагоприятные факторы, вызвавшие усиление процессов клеточного катаболизма с накоплением токсичных метаболитов. Метаболический криз проявляется угнетением сознания вплоть до сопора и комы как следствие отека ткани головного мозга

HGNC ID (англ. Hugo Gene Nomenclature Committee Identifier) — уникальный идентификатор гена человека, утвержденный Комитетом номенклатуры Международной ассоциации по изучению генома человека

ВВЕДЕНИЕ

Современные подходы к диагностике и терапии наследственных заболеваний обмена веществ, а также представления о молекулярных механизмах развития таких заболеваний постоянно дополняются и обновляются. Особенно важным в свете вышесказанного становится ознакомление обучающихся не только с «классическими» представлениями о той или иной нозологии или группе нозологий, но и с самыми недавними достижениями в соответствующих областях биомедицины, что в свою очередь диктует необходимость разработки новых учебных пособий. Так, актуализация знаний, т.е. ознакомление обучающихся с последними достижениями науки, а также инновационными разработками в изучаемой области, становится необходимым элементом образовательной практики.

Глутаровая ацидурия/ацидемия, тип I (ГА1; OMIM#231670) — жизнеугрожающее хроническое прогрессирующее редкое заболевание обмена веществ, вызванное врожденной недостаточностью фермента глутарил-КоА-дегидрогеназы (Glutaryl-CoA dehydrogenase, GCDH) и наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. Биаллельные патогенные нуклеотидные варианты в гене *GCDH*, кодирующем фермент GCDH, являются первопричиной развития данного заболевания. В результате ферментной недостаточности GCDH у пациентов с ГА1 происходит нарушение метаболизма лизина, гидроксилизина и триптофана и избыточное накопление глутаровой и 3-гидрокси-глутаровой (3-ОН-глутаровой) кислот, а также глутарилкарнитина в тканях и биологических жидкостях. Оказываемое данными метаболитами нейротоксическое воздействие приводит к преимущественному повреждению стриарной системы головного мозга, а также снижению уровня гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в коре головного мозга и цереброспинальной жидкости, результатом чего становится широкий спектр клинических проявлений и симптомов, таких как двигательные и когнитивные расстройства, судороги, развитие энцефалитоподобных кризов и других неврологических нарушений; в тяжелых случаях могут развиваться осложнения, представляющие угрозу для жизни, в то время как при раннем выявлении и начале лечения большинство детей с ГА1 остаются бессимптомными.

Биохимические и молекулярно-генетические изменения, характерные для ГА1, выявляемые в Российской Федерации с января 2023 года

на этапе неонатального скрининга, а также характерные клинические особенности детей, родившихся ранее, подтвержденные последующей лабораторной диагностикой, являются основанием для постановки соответствующего диагноза.

Терапевтические подходы к ГА1 направлены на коррекцию метаболических нарушений и включают следующие основные методы: консервативные (патогенетическая диетотерапия, левокарнитин); хирургические (лечение внутричерепных кровоизлияний и костных деформаций); реабилитационные; симптоматические, направленные на коррекцию неврологических нарушений, и методы интенсивной терапии в случае энцефалитоподобного криза.

Учебное пособие «Глутаровая ацидурия/ацидемия, тип I: этиология, патогенез, диагностика и терапия», составленное на основе анализа данных, представленных в отечественной и зарубежной литературе, подробно освещает и обобщает все вышесказанное, дает обучающимся актуальные представления о молекулярно-генетических, биохимических и клинических особенностях этиологии и патогенеза ГА1, знакомит с современными высокотехнологичными подходами к ее диагностике и лечению. Учебное пособие предназначено в первую очередь для ординаторов, обучающихся по программам 31.08.19 «Педиатрия», 31.08.30 «Генетика», 31.08.42 «Неврология», а также может оказаться полезно для студентов учреждений высшего медицинского образования и медицинских колледжей, аспирантов, врачей — педиатров, неонатологов, диетологов, генетиков и специалистов в области клинической лабораторной диагностики.

Цель настоящего пособия — формирование и актуализация знаний и компетенций обучающихся в области диагностической и лечебной деятельности врачей — генетиков/лабораторных генетиков, биохимиков, специалистов по клинической лабораторной диагностике, педиатров, неврологов и нутрициологов, необходимых при постановке диагноза ГА1 и в ходе дальнейшей лечебно-реабилитационной деятельности. Данное учебное пособие может быть использовано также при обучении студентов медицинских вузов/колледжей и аспирантов, проходящих обучение по указанным выше специальностям.

Задачами данного пособия являются ознакомление обучающихся и актуализация их знаний:

1) по клинической характеристике и классификации ГА1;
2) этиологии и патогенезу ГА1;
3) молекулярно-генетическим причинам ГА1 и их популяционным особенностям;
4) современным подходам к диагностике ГА1;
5) современным подходам к терапии ГА1.

Изучение данного пособия формирует следующие компетенции: знание клинических, биохимических и молекулярно-генетических аспектов этиологии и патогенеза ГА1, алгоритмов ее диагностики и основных терапевтических подходов. Возможна очная или заочная форма обучения.

Для наиболее эффективного усвоения информации, представленной в данном пособии, обучающиеся должны обладать базовыми знаниями в рамках программ высшего образования («Биохимия», «Генетика», «Лечебное дело», «Педиатрия»).

Контроль обучения проводится в формате письменного тестирования. Тестовые задания предполагают только один правильный ответ из четырех предложенных вариантов. Для выставления оценок применяются следующие критерии и нормы:

- оценка «неудовлетворительно» ставится при наборе менее 70% баллов;
- оценка «удовлетворительно» — при наборе 70–79% баллов;
- оценка «хорошо» — при наборе 80–90% баллов;
- оценка «отлично» — при наборе 90% и более баллов за проверочную работу.

Итоговая аттестация направлена на оценку подготовки специалистов в соответствии с требованиями федерального государственного образовательного стандарта (ФГОС) по программе повышения квалификации «Редкие болезни в практике педиатра», проводится в форме тестирования по вопросам всех учебных модулей. Продолжительность академического часа составляет 45 минут. Возможна очная или заочная форма обучения, проверку знаний в формате тестирования рекомендовано проводить в очной форме.

РАЗДЕЛ 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЛУТАРОВОЙ АЦИДЕМИИ, ТИП I

Глутаровая ацидемия, тип I (код МКБ-10: E72.3), также известная как глутаровая ацидурия, тип I, относится к группе ацидемий/ацидурий, т.е. наследственных метаболических нарушений органических кислот, возникающих из-за нарушения какого-либо этапа катаболизма аминокислот, жирных кислот, углеводов. ГА1 — редкое генетическое заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, вызванное наличием патогенных нуклеотидных вариантов в гене *GCDH*, кодирующем фермент глутарил-КоА-дегидрогеназу. Данный фермент играет ключевую роль в метаболизме аминокислот лизина, гидроксилизина и триптофана.

Для ГА1 характерен широкий спектр клинических проявлений и симптомов. Хотя в основном при ГА1 страдает центральная нервная система, в частности происходит преимущественное поражение стриарной системы головного мозга, также могут наблюдаться поражение периферической нервной системы (периферическая нейропатия) и некоторые системные нарушения, такие как поражение почек.

ГА1, как правило, дебютирует в возрасте от 3 до 36 месяцев с пиком манифестации заболевания между 6–18 месяцами.

ГА1 подразделяют на две формы в зависимости от тяжести клинических проявлений — энцефалитоподобную, на долю которой приходится около 75% случаев, и подострую (доброкачественную).

При ранней диагностике и своевременном лечении у 80–90% пациентов с ГА1 болезнь протекает практически бессимптомно, а при отсутствии лечения — приводит к летальному исходу. Если лечение начинается уже после развития серьезного неврологического дефицита, то регресс наблюдаемой симптоматики, как правило, не происходит.

1.1. Этиология

ГА1 вызвана полным или частичным дефицитом или нарушением функций фермента глутарил-КоА-дегидрогеназы. Данный фермент — это флавинадениндинуклеотид (ФАД)-зависимый белок, локализованный в митохондриальном матриксе и катализирующий две последовательные реакции превращения глутарил-КоА в кротонил-КоА, дегидрогенирование и декарбоксилирование (рис. 1.1)*.

Далее глютаконовая кислота образуется как продукт спонтанного гидролиза глутарил-КоА. 3-ОН-глутаровая кислота образуется в серии последовательных реакций: дегидрирования глутарил-КоА в глутаконил-КоА (реакция, катализируемая ферментом MCAD), гидратации глутаконил-КоА до 3-гидроксиглутарил-КоА (реакция, катализируемая ферментом 3-метилглутаконил-КоА-гидратаза) и последующего спонтанного гидролиза. Из схемы, представленной на рис. 1.1, видно, что нетоксичная глутаконовая кислота и глутарилкарнитин (glutarylcarnitine, C5-dicarboxylic, C5DC) также накапливаются при ГА1 за счет, соответственно, спонтанного гидролиза глутаконил-КоА и связывания L-карнитина с глутарильным радикалом глутарил-КоА. Таким образом, ключевые метаболические нарушения, вызванные дефицитом или дисфункцией данного фермента, — это повышение уровня глутаровой кислоты, 3-ОН глутаровой кислоты и C5DC.

Накопление ряда таких метаболитов является нейротоксичным. Пациентов с ГА1 можно подразделить на две группы на основании биохимических параметров — группу с высоким уровнем характерных для ГА1 метаболитов, экскретируемых в моче (глутаровая кислота в моче >100 ммоль/моль креатинина), и группу пациентов, у которых эти метаболиты в моче находятся в норме или не выявляются стандартными

* Все рисунки созданы авторами с использованием «конструктора иллюстраций», разрешающего использовать полученные изображения для научных публикаций. Ссылки на используемые ресурсы: https://smart.servier.com/; https://bioicons.com/

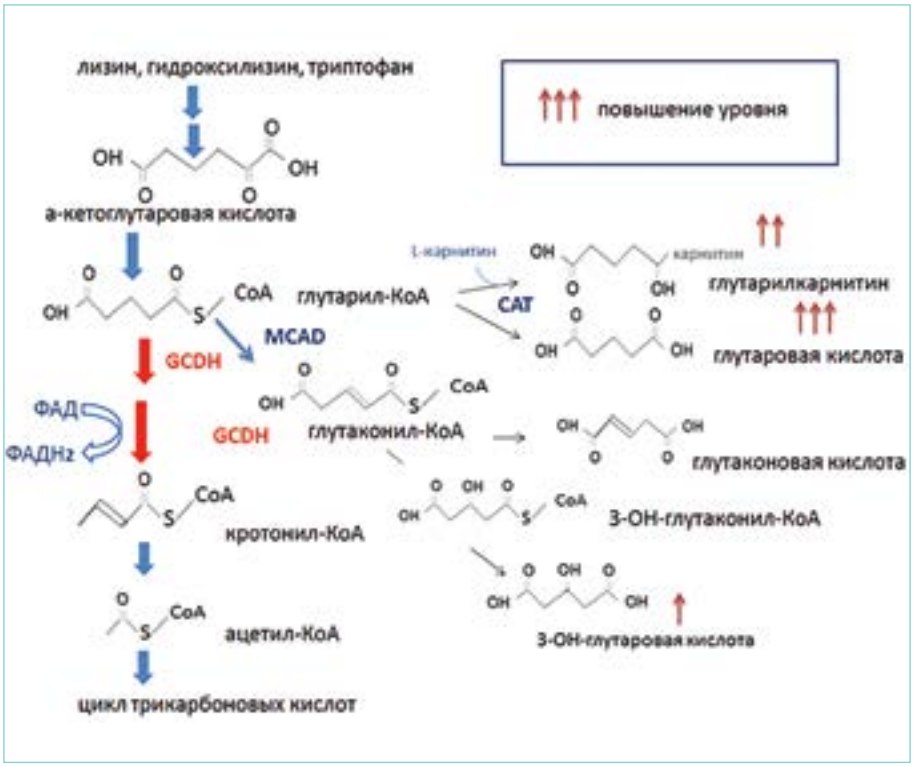


Рис. 1.1. Ключевые метаболические нарушения при глутаровой ацидемии, тип I.
GCDH — глутарил-КоА-дегидрогеназа; MCAT — дегидрогеназа среднецепочечных ацил-КоА; CAT — карнитин ацилтрансфераза; ФАД — флавинадениндинуклеотид; ФАДН2 — восстановленная форма флавинадениндинуклеотида; КоА — коэнзим А.

методами анализа (глутаровая кислота в моче <100 ммоль/моль креатинина). Показано, что у пациентов, у которых уровень экскретируемых метаболитов находится в норме, сохраняется до 30% остаточной активности глутарил-КоА-дегидрогеназы, при этом корреляция уровня экскретируемых метаболитов с клиническим фенотипом (повреждением стриарной системы головного мозга) не выявлена.

Молекулярные механизмы, определяющие избирательную токсичность метаболитов при ГА1 (т.е. приводящую в основном к поражению стриарных нейронов), не известны, однако показано, что глутаровая кислота и ее метаболиты ингибируют декарбоксилазу глютаминовой кислоты — фермент, участвующий в образовании тормозного нейромедиатора ГАМК (рис. 1.2).

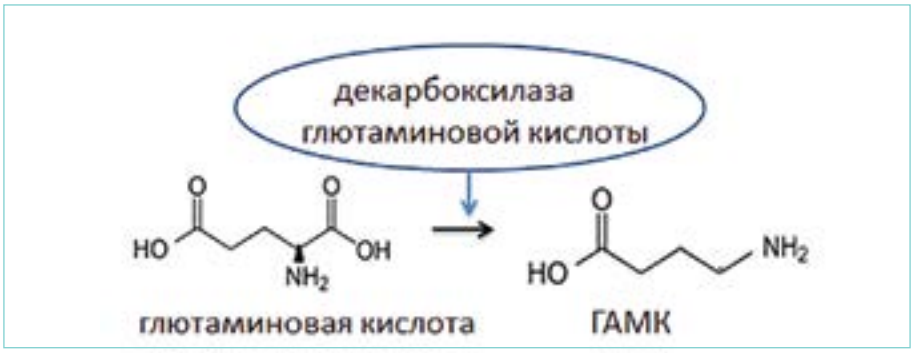


Рис. 1.2. Образование гамма-аминомасляной кислоты из глютаминовой кислоты: реакция, катализируемая декарбоксилазой глютаминовой кислоты.
ГАМК — гамма-аминомасляная кислота.

Предполагается, что значимую роль в патофизиологии ГА1 может играть эксайтотоксичность (состояние, при котором избыточное воздействие на рецепторы соответствующими возбуждающими нейромедиаторами вызывает повреждение или гибель нейронов), вызванная глутаровой и 3-гидроксиглутаровой кислотами, которые структурно схожи с глютаминовой кислотой, ион которой является наиболее распространенным возбуждающим нейротрансмиттером в нервной системе позвоночных (рис. 1.3).

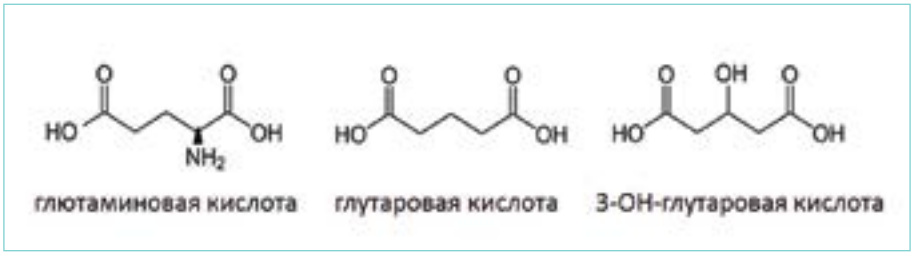


Рис. 1.3. Структурное сходство глутаровой и 3-гидроксиглутаровой кислот с глютаминовой кислотой.

Выдвинута гипотеза, что дефицит глутарил-КоА-дегидрогеназы и активация индоламин-2,3-диоксигеназы в макрофагах/моноцитах в результате интеркуррентного воспаления могут приводить к повышению уровня хинолиновой кислоты (известная также как квинолиновая или 2,3-пиридиндикарбоновая кислота). Хинолиновая кислота образуется как побочный продукт при катаболизме триптофана по метаболическому пути кинуренина (рис. 1.4).

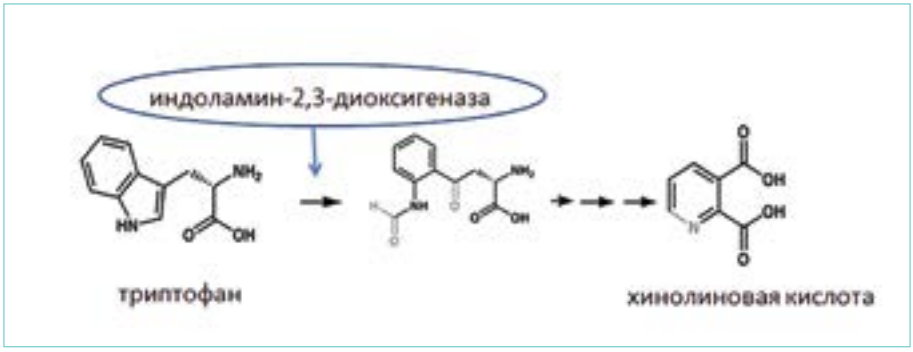


Рис. 1.4. Образование холиновой кислоты при катаболизме триптофана по метаболическому пути кинуренина: роль индолил-2,3-диоксигеназы.

Хинолиновая кислота является эндогенным агонистом N-метил-D-аспартатных рецепторов. В избыточных количествах хинолиновая кислота нейротоксична, предположительно, за счет синергического воздействия на эти рецепторы хинолиновой и 3-гидроксиглутаровой кислот.

К повреждению полосатого тела при ГА1 может, предположительно, приводить и нарушение биоэнергетических процессов, происходящих в митохондриях (рис. 1.5).

Дефицит глутарил-КоА-дегидрогеназы приводит к нарушению нормального катаболизма лизина, что может привести к секвестрации альфа-кетоглутарата. Глутарил-КоА-дегидрогеназа необходима для образования ацетил-КоА, который может вступать в цикл Кребса. С другой стороны, накопление свободного глутарата может истощать запасы альфа-кетоглутарата в митохондрии за счет противообмена через оксодикарбоксилатный (oxoglutarate carrier, ODC) и оксоглутаратный (oxoglutarate carrier, OGC) переносчик, которые обычно участвуют в малатно-аспартатном шунте, что в свою очередь влияет на цикл Кребса.

Вклад в патогенез ГА1 могут вносить также реактивный астроглиоз, повреждение незрелых олигодендроглиальных клеток-предшественников и нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера. Аутопсия головного мозга пациентов выявляет обширную губчатую дегенерацию белого вещества коры, отмечаются демиелинизация и потеря аксонов. У взрослых пациентов с ГА1 наблюдаются обширные, не связанные с повреждением полосатого тела изменения кортикального белого вещества. Наконец, B.N. Mühlhausen с соавт. было выдвинуто предположение, что высокий уровень 3-гидроксиглутаровой кислоты приводит к цереброваскулярной дисфункции за счет повышения проницаемости эндотелия сосудов головного мозга.

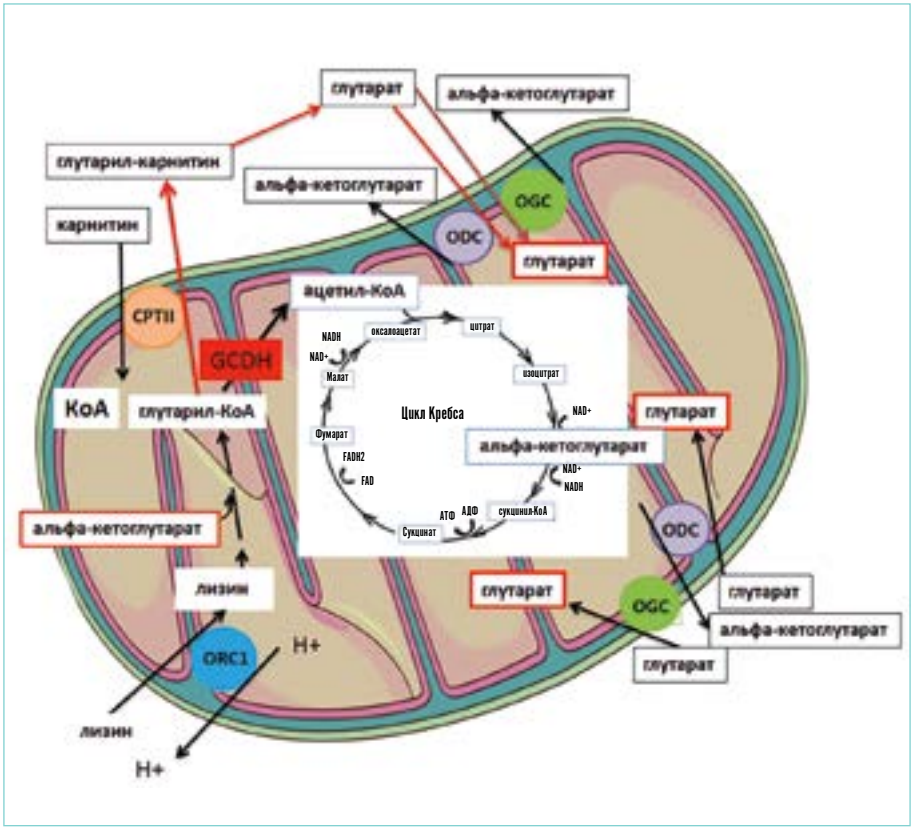


Рис. 1.5. Возможные нарушения биоэнергетических процессов, происходящих в митохондриях при глутаровой ацидемии, тип I. Нарушения выделены красным цветом.
ORC1 — переносчик орнитина в митохондриях 1; ODC — переносчик оксодикарбоксилата; OGC — переносчик оксоглутарата; CPTII — карнитин пальмитоилтрансфераза II.

1.2. Эпидемиология

ГА1 — одна из самых распространенных органических ацидурий, общемировая частота данного заболевания составляет примерно 1 случай на 110 000 живых новорожденных. В то же время частота ГА1 значительно выше в ряде изолированных популяций или групп, в которых распространены кровнородственные браки.

Например, относительно часто ГА1 встречается в общине амишей, проживающих в штате Пенсильвания (США), среди коренных народов Канады (народ оджибве, также известный как анишинаабе). При-

нято считать, что частота ГА1 в этих группах людей составляет до 1:300. Довольно часто ГА1 встречается среди народа коса, населяющего восточную часть Капской провинции Южной Африки, где предсказанная частота составляет 1:5184.

1.3. Клинические проявления

Согласно клиническим рекомендациям по ГА1, утвержденным в Российской Федерации в 2024 году, первым симптомом данного заболевания в подавляющем большинстве случаев (до 75–80%) является макроцефалия, которая либо проявляется с рождения, либо развивается в первые недели или месяцы жизни новорожденного, когда у пациента наблюдается быстрый прирост окружности головы. Дебют ГА1 обычно происходит в раннем возрасте (в период от 3 до 36 месяцев), при этом пик манифестации приходится на 6–18 месяцев. Существует и поздняя форма заболевания с началом проявления симптомов в возрасте после 6 лет.

По клиническому течению ГА1 принято подразделять на два подтипа: острый с энцефалитоподобным течением и подострый. Примерно в 75% случаев наблюдается энцефалитоподобный подтип.

Как обобщено в клинических рекомендациях Российской Федерации 2024 года по ГА1, зачастую начало заболевания в форме энцефалитоподобного криза может быть спровоцировано такими событиями, как черепно-мозговая травма, хирургические операции, длительное голодание. У детей до 6 лет подобные кризы могут возникать во время инфекционных заболеваний с высокой температурой или после вакцинации. Эти состояния часто сопровождаются сильной лихорадкой, эпилептическими припадками, частым срыгиванием или рвотой, кишечными расстройствами. В тяжелых случаях может произойти угнетение сознания вплоть до комы из-за отека мозга. Через несколько дней или недель после такого криза могут появиться различные двигательные нарушения, такие как хореиформные, хореоатетоидные, баллистические, дистонические гиперкинезы (генерализованные, фокальные или распределяющиеся по гемитипу), а также изменения мышечного тонуса по спастическому типу. Заболевание имеет повторяющийся характер: после каждого эпизода происходит медленное и частичное восстановление неврологических функций. В дальнейшем у пациентов с выраженными двигательными нарушениями могут развиваться осложнения в виде хронического аспирационного синдрома, гипотрофии, подвывихов суставов и выраженного болевого синдрома.

Клиническая картина подострой формы ГА1, в которой заболевание протекает примерно в 1/4 случаев, характеризуется относительно

медленным прогрессированием симптомов. В первый год жизни у детей с ГА1 происходит задержка психомоторного развития с последующей постепенной потерей ранее приобретенных навыков и появлением различных видов непроизвольных движений и повышенным мышечным тонусом, что может приводить к трудностям с ходьбой, письмом и речью. У многих пациентов развиваются симптомы, похожие на спастико-гиперкинетическую форму детского церебрального паралича. В отличие от острого варианта ГА1, подострая форма не сопровождается такими выраженными кризами.

Подострое течение заболевания может осложняться декомпенсирующими изменениями обмена веществ, появлением новых неврологических симптомов или усилением существующих проявлений болезни.

К наиболее частым симптомам у пациентов с ГА1 относятся также чрезмерное потоотделение, эпизоды немотивированной лихорадки и эпилептические приступы. Среди проблем со зрением часто наблюдаются кровоизлияния в сетчатку глаза, катаракта и пигментная дегенерация сетчатки. Некоторые пациенты испытывают нарушения координации движений (атактические расстройства), в редких случаях — миоклонии и тремор, также могут наблюдаться офтальмопарез и косоглазие. У большинства больных интеллект остается неизменным или страдает незначительно. Если пациент не получает необходимого лечения, смертельный исход наступает в течение первого десятилетия жизни из-за тяжелого метаболического криза или развития состояния, напоминающего синдром Рейе (острая энцефалопатия, характеризуемая в том числе внезапной рвотой, изменениями психического состояния от возбуждения до комы, отеком мозга), но не полностью соответствующего его классическим проявлениям. У некоторых детей с ГА1 на первом году жизни (в 10–30% случаев) могут возникать кровоизлияния под твердой оболочкой мозга даже после легких травм головы. Если у ребенка обнаружены такие кровоизлияния и/или битемпоральные арахноидальные кисты мозга, макроцефалия и дистония, необходимо провести обследования для исключения ГА1.

Диагноз ГА1 в обязательном порядке должен быть подтвержден или исключен лабораторными методами у детей с подозрением на синдром «тряски младенца» — органическое нарушение, представляющее собой комплекс серьезных предотвратимых повреждений головного мозга, возникающих из-за грубой тряски ребенка, часто встречающееся у детей до 5 лет.

Крайне редкая поздняя форма ГА1 отличается клинической картиной: для нее характерны неспецифические симптомы, такие как головная боль, задержка двигательного развития, головокружение и преходящая атаксия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Глутаровая ацидурия тип I. Клинические рекомендации РФ 2024 (Россия)*. Режим доступа: https://diseases.medelement.com/disease/глутаровая-ацидурия-тип-i-кр-рф-2024/18148
2. Baric I, Wagner L, Feyh P, et al. 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;22:867–882.
3. Boy N, Mühlhausen C, Maier EM, et al. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. *J Inher Metab Dis*. 2017; 40:75–101.
4. Boy N, Mengler K, Thimm E, et al. Newborn screening: a disease-changing intervention for glutaric aciduria type 1. *Anna Neurol.*2018;83(5):970–979.
5. Christensen E, Ribes A, Merinero B, Zschocke J. Correlation of genotype and phenotype in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2004;27:861–868.
6. Du Moulin M, Thies B, Blohm M, et al. Glutaric aciduria type 1 and acute renal failure: case report and suggested pathomechanisms. *JIMD Reports*. 2018;39:25–30.
7. Isasi E, Wajner M, Duarte JA, Olivera-Bravo S. Cerebral white matter alterations associated with oligodendrocyte vulnerability in organic acidurias: insights in glutaric aciduria type I. *Neurotox Res.* 2024;42(4):33.
8. Kölker S, Mayatepek E, Hoffmann GF. White matter disease in cerebral organic acid disorders: clinical implications and suggested pathomechanisms. *Neuropediatrics.* 2002;33(05):225–231.
9. Lindner M, Kölker S, Schulze A, et al. Neonatal screening for glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2004;27:851–859.
10. Morton DH, Bennett MJ, Seargeant LE, et al. Glutaric aciduria type I: a common cause of episodic encephalopathy and spastic paralysis in the Amish of Lancaster County, Pennsylvania. *Am J Med Genet.* 1991;41:89–99.
11. Mühlhausen C, Ott N, Chalajour F, et al. Endothelial effects of 3-hydroxyglutaric acid: implications for glutaric aciduria type I. *Pediatric Res.*2006;59(2):196–202.
12. Van der Watt G, Owen EP, Berman P, et al. Glutaric aciduria type 1 in South Africa: high incidence of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency in black South Africans. *Mol Gen Metab*. 2010;101(2-3):178–182.
13. Varadkar S, Surtees R. Glutaric aciduria type I and kynurenine pathway metabolites: a modified hypothesis. *J Inherit Metab Dis.* 2004;27:835–842.

14. Wajner M, Kölker S, Souza DO, et al. Modulation of glutamatergic and GABAergic neurotransmission in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2004, 27(6):825–828.
15. Wajner M. Glutaric acidemia type 1: an inherited neurometabolic disorder of intoxication. In: *Handbook of Neurotoxicity*. Cham: Springer International Publishing; 2021. P. 1–25.
16. Zinnanti WJ, Lazovic J, Housman C, et al. Mechanism of age-dependent susceptibility and novel treatment strategy in glutaric acidemia type I. *J Clin Investing.* 2007;117(11):3258–3270.
17. *Неонатальный скрининг: национальное руководство* / под ред. С.И. Куцева. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 360 с. (Серия «Национальные руководства»).

УЧЕБНЫЙ МОДУЛЬ К РАЗДЕЛУ 1

Рекомендовано изучение данного раздела в течение **4 академических часов**, включая **1 академический час** на проверку знаний.

Вопросы для обсуждения и проверки знаний обучающихся

(***Инструкция:*** *внимательно прочитайте задания, выберите один правильный ответ)*

1. ГА1 — это

А) самая редкая из органических ацидурий
Б) самая редкая из неорганических ацидурий
В) самая распространенная из неорганических ацидурий
Г) самая распространенная из органических ацидурий

2. ГА1 — это заболевание

А) генетически обусловленное (наследственное)
Б) вызванное избыточным потреблением лизина и гидроксилизина
В) эпигенетически обусловленное
Г) неясного генеза

3. ГА1 вызвано патогенными нуклеотидными вариантами в гене, кодирующем

А) фермент глутарил-КоА-дегидрогеназу
Б) переносчик орнитина в митохондриях 1
В) флавинадениндинуклеотид (ФАД)
Г) это не генетически обусловленное заболевание

4. Тип наследования ГА1

А) аутосомно-рецессивное
Б) ГА1 не относится к генетически обусловленным заболеваниям
В) Х-сцепленное рецессивное
Г) аутосомно-доминантное

5. В патогенезе ГА1 может играть роль

А) нарушение биоэнергетических процессов, происходящих в митохондриях
Б) эксайтотоксичность
В) цереброваскулярная дисфункция
Г) все вышеперечисленное

6. Глутаровая кислота структурно схожа

А) с распространенным возбуждающим нейротрансмиттером
Б) распространенным тормозным нейротрансмиттером
В) коэнзимом-А
Г) восстановленной формой флавинадениндинуклеотида (ФАДН2)

7. Дебют ГА1 в форме энцефалитоподобного криза может быть спровоцирован

А) черепно-мозговой травмой
Б) хирургической операцией
В) длительным голоданием
Г) всем вышеперечисленным

8. Глутарил-КоА-дегидрогеназа катализирует

А) две последовательных реакции превращения глутарил-КоА в кротонил-КоА
Б) реакцию дегидрогенизации глутарил-КоА
В) реакцию дегидрогенизации с образованием глутарил-КоА
Г) изомеризацию глутарил-КоА

9. Частота ГА1 в разных странах находится, как правило, в диапазоне

А) от 1:300 до 1:1000
Б) от 1:3000 до 1:10 000
В) от 1:30 000 до 1:110 000
Г) от 1:300 000 до 1:1 000 000

10. У пациентов с ГА1 с высоким уровнем экскретируемой глутаровой кислоты по сравнению с пациентами, у которых этот уровень находится в границах нормы,

А) большее повреждение стриарной системы головного мозга
Б) меньшее повреждение стриарной системы головного мозга
В) не выявлено разницы в степени повреждения стриарной системы головного мозга
Г) манифестация заболевания всегда происходит в первые дни жизни

11. На первом году жизни для 10–30% пациентов с ГА1 характерны

А) кровоизлияния под твердой оболочкой мозга даже после легких травм головы
Б) микроцефалия
В) синдром Рейе
Г) частые инфекционные заболевания

12. Глутаровая кислота и ее метаболиты влияют на тормозной нейромедиатор гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) следующим образом

А) могут приводить к снижению образования ГАМК
Б) могут приводить к повышению образования ГАМК
В) образуют с ГАМК нерастворимый комплекс, выпадающий в осадок
Г) приводят к повышению секреции ГАМК

13. По клиническому течению ГА1 подразделяют на подтипы

А) острый с энцефалитоподобным течением и подострый
Б) острый, подострый, с энцефалитоподобным течением
В) острый, подострый, с энцефалитоподобным течением, хронический
Г) по клиническому течению подразделение ГА1 на подтипы отсутствует

14. Органические ацидемии/ацидурии — это

А) наследственные метаболические нарушения органических кислот, возникающие из-за нарушения какого-либо этапа катаболизма аминокислот, жирных кислот, углеводов
Б) группа наследственных метаболических нарушений, связанных с неорганическими кислотами, выделяемыми в просвет желудка
В) расстройства, связанные с метаболизмом заменимых и незаменимых аминокислот
Г) наследственные метаболические нарушения метаболизма глутаровой кислоты и ее производных

15. Тип наследования ГА1 — это

А) многофакторное, полигенное наследование
Б) наследование, сцепленное с полом
В) наследование, не сцепленное с полом
Г) Х-сцепленное рецессивное наследование

16. Глутарил-КоА-дегидрогеназа играет ключевую роль в метаболизме

А) аминокислот лизина, гидроксилизина и триптофана
Б) органических кислот
В) флавинадениндинуклеотида (ФАД)
Г) аденозинтрифосфата натрия (АТФ)

17. Глутарилкарнитин обозначают

А) C5DC
Б) ACDC
В) DC
Г) GTRCRN

18. В большинстве случаев ГА1 манифестирует

А) в первые шесть месяцев после рождения
Б) в первые 5–6 лет жизни
В) только в пожилом возрасте (после 60 лет)
Г) в любом возрасте

19. ГА1 может манифестировать

А) в первые шесть месяцев после рождения
Б) в первые 5–6 лет жизни
В) только в пожилом возрасте (после 60 лет)
Г) в любом возрасте

20. Синдром «тряски младенца»

А) всегда наблюдается у пациентов с ГА1
Б) одно из проявлений энцефалитоподобного криза при ГА1
В) результат повреждения базальных ганглиев органическими кислотами
Г) часто встречается у детей до 5 лет

РАЗДЕЛ 2

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ГЛУТАРОВОЙ АЦИДЕМИИ, ТИП I

Впервые ГА1 была описана в 1975 году врачом Стивеном Гудманом и его коллегами, опубликовавшими клинический случай данного заболевания, выявленного у двух сибсов — брата и сестры. В своей работе Гудман и коллеги показали, что глутаровая ацидемия у пациентов возрастала при потреблении лизина и снижалась при снижении уровня белка, получаемого с пищей. Авторы предположили, что это вызвано врожденной, генетически обусловленной недостаточностью (или дефектами) фермента глутарил-КоА-дегидрогеназы, и что такая недостаточность приводит к наблюдаемым у пациентов неврологическим нарушениям. Позднее в многочисленных исследованиях было подтверждено, что молекулярно-генетической причиной развития ГА1 являются патогенные нуклеотидные варианты в гене *GCDH*, также известном как ген *GCD*, *ACAD5*.

Ген *GCDH* расположен на коротком плече 19-й хромосомы в локусе 19p13.13, его протяженность составляет приблизительно 23 тысячи пар нуклеотидов. В ранних работах сообщалось, что в этом гене 11 экзонов, в настоящее время известно, что их 12. Гену *GCDH* присвоен уникальный

идентификатор гена человека, утвержденный Комитетом номенклатуры Международной ассоциации по изучению генома человека (Hugo Gene Nomenclature Committee Identifier, HGNC) — HGNC ID 4189.

Согласно базе данных мутаций генов человека (www.hgmd.cf.ac.uk), в гене *GCDH* выявлено более 350 нуклеотидных вариантов, из которых более 75% представляют собой миссенс-варианты, приводящие к замене аминокислот в последовательности белка, кодируемого этим геном. Среди вариантов, связанных с развитием заболевания, большинство также относятся к миссенс-вариантам. В опубликованной в 2023 году работе I.M. Schuurmans и соавт., основанной на анализе множества литературных источников, сообщается о том, что в настоящий момент известен 421 патогенный вариант в гене *GCDH*. Было показано, что миссенс-варианты в *GCDH* могут приводить к снижению или потере ферментативной активности глутарил-КоА-дегидрогеназы за счет влияния на связывание субстрата и кофактора, стабильность данного фермента в митохондриях или его олигомеризацию.

Ген *GCDH* кодирует белок-предшественник глутарил-КоА-дегидрогеназы, последовательность предшественника состоит из 438 аминокислотных остатков, из них первые 44 N-концевых остатка отщепляются при «созревании» белка и его импорте в митохондрии.

Функциональный зрелый фермент представляет собой гомотетрамер (т.е. состоит из 4 идентичных субъединиц). Каждая такая субъединица содержит по 3 структурных домена: N-концевой альфа-спиральный домен (αDN), средний домен, образованный двумя расположенными друг над другом бета-листами (βD), а также С-концевой альфа-спиральный домен (αDC). В зависимости от того, где именно в зрелой субъединице фермента локализована аминокислотная замена, ее влияние на стабильность и другие свойства белка могут значительно различаться. Так, наличие аминокислотных замен в домене αDN не приводило к значительному снижению уровня данного фермента, в то время как замены в βD (G178R, E181K, R227P и A293T) нарушали стабильность белка и, как следствие, приводили к значительному снижению его уровня.

Для ряда нуклеотидных вариантов в гене *GCDH*, встречающихся с относительно высокой частотой, описана генотип-фенотипическая корреляция. Например, варианты R402W (c.1204C>T), A293T (c.877G>A) и A421V (c.1262C>T) связаны с пониженной активностью фермента и высоким уровнем экскреции глутаровой кислоты (согласно критериям, описанным в разделе 1). Варианты R227P (c.680G>C) и V400M (c.1198G>A) связаны с незначительно повышенным или находящимся в границах нормы уровнем экскреции глутаровой кислоты с мочой.

Одним из самых распространенных вариантов в гене *GCDH* является c.1204C>T (p.R402W), частота которого в странах Западной Европы составляет от 12 до 40%. В Египте, отличающемся от Западной Европы этниче-

ским составом, для данного варианта также характерна высокая частота среди пациентов с ГА1 (до 35%), при этом некоторые варианты характерны для определенных этнических групп и популяций. Так, варианты c.743C>T (p.P248L) и c.1093G>A (p.E365K) с высокой частотой встречаются в Турции. В общинах амишей, проживающих в штате Пенсильвания (США), обособленной по религиозному признаку группе людей, эмигрировавших в США в XVIII–XIX веках преимущественно из Эльзаса, распространены варианты c.91+5G>T и c.1262C>T (p.A421V). Упомянутый ранее вариант IVS10-2A>G, влияющий на сплайсинг, обнаруживают в основном у пациентов из Китая или Тайваня. Два наиболее частых варианта — c.1204C>T (p.Arg402Trp) и c.1262C>T (p.Ala421Val), описанные в большинстве популяций, идентифицированы у российских пациентов с ГА1 и составляют 56,38% и 11,7% мутантных аллелей соответственно. Интересно, что вариант c.1262C>T (p.Ala421Val) также распространен среди амишей, проживающих в США. У пациентов с ГА1, проживающих в Российской Федерации, также были выявлены ранее не охарактеризованные нуклеотидные варианты c.127+1G>T, c.471_473delCGA, c.161T>C (p.Leu54Pro), c.531C>A (p.Phe177Leu), c.647C>T (p.Ser216Leu), c.705G>A (p.Gly235Asp), c.898G>A (p.Gly300Ser), c.1205G>C (p.Arg402Pro), c.1178G>A (p.Gly393Glu)

Примечательно, что ряд клинических и биохимических особенностей ГА1 совпадают с другими наследственными заболеваниями (табл. 2.1).

Таблица 2.1.

Наследственные заболевания, имеющие клинические и биохимические особенности, совпадающие с проявлениями глутаровой ацидемии, тип I

Ген, связанный с данным заболеванием	**Заболевание**	**Клинические и биохимические характеристики, общие с ГА1**
ETFA, *ETFB*, *ETFDH*	Глутаровая ацидемия, тип 2	↑ Глутаровая кислота
SUGCT	Глутаровая ацидемия, тип 3	↑ Глутаровая кислота
ASPA	Болезнь Канавана (спонгиозная младенческая дегенерация)	Макроцефалия
>60 генов	Синдром Лея (подострая некротизирующая энцефалопатия)	Метаболическая энцефалопатия, предрасполагающая к поражению базальных ганглиев
MCEE, MMAA, MMAB, MMADHC, MMUT	Изолированная метилмалоновая ацидемия	
PCCA, PCCB	Пропионовая ацидемия	

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Goodman SI, Markey SP, Moe PG, et al. Glutaric aciduria: a «new» disorder of amino acid metabolism. *Biochem Med.*1975;12(1):12–21.
2. Kurkina MV, Mihaylova SV, Baydakova GV, 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;35:1009–1016.
3. Schuurmans IM, Dimitrov B, Schröter J, et al. Exploring genotype-phenotype correlations in glutaric aciduria type 1. *J Inherit Metab Dis.* 2023;46(3):371–390.
4. Keyser B, Mühlhausen C, Dickmanns A, et al. Disease-causing missense mutations affect enzymatic activity, stability and oligomerization of glutaryl-CoA dehydrogenase (GCDH). *Hum Mol Genet.* 2008;17:3854–3863.
5. Fraidakis MJ, Liadinioti C, Stefanis L, et al. Rare late-onset presentation of glutaric aciduria type i in a 16-year-old woman with a novel GCDH mutation. *JIMD Rep.* 2015;18:85–92.
6. Peters V, Morath M, Mack M, et al. Formation of 3-hydroxyglutaric acid in glutaric aciduria type I: in vitro participation of medium chain acyl-CoA dehydrogenase. *JIMD Rep.* 2019;47(1):30–34.
7. Barroso M, Gertzen M, Puchwein-Schwepcke AF, et al. Glutaryl-CoA dehydrogenase misfolding in glutaric acidemia type 1. *Int J Mol Sci.* 2023;24(17):13158.
8. Zayed H, El Khayat H, Tomoum H, et al. Clinical, biochemical, neuroradiological and molecular characterization of Egyptian patients with glutaric acidemia type 1. *Metab Brain Dis.* 2019;34(4):1231–1241.
9. Larson A, Goodman S. *Glutaric acidemia type 1.* 2019 Sep 19. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., ed. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546575/
10. Christensen E, Ribes A, Merinero B, Zschocke J. Correlation of genotype and phenotype in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2004;27(6):861–868.

УЧЕБНЫЙ МОДУЛЬ К РАЗДЕЛУ 2

На выполнение данного задания дается **1 академический час**.

Вопросы для обсуждения и проверки знаний обучающихся

*(**Инструкция:** внимательно прочитайте следующие вопросы, выберите один ответ на каждый вопрос)*

1. С. Гудман и соавт. в 1975 году впервые предположили, что

А) ГА1 вызвана врожденной недостаточностью глутарил-КоА-дегидрогеназы
Б) флавинадениндинуклеотид (ФАД) — это кофактор глутарил-КоА-дегидрогеназы
В) ген *GCDH* кодирует фермент, локализованный в митохондрии
Г) ген *GCDH* расположен на коротком плече 19-й хромосомы в локусе 19p13.13

2. Большинство нуклеотидных вариантов в гене *GCDH*, в том числе связанных с развитием заболевания, это

А) миссенс-варианты, т.е. варианты, приводящие к замене аминокислоты в белке, кодируемом данным геном
Б) миссенс-варианты, т.е. варианты, не приводящие к замене аминокислоты в белке, кодируемом данным геном
В) нонсенс-варианты, т.е. варианты, приводящие к появлению стоп-кодона
Г) протяженные делеции

3. Нуклеотидный вариант c.1204C>T (p.R402W) в гене *GCDH*

А) это один из самых распространенных вариантов в странах Западной Европы
Б) уникальный вариант, встречающийся только среди амишей
В) летален
Г) не связан с развитием ГА1

4. Миссенс-варианты в гене *GCDH* могут приводить к снижению или потере ферментативной активности глутарил-КоА-дегидрогеназы за счет влияния

А) на связывание субстрата и кофактора
Б) на стабильность данного фермента в митохондриях
В) на олигомеризацию глутарил-КоА-дегидрогеназы
Г) на все вышеперечисленное

5. Нуклеотидный вариант c.1262C>T (p.A421V) в гене GCDH при ГА1

А) часто встречается у пациентов, проживающих в Российской Федерации
Б) часто встречается у амишей, проживающих в США
В) часто встречается у пациентов из Российской Федерации и амишей в США
Г) обнаружен только в Китае и Индии

6. Вариант IVS10-2A>G в гене *GCDH*

А) приводит к замене изолейцина на серин в положении 10 белковой цепи
Б) приводит к изменению сайта связывания факторов транскрипции
В) расположен в промоторной области
Г) влияет на сплайсинг мРНК

7. HGNC ID — это

А) уникальный идентификатор гена человека, утвержденный Комитетом номенклатуры Международной ассоциации по изучению генома человека (Hugo Gene Nomenclature Committee Identifier)
Б) уникальный идентификатор гена человека, утвержденный Комитетом номенклатуры Международной ассоциации по изучению генома человека (Human Genome Nomenclature Committee Identifier)
В) уникальный код генетической номенклатуры человека для некодирующих участков генома (Human Genome Non-Coding Region Identifier)
Г) уникальный код генетического заболевания человека (Human Genetics Nomenclature Code for Inherited Diseases)

8. Глутарил-КоА-дегидрогеназа локализована

А) в ядре
Б) митохондриях
В) аппарате Гольджи
Г) гладком и шероховатом эндоплазматическом ретикулуме

9. Замены G178R, E181K, R227P и A293T в βD-домене глутарил-КоА-дегидрогеназы

А) приводят к потере этого домена в зрелом белке в результате протеолиза
Б) повышают стабильность белка и приводят к его накоплению
В) нарушают стабильность белка и приводят к снижению его уровня
Г) мешают нормальному транспорту данного фермента в ядро

10. У пациентов с ГА1, проживающих в Российской Федерации, в гене *GCDH* выявлены некоторые уже известные нуклеотидные варианты, а также

А) варианты, ранее не охарактеризованные в других популяциях
Б) множественные протяженные делеции
В) хромосомные транслокации, затрагивающие этот ген
Г) дупликация третьего экзона

11. В гене *GCDH*

А) нет экзонов
Б) 11 экзонов
В) 12 экзонов
Г) 13 экзонов

12. Клинические и биохимические особенности ГА1

А) уникальны
Б) всегда и полностью совпадают с двумя другими типами ГА
В) совпадают с некоторыми другими наследственными заболеваниями
Г) позволяют диагностировать ГА1 без проведения молекулярно-генетического анализа

13. Генотип-фенотипическая корреляция при ГА1

А) определена для ряда нуклеотидных вариантов в гене *GCDH*
Б) определена для всех нуклеотидных вариантов в гене *GCDH*
В) не определена
Г) не может быть определена из-за редкости данного заболевания

14. С развитием ГА, тип III, связан ген

А) *GCDH3*
Б) *GATYPE3*
В) *GCDH*, если у пациента три копии этого гена
Г) *SUGC3*

РАЗДЕЛ 3

ДИАГНОСТИКА ГЛУТАРОВОЙ АЦИДЕМИИ, ТИП I

Критериями для установления лабораторного диагноза ГА1 при проведении неонатального скрининга или установлении диагноза в более взрослом возрасте служит повышение в десятки раз по сравнению с нормой концентраций глутаровой кислоты, 3-ОН-глутаровой кислоты и глутарилкарнитина (C5DC) в биологических жидкостях, таких как моча, плазма и спинномозговая жидкость. Далее диагноз подтверждается выявлением патогенных нуклеотидных вариантов в гене *GCDH* в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии. Для постановки диагноза также используют инструментальные методы исследования.

В случае если пациент не проходил неонатальный скрининг, при диагностике рекомендовано собрать семейный анамнез, обращая внимание на наличие родственников с ГА1, кровнородственного брака, умерших сибсов. Кроме того, существуют подходы к перинатальной диагностике ГА1, такие как определение уровня глутаровой кислоты в амниотической жидкости и др.

Дифференциальную диагностику ГА1 проводят с состояниями, вызванными перинатальным поражением нервной системы, последствиями внутриутробной инфекции, болезнью Канавана, синдромом

Лея (также известен как синдром Ли), спастико-гиперкинетической формой детского церебрального паралича, врожденным пороком головного мозга, синдромом «тряски младенца», метилмалоновой ацидемией/ацидурией, пропионовой ацидемией/ацидурией, ГА II типа и III типа, нарушениями транспорта рибофлавина.

Основными методами лабораторного биохимического анализа при диагностике ГА1 являются газовая хроматография/масс-спектрометрия и тандемная масс-спектрометрия (МС/МС), основными методами медико-генетического анализа — секвенирование ДНК по методу Сэнгера и высокопроизводительное секвенирование. Основной метод инструментальной диагностики — магнитно-резонансная томография (МРТ).

Важно отметить, что при ведении пациентов с ГА1 целесообразно использовать мультидисциплинарный подход, так как при данном заболевании может происходить системное поражение многих органов. Так, при наличии неврологической симптоматики для выявления эпилептической активности рекомендовано проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ), в том числе с видеомониторингом. Для выявления поражения печени и оценки функционального состояния почек рекомендовано ультразвуковое исследование (УЗИ). Для диагностики остеопении, выявления группы риска и принятия лечебно-профилактических мер рекомендовано исследование минеральной плотности костной ткани (рентгеноденситометрия). Офтальмоскопия позволяет выявить офтальмологическую патологию.

Пациентам с ГА1 показаны в первую очередь первичные и повторные консультации врача-генетика, врача-офтальмолога, врача-невролога, врача-диетолога, врача-кардиолога, логопеда-дефектолога, врача-нефролога, медицинского психолога, врача — травматолога-ортопеда, врача-педиатра, врача-терапевта, врача-нейрохирурга, врача-хирурга, а при необходимости — врачей других специальностей.

Рекомендованная последовательность действий врачей при скрининге ГА1 представлена на рис. 3.1.

3.1. Клиническая диагностика

С расширением неонатального скрининга в Российской Федерации и включением в его программу ГА1 клиническое обследование стало менее актуальным, однако оно по-прежнему важно для лиц, родившихся до начала расширенного неонатального скрининга.

ГА1 обычно дебютирует в раннем детском возрасте — от 3 до 36 месяцев — с пиком манифестации от 6 до 18 месяцев. У 75–80% пациентов первым симптомом болезни может быть макроцефалия, которая отме-

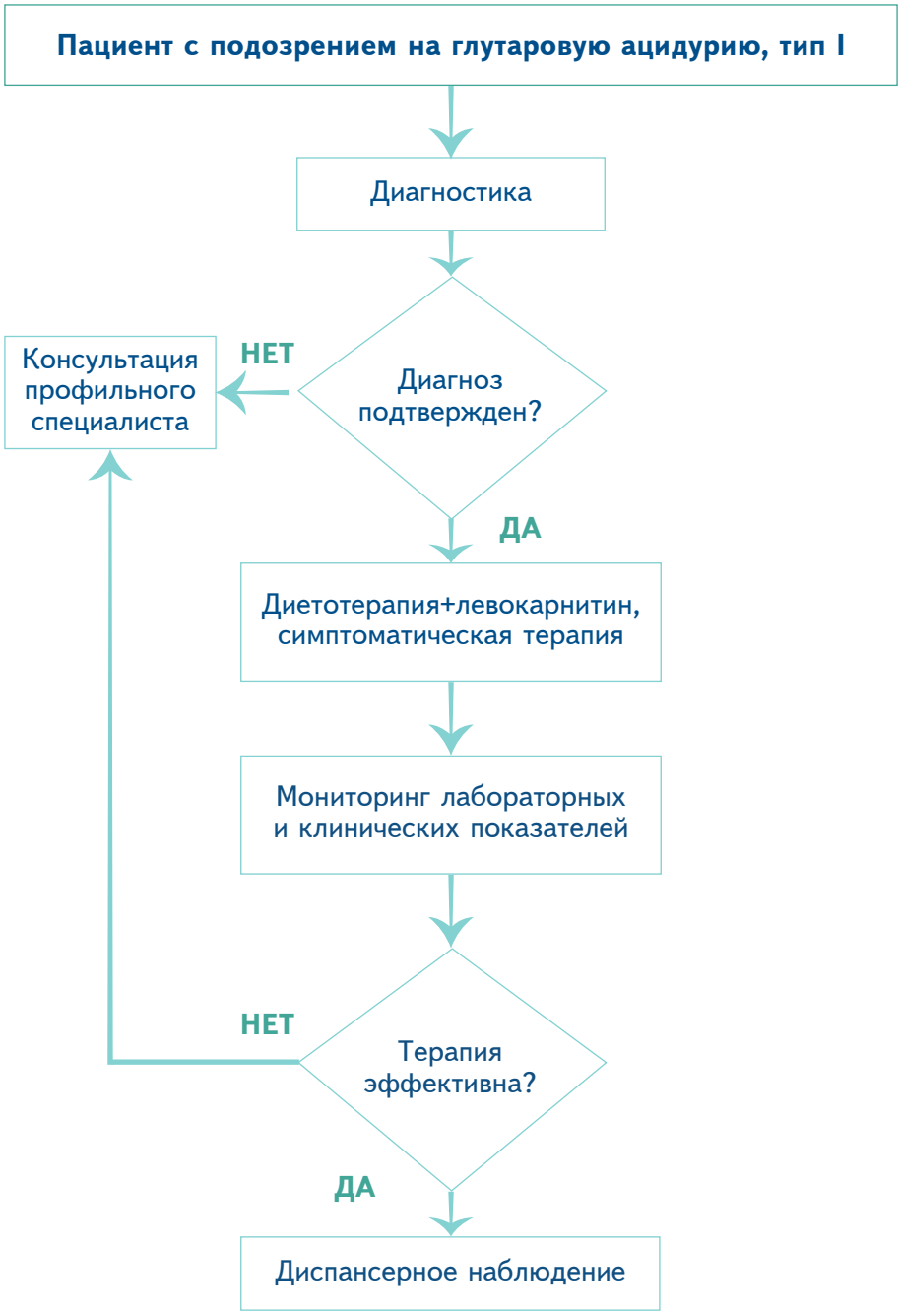


Рис. 3.1. Схема последовательности действий врача при скрининге глутаровой ацидурии, тип I (Источник: Клинические рекомендации «Глутаровая ацидурия тип 1»; https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/406_3#doc_b).

чается с рождения или развивается в первые месяцы жизни. Энцефалитоподобный вариант заболевания наблюдается в 75% случаев. У ряда пациентов с ГА1 на первом году жизни в 10–30% случаев возникают субдуральные кровоизлияния, как правило, после перенесенной легкой черепно-мозговой травмы. У пациентов с субдуральными гематомами и/или битемпоральными арахноидальными кистами в сочетании с макроцефалией и дистониями должны быть проведены исследования для исключения ГА1. В 25% случаев заболевание имеет подострое течение, сопровождается задержкой психомоторного развития и клиническими симптомами детского церебрального паралича.

При опросе пациента и его родителей обращают внимание на отягощенный семейный анамнез (наличие в семье пациента с подтвержденным диагнозом ГА1, наличие в семье случая синдрома внезапной смерти младенца); внезапную утрату ранее приобретенных двигательных навыков и появление насильственных движений конечностей (дистонические атаки) на фоне полного здоровья или после перенесенных острых респираторных вирусных инфекций, оперативных вмешательств, травм, особенно черепно-мозговых. Важно отмечать факт близкородственного брака. Пациент может жаловаться на эпизоды лихорадки, плохой аппетит, неукротимую рвоту, вялость, слабость, сонливость, повышенное потоотделение, нарушение координации движений, непроизвольные/насильственные движения, дистонические атаки. Родители детей раннего возраста отмечают нарушения вскармливания, частые срыгивания, беспокойное поведение, плаксивость, в более тяжелых случаях — угнетение сознания, судороги. При осмотре необходимо обратить внимание на основные клинические признаки, которые представлены в табл. 3.1.

Таблица 3.1.

Клинические симптомы глутаровой ацидурии, тип I у пациентов разного возраста

Возраст	Клинические признаки
Дети первых 3 лет жизни	Макроцефалия, выступающие лобные бугры, задержка моторного и психоречевого развития; изменение мышечного тонуса по типу дистонии, экстрапирамидные нарушения (изменения мышечного тонуса по типу ригидности и различные типы гиперкинезов — хореиформные, хореоатетоидные, баллистические, дистонические разной локализации (фокальные, генерализованные, гемитип); спастический тетрапарез (повышение сухожильных рефлексов, наличие патологических стопных знаков, спастическая походка и др.); периодическая атаксия, тремор; судороги; гепатомегалия

Дети старше 3 лет жизни	Макроцефалия; задержка моторного и психоречевого развития; изменение мышечного тонуса по типу дистонии; экстрапирамидные нарушения (ригидность и различные типы гиперкинезов — торсионные, орофациальные, хореиформные, хореоатетоидные, баллистические), спастический тетрапарез (повышение сухожильных рефлексов, наличие патологических стопных знаков, спастическая походка и др.); периодическая атаксия, тремор; судороги; периферическая невропатия; психиатрические нарушения; профузное потоотделение; повторные эпизоды необъяснимой лихорадки (гиперпирексические кризы); анорексия; инсомнии; гипогликемии на фоне длительной голодной паузы; гепатомегалия; рабдомиолиз (редко), клиника спастико-гиперкинетической формы детского церебрального паралича

3.2. Лабораторная (биохимическая) диагностика

Биологический материал для биохимического анализа при диагностике ГА1 — это образцы мочи, плазмы крови, сухие пятна крови (высушенные на фильтровальной бумаге), а для молекулярно-генетического анализа чаще всего используют цельную кровь, взятую в пробирку с антикоагулянтом ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота), но также можно использовать сухие пятна крови.

Определение уровня аналитов в образцах проводят с использованием технологии газовой хроматографии-масс-спектрометрии (ГХ-МС) и тандемной масс-спектрометрии, чувствительных и специфичных аналитических методов в биохимии, позволяющих проводить качественный (идентификацию веществ в смеси) и количественный анализ. Количественная оценка проводится сравнением интенсивности сигнала от аналитов с внутренними стандартами. Для разделения многокомпонентных смесей применяется хроматографическое разделение, предшествующее масс-спектрометрии, что особенно важно при диагностике наследственных болезней обмена, основанной на оценке концентрации того или иного вещества в биологических жидкостях.

Как правило, при диагностике ГА1 проводится биохимический анализ глутарилкарнитина (C5DC) в крови методом тандемной масс-спектрометрии, а уровень глутаровой кислоты и 3-ОН-глутаровой органической кислоты определяют в образцах мочи методом ГХ-МС (рис. 3.2). При ГА1 также может наблюдаться повышение уровня глютаконовой кислоты. Несмотря на то, что глутарил-КоА-дегидрогеназа участвует в метаболизме лизина и триптофана, их концентрация в биологических жидкостях пациента при ГА1 не повышается. Важно учитывать,

что, как обсуждалось ранее, у некоторых пациентов с ГА1 концентрация глутаровой кислоты в биологических жидкостях может быть в пределах нормы.



Рис. 3.2. Алгоритм биохимической диагностики глутаровой ацидурии, тип I (Источник: Клинические рекомендации «Глутаровая ацидурия тип 1»; https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/406_3#doc_b).

3.3. Инструментальная диагностика

Важнейшую роль в диагностике ГА1 играют инструментальные методы, в первую очередь МРТ и компьютерная томография (КТ) головного мозга. Результаты, полученные с использованием этих методов, могут варьировать, однако сочетание ряда признаков позволяет заподозрить ГА1, при этом выявляемые при ГА1 изменения головного мозга высокоспецифичны и присутствуют у подавляющего большинства пациентов даже на ранней стадии болезни, в связи с чем рекомендуется проведение МРТ и/или КТ головного мозга всем пациентам с подозрением на ГА1.

Наиболее частые нейрорадиологические признаки ГА1 — лобно-теменная гипоплазия/атрофия, вентрикуломегалия, субдуральные гематомы, задержка миелинизации/демиелинизация и некроз базальных ганглиев. У пациента может наблюдаться как одно, так и несколько таких изменений в разных сочетаниях. Отличительная нейрорадиологическая особенность ГА1 — это симметричное расширение сильвиевых щелей с образованием «крыльев летучей мыши» или «эффекта надкушенного яблока» (встречается у большинства пациентов — до 95% случаев); также для большинства пациентов с ГА1 даже на досимптоматической стадии заболевания характерно расширение субарахноидальных пространств, не претерпевающих изменений при контрольных МРТ головного мозга, при этом толщина коры головного мозга находится в норме, а извилины нормально развиты.

У большинства пациентов выявляются субдуральные гигромы/гематомы, часто расположенные двусторонне, реже с односторонней локализацией, а также битемпоральные арахноидальные или субэпендимальные кисты, для которых в редких случаях возможна односторонняя локализация.

У многих пациентов с ГА1 происходят изменения белого вещества головного мозга, зачастую в сочетании с некрозом базальных ганглиев, и поражение белого вещества, преимущественно симметричное, выявляемое в перивентрикулярных зонах в области передних и задних рогов боковых желудочков и в области семиовального центра. Иногда наблюдается демиелинизация (возможно, гипомиелинизация) субкортикальных U-волокон. В ряде клинических случаев у пациентов с ГА1 наблюдается поражение мозолистого тела.

3.4. Молекулярно-генетическая диагностика

Для подтверждающей диагностики ГА1 применяют молекулярно-генетический анализ, также известный как ДНК-диагностика (согласно классическому определению термина, «методический подход, позво-

ляющий диагностировать заболевание на основе анализа нуклеотидной последовательности ДНК»). ГА1 наследуется по аутосомно-рецессивному типу, т.е. манифестация болезни происходит в случае наличия в гене гомозиготных или компаунд-гетерозиготных (расположенных в одном гене) патогенных нуклеотидных вариантов, и наследование данного заболевания не связано с полом.

По типу изменений в белке, кодируемом данным геном, нуклеотидные варианты (замены) подразделяют на (1) синонимичные варианты, не приводящие к аминокислотным заменам; (2) миссенс-варианты, приводящие к замене аминокислоты; (3) нонсенс-варианты, приводящие к возникновению стоп-кодона; (4) инсерции или делеции, не приводящие к сдвигу рамки считывания; (5) инсерции или делеции, приводящие к сдвигу рамки считывания; (6) варианты, приводящие к нарушению существующих или появлению новых участков сплайсинга. Наконец, варианты могут располагаться в промоторной области гена — участке, с которым связываются транскрипционные факторы, регулирующие экспрессию данного гена, и РНК-полимераза (фермент, синтезирующий мРНК на матрице ДНК).

Нуклеотидные варианты подразделяют на (1) патогенные (pathogenic, P); (2) вероятно (предположительно) патогенные (likely pathogenic, LP); (3) неопределенной клинической значимости (variant of uncertain significance, VUS); (4) вероятно (предположительно) доброкачественные, непатогенные (likely benign viariant); (5) непатогенные, доброкачественные (benign variant), ранее описанные как полиморфизмы с высокими частотами вариантного аллеля в популяциях.

Важно учитывать, что варианты, расположенные в некодирующих участках гена, также могут быть патогенными и влиять на фенотип и особенности патогенеза заболевания. Например, варианты, расположенные в интронах, могут влиять на сплайсинг мРНК, как это показано для варианта IVS10-2A>G в гене *GCDH*. Кроме того, замены нуклеотидной последовательности гена в области, расположенной после стоп-кодона, могут влиять на стабильность мРНК. Общепринятая номенклатура вариантов нуклеотидных последовательностей в геноме разработана Международным сообществом по вариантам в геноме человека (Human Genome Variation Society, HGVS; http://varnomen.hgvs.org/).

Вариант обозначают порядковым номером, соответствующим положению вариантного аллеля в кодирующей ДНК (кДНК, англ. cDNA), идентификатор начинается с буквы «c», обозначающей, что речь идет о cDNA. Делеция обозначается «del» (deletion), вставка (инсерция) — «ins» (insertion), дупликации — «dup» (duplication). В случае если нуклеотидному варианту соответствует замена аминокислоты в белке, то возможно использовать обозначение, указывающее на порядковый номер аминокислоты в референсной белковой последовательности. Этому

номеру предшествует трех- или однобуквенный код, обозначающий аминокислоту в референсной белковой последовательности, а после номера идет трех- или однобуквенный код аминокислоты, образующейся в случае вариантного аллеля. В таком случае уникальный идентификатор варианта начинается с буквы «p» (protein — белок). Вариантам нуклеотидной последовательности гена присваиваются уникальные идентификационные номера — rs-номера, указывающие на их положение в референсной последовательности (reference sequence — референсная последовательность). Используя такой номер, подробную информацию о варианте можно найти в базе ClinVar (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/): например, rs121434369 (c.1204C>T) в гене *GCDH*, референсная последовательность NM_000159.4.

Для определения нуклеотидных последовательностей в образце ДНК используют методы секвенирования. Результаты секвенирования представляются в виде графического изображения секвенограммы (рис. 3.3).

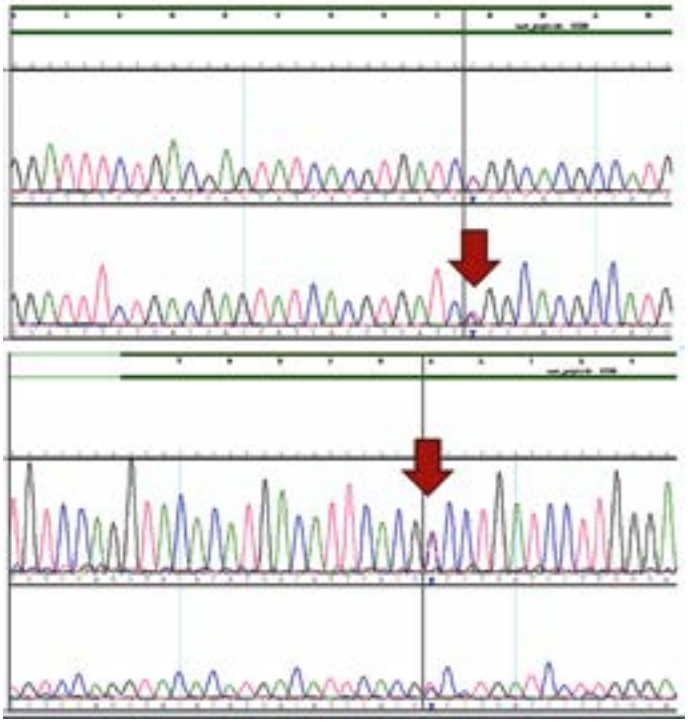


Рис. 3.3. Патогенные нуклеотидные варианты rs121434369 (NM_000159.4 c.1204C>T) и rs121434367 (NM_000159.4 c.1262C>T), выявленные в гетерозиготном состоянии у пациента с глутаровой ацидурией, тип I : секвенограмма, полученная методом Сэнгера. Патогенные нуклеотидные варианты обозначены стрелками.

Традиционно в молекулярно-генетической диагностике был наиболее распространен классический метод секвенирования по Сэнгеру, так называемый метод обрыва цепи, при котором проводят амплификацию ДНК в реакционной смеси, содержащей смесь дидезоксинуклеотидов, меченных разными флуоресцентными метками, с последующим анализом реакционной смеси с использованием капиллярного электрофореза. Помимо метода Сэнгера, в настоящее время разработаны и другие методы, основанные на разных принципах (пиросеквенирование, ионное полупроводниковое секвенирование, циклическое лигазное секвенирование, и т.д.). Наконец, с недавних пор в молекулярно-генетической диагностике стали широко применяться методы высокопроизводительного секвенирования (next generation sequencing, NGS). Эти методы позволяют за один рабочий цикл определить последовательность множества генов, анализируемых в данном исследовании, т.е. более быстро и экономично, по сравнению с использованием метода Сэнгера, проводить дифференциальную диагностику генетических заболеваний. В то же время метод Сэнгера рекомендовано использовать для валидации полученных результатов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Глутаровая ацидурия тип I. Клинические рекомендации РФ 2024 (Россия).* Режим доступа: https://diseases.medelement.com/disease/глутаровая-ацидурия-тип-i-кр-рф-2024/18148
2. Vijan A, Khoshpouri P, Murphy AN, Gala F. Glutaric aciduria type 1. *Radiographics*. 2023;43(11):e230114.
3. Xiao B, Qiu W, Ye J, et al. Prenatal diagnosis of glutaric acidemia I based on amniotic fluid samples in 42 families using genetic and biochemical approaches. *Front Gen.* 2020;11:496.
4. Байдакова Г.В., Иванова Т.А., Захарова Е.Ю., Кокорина О.С. Роль тандемной масс-спектрометрии в диагностике наследственных болезней обмена веществ. *Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2018;(3):96–105.*
5. Баранова П.В. Органическая ацидурия: основные принципы анализа органических кислот методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией: учебно-методическое пособие. Москва: Триумф, 2023. 80 с.
6. Мамедов И.С., Сухоруков В.С., Золкина И.В., и др. Оценка масс-спектрометрических показателей для дифференциальной диагностики наследственных нарушений обмена органических кислот у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2019;64(1):61–67.

7. Савостьянов К.В. Современные алгоритмы генетической диагностики редких наследственных болезней у российских пациентов: Монография. Научное издание. Москва: Полиграфист и издатель, 2022. 452 с.
8. Шляга С.В., Чурюмова Ю.А., Вохмянина Н.В., и др. Расширение диагностических возможностей неонатального селективного скрининга наследственных болезней обмена при помощи секвенирования нового поколения. Описание клинических случаев. *Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике.* 2019;(29):137–146.

УЧЕБНЫЙ МОДУЛЬ К РАЗДЕЛУ 3

На изучение данного раздела, включая проверку знаний обучающихся в течение **1 академического часа**, отводится **3 академических часа**.

Вопросы для обсуждения и проверки знаний обучающихся

(***Инструкция:*** *внимательно прочитайте задания, выберите один правильный ответ)*

1. Концентрация лизина и триптофана в биологических жидкостях пациентов при ГА1

А) значительно повышена
Б) значительно понижена
В) подвергается резким абнормальным суточным колебаниям
Г) не повышается

2. Концентрация глутаровой кислоты в биологических жидкостях

А) у некоторых пациентов с ГА1 может быть в пределах нормы
Б) значительно повышена у всех пациентов с ГА1
В) значительно понижена у всех пациентов с ГА1
Г) не может быть достоверно измерена современными методами

3. Дифференциальную диагностику ГА1 проводят

А) с состояниями, вызванными перинатальным поражением нервной системы, врожденным пороком головного мозга, спастико-гиперкинетической формой детского церебрального паралича
Б) последствиями внутриутробной инфекции, синдром «тряски младенца»
В) болезнью Канавана, синдромом Лея, метилмалоновой ацидемией/ацидурией, пропионовой ацидемией/ацидурией, ГА II типа и III типа, нарушениями транспорта рибофлавина
Г) всем вышеперечисленным

4. Концентрация C5DC <0,3 мкМ/л в образцах высушенных пятен крови

А) позволяет заподозрить ГА1
Б) исключает диагноз ГА1, если уровень глутаровой и 3-ОН-глутаровой кислот в норме
В) позволяет заподозрить ГА1, если уровень глутаровой и 3-ОН-глутаровой кислот в норме
Г) подтверждает диагноз ГА1

5. Тандемная масс-спектрометрия позволяет проводить

А) идентификацию веществ в смеси и их количественный анализ
Б) обогащение смеси выбранным аналитом
В) тонкослойную жидкостную хроматографию
Г) молекулярно-генетический анализ

6. Уровень глютаконовой кислоты при ГА1

А) всегда значительно повышен в первый год жизни пациентов
Б) всегда в границах нормы
В) значительно повышен у всех пациентов
Г) может повышаться

7. Результаты высокопроизводительного секвенирования (NGS) можно подтвердить

А) тонкослойной жидкостной хроматографией
Б) секвенированием по Сэнгеру
В) физикальным обследованием пациента
Г) спектроскопией кругового дихроизма

8. К методам секвенирования относятся

А) пиросеквенирование, ионное полупроводниковое секвенирование, циклическое лигазное секвенирование
Б) пиросеквенирование, ионное полупроводниковое секвенирование, полимеразное цепное секвенирование
В) пиросеквенирование, ионное сверхпроводниковое секвенирование, циклическое лигазное секвенирование
Г) парасеквенирование, ионное полупроводниковое секвенирование, циклическое лигазное секвенирование

9. Отличительная нейрорадиологическая особенность у большинства пациентов с ГА1 —

А) симметричное расширение сильвиевых щелей с образованием «крыльев летучей мыши» или «эффекта надкушенного яблока»
Б) симметричное сужение сильвиевых щелей с образованием «крыльев летучей мыши» или «эффекта надкушенного яблока»
В) поражение мозолистого тела
Г) отсутствие видимых изменений белого вещества

10. Наиболее частые нейрорадиологические признаки ГА1

А) лобно-теменная гипоплазия/атрофия, вентрикуломегалия, субдуральные гематомы, задержка миелинизации/демиелинизация, некроз базальных ганглиев
Б) лобно-теменная гиперплазия/гипертрофия, вентрикуломегалия, субдуральные гематомы, задержка миелинизации/демиелинизация, некроз базальных ганглиев
В) лобно-теменная гиперплазия/гипертрофия, вентрикуломегалия
Г) субдуральные гематомы, задержка миелинизации/демиелинизация, некроз базальных ганглиев

11. Секвенирование по Сэнгеру

А) позволяет в одной реакционной смеси одновременно определить нуклеотидную последовательность нескольких генов
Б) не позволяет в одной реакционной смеси одновременно определить нуклеотидную последовательность нескольких генов
В) можно использовать только для валидации результатов высокопроизводительного секвенирования (NGS)
Г) дает результаты, которые необходимо валидировать методом высокопроизводительного секвенирования (NGS)

12. К основным клиническим признакам ГА1 относится

А) макроцефалия
Б) заикание
В) гнездная алопеция
Г) миопия

13. Некроз базальных ганглиев при ГА1

А) зачастую происходит
Б) отсутствует
В) можно выявить только посмертно (post mortem)
Г) выявляют с помощью тандемной масс-спектрометрии

14. Патогенные нуклеотидные варианты в гене располагаются

А) только в кодирующих участках
Б) только в некодирующих участках
В) могут располагаться в кодирующих и некодирующих участках
Г) только в промоторной области

15. При ГА1

А) может происходить системное поражение многих органов
Б) поражается исключительно стриарная система головного мозга
В) поражаются только нейроны
Г) поражаются только почки из-за повышенного уровня органических кислот в моче

16. Субдуральные гигромы/гематомы у большинства пациентов с ГА1

А) всегда расположены двусторонне
Б) всегда имеют одностороннюю локализацию
В) часто расположены двусторонне, реже с односторонней локализацией
Г) часто расположены односторонне, реже с двусторонней локализацией

17. Промоторная область гена — это участок,

А) с которым связываются транскрипционные факторы, регулирующие экспрессию данного гена, и РНК-полимераза (фермент, синтезирующий мРНК на матрице ДНК)
Б) с которым связываются факторы терминации транскрипции
В) в котором всегда расположены патогенные нуклеотидные варианты
Г) анализ которого методом Сэнгера позволяет диагностировать ГА1

18. ГА1 наследуется

А) по аутосомно-рецессивному типу
Б) по аутосомно-доминантному типу
В) по сцепленному с полом типу наследования
Г) мозаично

19. ГА1 в Российской Федерации

А) включена в программу расширенного неонатального скрининга
Б) не включена в программу расширенного неонатального скрининга
В) планируется к включению в программу расширенного неонатального скрининга
Г) не планируется к включению в программу расширенного неонатального скрининга

20. Нонсенс-варианты в ДНК приводят

А) к возникновению стоп-кодона в мРНК
Б) замене аминокислоты в белке
В) развитию ГА1
Г) преждевременной терминации транскрипции

РАЗДЕЛ 4

ТЕРАПИЯ ГЛУТАРОВОЙ АЦИДЕМИИ, ТИП I

Комплексное лечение при ГА1 направлено на коррекцию метаболических нарушений и основано на следующих методах:

1) консервативные (патогенетическая диетотерапия, левокарнитин);
2) хирургические (лечение внутричерепных кровоизлияний и костных деформаций);
3) реабилитационные;
4) применение симптоматической терапии, направленной на коррекцию неврологических нарушений;
5) методы интенсивной терапии (в случае энцефалитоподобного криза).

Лечение начинают при достоверном повышении уровня глутаровой кислоты в моче, выявленного в ходе биохимической диагностики, до получения результатов молекулярно-генетического анализа. Для лечения энцефалитоподобного криза в международные стандарты включены методы интенсивной терапии.

4.1. Диетотерапия

Всем пациентам с установленным диагнозом ГА1 назначается патогенетическая диетотерапия, при которой из питания исключаются высокобелковые продукты, богатые лизином и триптофаном, для компенсации дефицита белка используются специализированные продукты на основе смесей аминокислот без лизина и триптофана (или с незначительным содержанием последнего).

Диетотерапия при ГА1 направлена на снижение поступления лизина, триптофана, 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 лизина в них составляет 6–9% и триптофана 0,6–2%. В растительных же продуктах (овощи, фрукты, некоторые крупы) содержание указанных аминокислот минимально. Количество лизина в грудном молоке известно — 86 мг на 100 мл. Такая диетотерапия с низким содержанием лизина и триптофана должна соблюдаться строго пожизненно.

Лизин и триптофан — незаменимые аминокислоты и в минимально допустимых количествах должны поступать в организм. Минимально допустимые потребности в лизине и необходимое потребление специализированной смеси аминокислот в питании детей разного возраста представлены в табл. 4.1.

Таблица 4.1.

Диета с низким содержанием лизина

Лечение	**Возраст**				
	0–6 мес	**7–12 мес**	**1–3 года**	**4–6 лет**	**>6 лет**
Лизин (из натурального белка), мг/кг в сутки	100	90	80–60	60–50	Контроль потребления белка, использование натуральных продуктов с низким содержанием лизина
АКС (специализированная смесь без лизина и триптофана), г/кг в день	1,3–0,8	1,0–0,8	0,8	0,8	
Энергия, ккал /кг в день	100–80	80	94–81	86–63	

При расчете низкобелковой диеты со сниженным содержанием лизина и триптофана необходимо помнить, что лизин и триптофан содержатся практически во всех продуктах, и учитывать это при составлении лечебного рациона.

При ГА 1 применяют два варианта лечебного питания. Первый — это диета с низким содержанием лизина и триптофана с использованием специализированного продукта. Данный вариант диеты показан в первую очередь детям (с рождения до 18 лет), у взрослых пациентов также может быть использован этот вариант диеты, но можно применять и второй — лечебный рацион с низким содержанием общего белка, без приема специализированной смеси. Применение второго варианта диеты повышает риск алиментарной недостаточности незаменимых аминокислот и других эссенциальных нутриентов, что может привести к развитию различных вегетативных нарушений (нарушения сна, эмоциональная лабильность и т.п.). Источником натурального белка для пациентов первого года жизни являются материнское молоко или детская молочная смесь, продукты низкобелкового прикорма (овощи, фрукты, крупы), для пациентов более старшего возраста — овощи, крупы, фрукты, ягоды, растительные масла, сладости, специальные низко- и безбелковые продукты и полуфабрикаты — аналоги натуральных (напитки с молочным вкусом, смеси для выпечки хлеба, напитки с молочным вкусом, макаронные и кондитерские изделия).

4.2. Медикаментозное лечение

При ГА1 наблюдается вторичная недостаточность карнитина в тканях. Препараты левокарнитина восполняют этот вторичный дефицит, связывают глутаровую кислоту и обеспечивают ее выведение из организма в виде глутарилкарнитина. Начальная доза левокарнитина составляет 100 мг/кг в сутки для всех возрастов, и она может быть снижена до 30 мг/кг в сутки у пациентов старше 6 лет при нормальном уровне свободного карнитина в крови. В период метаболического криза (на фоне острых или обострения хронических заболеваний) доза левокарнитина увеличивается в 2 раза (возможно внутривенное введение препаратов левокарнитина). Фармакотерапия экстрапирамидных нарушений проводится препаратами из группы миорелаксантов центрального действия. Препаратами первой очереди для коррекции спастичности и мышечной дистонии является баклофен, препараты из группы производных бензодиазепинов (диазепам, клоназепам), направленные на коррекцию генерализованных и фокальных дистоний. При выраженных дистониях и спастичности баклофен может применяться интратекально.

Препараты леводопы и тригексифенидил считаются медикаментами второй очереди при выраженном дистоническом синдроме. Тригексифенидил назначают детям в возрасте старше 5 лет. Альтернативным методом лечения тяжелых фокальных дистоний и спастичности является ботулинотерапия. Терапия проводится аналогично таковой при детском церебральном параличе. Лечение эпилептических приступов заключается в индивидуальном подборе противоэпилептических препаратов. Назначение препаратов вальпроевой кислоты не рекомендуется, так как вальпроаты выводятся из организма в виде вальпроилкарнитина, что истощает резерв свободного карнитина и угнетает работу дыхательной цепи митохондрий.

4.3. Терапия метаболического криза

Метаболический криз может развиться при любом инфекционном заболевании, вакцинации или хирургических вмешательствах, в основном в возрасте до 6 лет. Симптомами декомпенсации являются повторные рвоты, диарея, усиление неврологических расстройств (мышечная гипотония/ригидность, повышенная возбудимость, мышечная дистония, угнетение сознания). У детей старше 6 лет риск развития острых неврологических нарушений во время кризов снижается.

Неотложная терапия, направленная на восстановление гомеостаза, должна начинаться немедленно с предотвращения катаболических процессов, коррекции кислотно-щелочного состояния, повышения дозы левокарнитина (до 150–200 мг/кг в сутки; возможно внутривенное введение). Суточная доза распределяется на несколько приемов (болюсных введений).

В течение 24–48 часов в питании используют только аминокислотные смеси без лизина и триптофана. При невозможности самостоятельного приема пищи пациент вскармливается через назогастральный зонд или гастростому. Источник натурального белка вводят не позднее третьих суток от развития метаболического криза, начиная с 1/4 ранее рассчитанной дозы.

4.4. Хирургическое лечение

Нейрохирургическое лечение проводится при наличии субдуральных гигром и арахноидальных кист, гидроцефалии и других патологий. Нейроортопедическое лечение показано пациентам с тяжелыми костными деформациями, такими как контрактуры, вывих бедра и др.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Boy N, Mühlhausen C, Maier EM, et al. Recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type 1: third revision. *J Inherit Metab Dis.* 2023;46(3):482–519.
2. Боровик Т.Э., Бушуева Т.В., Вознесенская Т.С., и др. *Клиническая диетология детского возраста*. Руководство для врачей под редакцией Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: Медицинское информационное агентство, 215. 720 с.
3. Захарова Е.Ю., Михайлова С.В., Зарубина В.В., и др. Практические аспекты терапии при глутаровой ацидурии типа 1. *Нервно-мышечные болезни.* 2021;11(4):12–25.

УЧЕБНЫЙ МОДУЛЬ К РАЗДЕЛУ 4

На изучение данного раздела, включая проверку знаний обучающихся **за 1 академический час**, рекомендовано отводить **3 академических часа**.

Вопросы для проверки знаний обучающихся

***(Инструкция:** внимательно прочитайте задания, выберите один правильный ответ)*

1. Содержание лизина в белках животного происхождения составляет

А) 6–9%
Б) 1–2%
В) 10–15%
Г) 20–25%

2. Содержание лизина в белках растительного происхождения составляет

А) 6–9%
Б) 1–2%
В) 10–15%
Г) 20–25%

3. При глутаровой ацидурии, тип I, в питании ограничиваются аминокислоты

А) лизин, триптофан
Б) метионин, треонин, валин, изолейцин
В) лейцин
Г) фенилаланин

4. Альтернативным методом лечения тяжелых фокальных дистоний является

А) нейроортопедическое лечение
Б) нейрохирургическое лечение
В) ботулинотерапия
Г) витаминотерапия

5. Метаболический криз — это

А) генетически обусловленное заболевание, приводящее к нарушению процессов метаболизма
Б) любое заболевание, которое может приводить к нарушению процессов метаболизма
В) совокупность нарушений метаболизма, первые описанных в 1975 году Альбертом Кризом
Г) критическое, угрожающее жизни состояние, спровоцированное неблагоприятными факторами, которые стимулируют процессы клеточного катаболизма с накоплением токсичных метаболитов

6. Доза левокарнитина при метаболическом кризе увеличивается

А) в 10 раз
Б) в 5 раз
В) в 2 раза
Г) в 1,5 раза

7. Препарат первого выбора для лечения спастичности — это

А) мальтодекстрин
Б) баклофен
В) левокарнитин
Г) глицин

8. Нейрохирургическое лечение показано пациентам при наличии

А) контрактур
Б) вывиха бедра
В) сколиоза
Г) субдуральных гигром

9. Нейроортопедическое лечение показано пациентам при наличии

А) субдуральных гигром
Б) компенсированной гидроцефалии
В) контрактур
Г) арахноидальных кист

10. Вальпроевая кислота не рекомендуется для купирования эпилептических приступов при ГА1, так как

А) снижает резерв свободного карнитина
Б) вызывает гипогликемию
В) вызывает гипергликемию
Г) повышает уровень аммония крови

11. Диетотерапия с ограничением лизина и использованием специализированных смесей строго обязательна в возрасте

А) до 15 лет
Б) до 6 лет
В) до 5 лет
Г) до 10 лет

12. Из питания пациентов с ГА1 исключается

А) мясо
Б) фрукты
В) крупы
Г) овощи

13. Детям с ГА1 назначают специализированные смеси на основе аминокислот

А) без лизина и триптофана
Б) без тирозина
В) без фенилаланина
Г) без лейцина

14. Интенсивная терапия метаболического криза направлена в первую очередь на коррекцию

А) гомеостаза
Б) противоэпилептической терапии
В) артериального давления
Г) концентрации витамина D

15. Чаще метаболический криз развивается у пациентов в возрасте

А) 6–10 лет
Б) младше 6 лет
В) 10–15 лет
Г) старше 15 лет

16. Препараты второй очереди при выраженном дистоническом синдроме —

А) леводопа
Б) баклофен
В) фенобарбитал
Г) депакин

17. У пациентов старше 6 лет доза левокарнитина может быть снижена

А) до 5 мг/кг
Б) до 10 мг/кг
В) до 20 мг/кг
Г) до 30 мг/кг

18. Среднее содержание лизина в высокобелковых натуральных продуктах составляет

А) 12–15%
Б) 10–11%
В) 6–9%
Г) 3–4%

19. Среднее содержание триптофана в высокобелковых натуральных продуктах составляет

А) 10–11%
Б) 6–9%
В) 3–4%
Г) 0,6–2%

20. Примерное количество лизина в 100 мл женского молока составляет

А) 100 мг
Б) 86 мг
В) 20 мг
Г) 40 мг

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное учебно-методическое пособие обобщает современные представления о клинических, молекулярно-генетических и биохимических особенностях ГА1, этиологии и патогенезе, а также подходах к диагностике и терапии этого редкого наследственного заболевания. В результате ознакомления с данным пособием обучающиеся получат и усовершенствуют знания и профессиональные компетенции в области диагностики и терапии этого заболевания. Такое повышение профессиональной осведомленности и компетенции должно ускорить диагностику и снизить число диагностических ошибок, что в свою очередь будет способствовать своевременному назначению патогенетической терапии, снижению инвалидизации и летальности, улучшению качества жизни пациентов с ГА1.

ОТВЕТЫ К ЗАДАНИЯМ УЧЕБНЫХ МОДУЛЕЙ

Учебный модуль к разделу 1

1Г, 2А, 3А, 4А, 5Г, 6А, 7Г, 8А, 9В, 10В, 11А, 12А, 13А, 14А, 15В, 16А, 17А, 8А, 19Г, 20Г

Учебный модуль к разделу 2

1А, 2А, 3А, 4Г, 5В, 6Г, 7А, 8Б, 9В, 10А, 11В, 12В, 13А, 14Г

Учебный модуль к разделу 3

1Г, 2А, 3Г, 4Б, 5А, 6Г, 7Б, 8А, 9А, 10А, 11Б, 12А, 13А, 14В, 15А, 16В, 17А, 18А, 19А, 20А

Учебный модуль к разделу 4

1А, 2Б, 3А, 4В, 5Г, 6В, 7Б, 8Г, 9В, 10А, 11Б, 12А, 13А, 14А, 15Б, 16А, 17Г, 18В, 19Г, 20Б

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ РЕСУРСЫ В ИНФОРМАЦИОННОЙ СЕТИ ИНТЕРНЕТ

1. http://varnomen.hgvs.org/
2. http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php
3. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
4. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp
5. http://www.rosmedic.ru
6. http://www.univadis.ru
7. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/406_3
8. https://diseases.medelement.com/disease/глутаровая-ацидурия-тип-i-кр-рф-2024/18148
9. https://genome.ucsc.edu/
10. https://medlineplus.gov/genetics/
11. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/
12. https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Info/Index
13. https://www.genokarta.ru
14. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

ГЛУТАРОВАЯ АЦИДУРИЯ/АЦИДЕМИЯ, ТИП I: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ

Д.А. Чудакова, К.В. Савостьянов,
Т.В. Бушуева, А.А. Пушков

Учебное пособие

Выпускающий редактор: У. Г. Пугачева.
Корректор: М.Н. Шошина.
Верстка: Е.В. Зиновьева.

Подписано в печать 22.05.2025 г.
Отпечатано: ИП Мочалов С.В.
162614, Вологодская область, г. Череповец,
ул. Металлистов, д. 22.
Телефон: (8202) 59-64-28, 59-64-29.
Тираж 500 экз. Заказ №422.

ISBN 978-5-6054386-1-8