



Глутаровая ацидурия типа 1 у детей. Клиническое представление 46 случаев, диагностированных в России

С.В. Михайлова¹, Е.В. Сайфуллина², П.В. Баранова³, В.П. Воронцова¹, Д.И. Грибов¹, М.В. Заживихина¹, А.Н. Слатецкая¹, Р.В. Магжанов², В.А. Самохвалов⁴, М.Н. Вирцева⁵, Л.П. Борщева⁶, Э.Э. Кох⁶, М.В. Новикова⁷, А.В. Аbruкова⁸, Е.Ю. Беляшова⁹, Н.Ю. Герасименко¹⁰, Л.В. Гусева¹⁰, Ж.В. Юхименко¹¹, Н.В. Никитина¹², Т.И. Беляева¹², Т.А. Шкурко¹³, Н.А. Пичкур¹³, В.С. Какаулина^{14, 15}, Н.Л. Печатникова¹⁴, Н.А. Полякова¹⁴, С.А. Коростелев¹⁵, Д.В. Пьянков^{16, 17}, И.В. Канивец^{16, 17}, Н.А. Демина³, Е.Ю. Пыrkова³, Г.В. Байдакова³, М.В. Куркина³, Е.Ю. Захарова³

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, обособленное структурное подразделение «Российская детская клиническая больница», кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. Л.О. Бадаляна педиатрического факультета, кафедра молекулярной генетики и клеточных технологий медико-биологического факультета; Россия, 119571 Москва, Ленинский проспект, 117;

²Башкирский государственный медицинский университет; Россия, Республика Башкортостан, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3;

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

⁴Амурская областная клиническая больница. Медико-генетическая консультация; Россия, 675028 Благовещенск, ул. Воронкова, 26;

⁵МБУЗ «Городская поликлиника № 14 г. Ростова-на-Дону»; Россия, 344033 Ростов-на-Дону, ул. Портовая, 458;

⁶КГБУЗ «Красноярский краевой медико-генетический центр»; Россия, 660077 Красноярск, ул. Молокова, 7;

⁷Медико-генетическая консультация «ОКД ЦД и ССХ»; Россия, 628416 Сургут, проспект Ленина, 69/1;

⁸БУ «Президентский перинатальный центр» Минздрава Чувашии; Россия, Чувашская Республика, 428018 Чебоксары, Московский проспект, 9, корп. 1;

⁹ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница № 2». Медико-генетическая консультация; Россия, 460000 Оренбург, ул. Невельская, 24;

¹⁰БУЗОО ОКБ «Медико-генетическая консультация»; Россия, 644111 Омск, ул. Березовая, 3;

¹¹ГУЗ «Тульская детская областная клиническая больница»; Россия, 300010 Тула, ул. Бондаренко, 39;

¹²ГБУЗ СО «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка»; Россия, 620041 Екатеринбург, ул. Флотская, 52;

¹³Центр орфанных заболеваний НДСБ «ОХМАТДЕТ»; Украина, 01135 Киев, ул. Вячеслава Черновола, 28/1;

¹⁴ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049 Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1/9;

¹⁵Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святого Луки; Россия, 142191 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5;

¹⁶Медико-генетический центр «Геномед»; Россия, 115093 Москва, Подольское шоссе, 8, корп. 5;

¹⁷ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Марина Владимировна Куркина kurkina_marina87@mail.ru;
Светлана Витальевна Михайлова svetychvital@mail.ru

Введение. Глутаровая ацидурия типа 1 – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене *GCDH*, кодирующем фермент глутарил-КоА дегидрогеназу. Метаболический криз при глутаровой ацидурии типа 1 – это острое жизнеугрожающее состояние, требующее тщательной дифференциальной диагностики с рядом других состояний и незамедлительного начала патогенетической терапии.

Материалы и методы. Клинические проявления, нейровизуализационные характеристики болезни изучены у 46 пациентов с подтвержденным биохимическими и молекулярно-генетическими методами диагнозом глутаровой ацидурии типа 1. Методы: газовая хроматография с масс-спектрометрией, тандемная масс-спектрометрия, секвенирование по Сэнгеру, хромосомный микроматричный анализ экзонного уровня.

Результаты и обсуждение. Проведен ретроспективный анализ анамнестических данных, клинических, а также оценены характер и возраст манифестации болезни, провоцирующие факторы, спектр клинических проявлений и нейровизуализационные данные.

Заключение. При отсутствии массового неонатального скрининга крайне важное значение имеет ранняя диагностика болезни, так как своевременно начатое лечение поможет предотвратить прогрессирование неврологической

симптоматики и способствовать адаптации пациентов. С этой целью необходимо информировать врачей-педиатров, неврологов и нейрорадиологов об особенностях протекания глутаровой ацидурии типа 1 для повышения клинической настороженности в отношении данного заболевания.

Ключевые слова: глутаровая ацидемия (ацидурия) типа 1, клинические признаки, клинко-нейровизуализационные характеристики, макроцефалия, магнитно-резонансная томография, неонатальный скрининг

Для цитирования: Михайлова С.В., Сайфуллина Е.В., Баранова П.В. и др. Глутаровая ацидурия типа 1 у детей. Клиническое представление 46 случаев, диагностированных в России. *Нервно-мышечные болезни* 2021;11(2):61–79. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-2-61-79.

Glutaric aciduria type 1 in children. Clinical presentation of 46 cases in Russian families

S. V. Mikhailova¹, E. V. Saifullina², P. V. Baranova³, V. P. Vorontsova¹, D. I. Gribov¹, M. V. Zhivihina¹, A. N. Slatetskaya¹, R. V. Magzhanov⁴, V. A. Samokhvalov⁴, M. N. Virtseva⁵, L. P. Borscheva⁶, E. E. Koh⁶, M. V. Novikova⁷, A. V. Abrukova⁸, E. Yu. Belyashova⁹, N. Yu. Gerasimenko¹⁰, L. V. Guseva¹⁰, Zh. V. Yukhimenko¹¹, N. V. Nikitina¹², T. I. Belyaeva¹², T. A. Shkurko¹³, N. A. Pichkur¹³, V. S. Kakaulina^{14, 15}, N. L. Pechatnikova¹⁴, N. A. Polyakova¹⁴, S. A. Korostelev¹⁵, D. V. Pyankov¹⁶, I. V. Kanivets^{16, 17}, N. A. Demina³, E. Yu. Pyrkova³, G. V. Baidakova³, M. V. Kurkina³, E. Yu. Zakharova³

¹Russian Children's Clinical Hospital of the Federal Autonomous Educational Institute of Higher Education, Russian National Medical Research University named after N. I. Pyrogov, Ministry of Health of Russia; 117 Leninsky Prospekt, Moscow 119571, Russia;

²Bashkir State Medical University; 3 Lenina St., Ufa 450008, Russia;

³Medical Genetic Research Center named after N. P. Bochkov; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

⁴Amur Regional Clinical Hospital. Medical Genetic Consultation; 26 Voronkova St., Blagoveshchensk 675028, Russia;

⁵City Polyclinic No. 14 of the city of Rostov-on-Don; 458 Portovaya St., Rostov-on-Don 344033, Russia;

⁶Krasnoyarsk Regional Medical-Genetic Center; 7 Molokova St., Krasnoyarsk 660077, Russia;

⁷Medical Genetic Consultation "DCD CD and CSS"; 69/1 Lenina Prospekt, Surgut 628416, Russia;

⁸Presidential Perinatal Center; 9 b. 1 Moskovsky Prospekt, Cheboksary 428018, Russia;

⁹Orenburg Regional Clinical Hospital No. 2, Medical Genetic Consultation; 24 Nevelskaya St., Orenburg 460000, Russia;

¹⁰Regional Clinical Hospital of the Omsk region; 3 Berezovaya St., Omsk 644111, Russia;

¹¹Tula Children's Regional Clinical Hospital; 39 Bondarenko St., Tula 300010, Russia;

¹²Clinical and Diagnostic Center of Sverdlovsk region, "Maternal and Child Health Protection"; 52 Flotskaya St., Yekaterinburg 620041, Russia;

¹³Orphan Diseases Center NCSH "OKHMATDET"; 28/1 Vyacheslava Chernovolova St., Kiev 01135, Ukraine;

¹⁴Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Department of Healthcare of the City of Moscow; 1/9 4th Dobryninsky Lane, Moscow 119049, Russia;

¹⁵Institute of Pediatric Neurology and Epilepsy named after Saint Luke; 5 Nagornaya St., Moscow, Troitsk 142191, Russia;

¹⁶Medical Genetic Center "Genomed"; Build. 5, 8 Podolskoe Shosse, Moscow 115093, Russia;

¹⁷Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Marina Vladimirovna Kurkina kurkina_marina87@mail.ru;
Svetlana Vitalievna Mikhailova svetychvital@mail.ru

Background. Glutaric aciduria type 1 is an autosomal recessive disease caused by mutations in the *GCDH* gene, which encodes the enzyme glutaryl-CoA dehydrogenase. Metabolic crisis in type 1 glutaric aciduria is an acute life-threatening condition that requires careful diagnosis with a number of other conditions and the immediate initiation of pathogenetic therapy.

Materials and methods. Clinical manifestations, neuroimaging characteristics of the disease were studied in 46 patients with diagnosed glutaric aciduria type 1 confirmed by biochemical and molecular genetic methods. Methods: gas chromatography with mass spectrometry, tandem mass spectrometry, Sanger sequencing, chromosomal microarray analysis of the exon level.

Results and discussion. A retrospective analysis of anamnestic and clinical data was carried out, and the nature and age of disease manifestation, provoking factors, a spectrum of clinical manifestations and neuroimaging data were assessed.

Conclusion. How initiated treatment prevents progression of neurological symptom relief and patient adaptation. With the help of the goal, it is necessary to inform pediatricians, neurologists and neuroradiologists about this feature of the course of glutaric aciduria type 1 in order to increase the clinical alertness of this disease.

Key words: glutaric acidemia (aciduria) type 1, clinical signs, clinical neuroimaging characteristics, macrocephaly, magnetic resonance imaging, neonatal screening

For citation: Mikhailova S.V., Saifullina E.V., Baranova P.V. et al. Glutaric aciduria type 1 in children. Clinical presentation of 46 cases in Russian families. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2021;11(2):61–79. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-2-61-79.

Генетические, биохимические и клинические характеристики пациентов с глутаровой ацидурией типа 1 (адаптировано из [8])
 Genetic, biochemical and clinical characteristics of patients with glutaric aciduria type 1 (adapted from [8])

Пациент Patient	ГА GA	3-ГТК 3-HGA	C5DC	Генотип Genotype	Пол Gender	Клинические данные Clinical data			
	0–2 ммоль/ моль CRE 0–2 mmol/mol CRE	0–2 ммоль/ моль CRE 0–2 mmol/mol CRE	0–0,45 нМ/л 0–0.45 nM/l			Возраст манифеста- ции, месяцы Age of ma- nifestation, months	Провоци- рующий фактор Trigger	Острая/под- острая энце- фалопатия Acute/subacute encephalopathy	Гиперкине- тический синдром Dystonia
1	182	148	3,3	p.Ala195Thr/ p.Arg402Trp	М	6	Нет None	О. энц. A. enc.	+
2	250	Н. о. N. d.	0,54	p.Ala195Thr/ p.Arg402Trp	Ж F	12	Инфекция Infection	О. энц. A. enc.	+
3	430	21	1,35	p.Gly393Glu/?		9	Инфекция Infection	О. энц. A. enc.	+
4	605	327	Н. о. N. d.	p.Arg402Trp/ p.Ala421Val	Ж F	37	Нет None	О. энц. A. enc.	+
5	916	114	4.16	c.219delC/p.Ala421Val	Ж F	6	Инфекция Infection	О. энц. A. enc.	+
6	997	110	1,7	p.Arg402Trp/микроделеция короткого плеча (p) хромосомы 19 с позиции 12991506 до 13003217 (11711 b.p.) p.Arg402Trp/microdeletion of the short arm (p) of chromosome 19 from position 12991506 to 13003217 (11711 b.p.)	Ж F	4.5	Вакцинация Vaccination	П/о. энц. S/a. enc.	+
7	1454	1032	2,17	c.219delC/p.Arg402Trp	М	6	Инфекция Infection	О. энц. A. enc.	+
8	1499	1354	1,25	p.Ala195Thr/p. Ala349Thr	Ж F	9	Нет None	О. энц. A. enc.	Н. о. N. d.
9	1645	1097	1,97	c.219delC/p.Arg402Trp	М	5	Инфекция Infection	О. энц. A. enc.	+
10	2440	62	2,87	c.219delC/p.Arg402Trp	Ж F	6	Нет None	О. энц. A. enc.	+
11	2508	24	6,12	p.Arg402Trp/ p.Arg402Trp	М	1	Нет None	О. энц. A. enc.	–
12	2667	464	7,77	p.Arg402Trp/ p.Arg402Trp	М	6	Инфекция Infection	О. энц. A. enc.	+
13	2781	49	1,09	p.Arg402Trp/ p.Arg402Trp	Ж F	42	Инфекция Infection	О. энц. A. enc.	+
14	2782	534	6,95	p.Arg402Trp/ p.Arg402Trp	М	5	Нет None	О. энц. A. enc.	+
15	2803	90	0,68	p.Arg402Trp/ p.Arg402Trp	Ж F	5.5	Нет None	О. энц. A. enc.	+
16	2852	47	3,44	p.Ser216Leu/ p.Arg402Trp	М	36	Травма головы Brain trauma	П/о. энц. S/a. enc.	+
17	2974	65	8,28	p.Gly235Asp/делеция не выявлена ХМА p.Gly235Asp/deletion not detected by CMA	Ж F	19	Инфекция Infection	О. энц. A. enc.	+
18	3348	1032	2,21	p.Arg402Trp/ p.Arg402Trp	Ж F	14	Нет None	О. энц. A. enc.	+

Пациент Patient	Клинические данные Clinical data				МРТ-данные головного мозга MRI data of the brain				
	Эпилепсия Seizure	ЗПРР Cognitive delay	Потеря моторных навыков Motor regression	Макроцефалия Macrocephaly	Увеличенные лобно-теменно-височные пространства Enlarged fronto-parieto-temporal spaces	Двустороннее поражение хвостатого ядра Bilateral caudate nucleus lesion	Лейкоэнцефалопатия Leukoencephalopathy	Двусторонние височные арахноидальные кисты Bilateral temporal arachnoid cysts	Субдуральные гигромы Subdural fluid accumulation
1	–	+	+	+	+	+	+	–	–
2	+	+	+	+	+	–	+	+	–
3	–	–	–	+	+	+	+	+	–
4	–	–	+	–	+	+	+	–	–
5	+	+	+	+	+	–	+	–	–
6	+	+	+	–	+	+	+	–	–
7	–	+	–	+	+	+	+	+	+
8	+	Н. о. N. d.	+	Н. о. N. d.	+	+	+	+	–
9	–	–	+	+	+	–	–	+	–
10	+	+	+	–	+	+	–	–	–
11	+	+	–	+	+	+	+	+	–
12	+	+	+	+	+	+	+	+	–
13	+	–	–	–	+	–	+	–	–
14	–	+	–	+	+	+	+	–	–
15	+	+	+	+	+	–	+	–	–
16	–	+	–	+	+	+	+	+	+
17	+	+	+	+	+	+	+	–	–
18	+	+	+	–	+	+	+	–	–

Пациент Patient	ГА GA	3-ГТК 3-HGA	C5DC	Генотип Genotype	Пол Gender	Клинические данные Clinical data			
	0–2 ммоль/ моль CRE 0–2 mmol/mol CRE	0–2 ммоль/ моль CRE 0–2 mmol/ mol CRE	0–0,45 нМ/л 0–0.45 nM/l			Возраст манифеста- ции, месяцы Age of ma- nifestation, months	Провоци- рующий фактор Trigger	Острая/под- острая энце- фалопатия Acute/subacute encephalopathy	Гиперкине- тический синдром Dystonia
19	3402	97	3,04	c.79delG/p.Arg402Trp	Ж F	5	Нет None	О. энц. A. enc.	+
20	3478	Н. о. N. d.	1,63	p.Arg402Trp/ p.Arg402Trp	Ж F	14	Нет None	О. энц. A. enc.	+
21	3542	3163	8,07	p.Pro248Leu/ p.Arg402Trp	М	5	Вакцина- ция Vaccination	П/о. энц. S/a. enc.	+
22	3753	29	1,91	p.Phe177Leu/ p.Phe177Leu	Ж F	1	Нет None	П/о. энц. S/a. enc.	+ (+ атак- сия ataxia)
23	3822	267	4,39	p.Arg402Trp/ p.Arg402Trp	М	30	Нет None	Н. о. N. d.	– (+ атак- сия ataxia)
24	4099	809	Н. о. N. d.	c.219delC/ p.Arg402Trp	М	6	Инфекция Infection	О. энц. A. enc.	+
25	4974	135	7,68	p.Arg402Trp/ p.Arg402Trp	М	18	Нет None	О. энц. A. enc.	+
26	5286	41	150	p.Arg402Trp/микро- делеция короткого плеча (p) хромосомы 19 с позиции 12994984 до13003217 (8233 b.p.) p.Arg402Trp/microdeletion of the short arm (p) of chromosome 19 from position 12994984 to13003217 (8233 b.p.)	М	8,5	Нет None	О. энц. A. enc.	+
27	5692	82	3,07	c.127 +1G>T/ p.Arg402Trp	М	5	Вакцина- ция Vaccination	О. энц. A. enc.	+
28	6640	1305	Н. о. N. d.	p.Arg402Trp/ p.Ala421Val	М	10	Инфекция Infection	О. энц. A. enc.	+
29	7620	631	1,43	p.Leu54Pro/ p.Arg402Trp	Ж F	15	Нет None	Н. о. N. d.	+
30	8265	20	3,85	p.Arg128Term/ p.Arg402Trp	Ж F	21	Нет None	О. энц. A. enc.	– (+ атак- сия ataxia)
31	17577	6867	0,93	c.471_473delCGA/ p.Ala421Val	М	4,5	Вакцина- ция Vaccination	П/о. энц. S/a. enc.	+
32	21710	926	0,57	p.Arg402Trp/ p.Ala421Val	Ж F	8,5	Инфекция Infection	О. энц. A. enc.	
33	Н. о. N. d.	Н. о. N. d.	4,12	p.Arg402Trp/ p.Arg402Trp	М	1	Нет None	О. энц. A. enc.	+
34	419	Н. о. N. d.	2,4	p.Arg386Gln/ p.Arg402Trp	Ж F	10	Нет None	О. энц. A. enc.	+
35	200	Н. о. N. d.	0,83	p.Arg402Pro/?	М	11	Травма головы Brain trauma	О. энц. A. enc.	+

Продолжение таблицы
Continuation of table

Пациент Patient	Клинические данные Clinical data				МРТ-данные головного мозга MRI data of the brain				
	Эпилепсия Seizure	ЗПРР Cognitive delay	Потеря моторных навыков Motor regression	Макроцефалия Macrocephaly	Увеличенные лобно-теменно-височные пространства Enlarged fronto-parieto-temporal spaces	Двустороннее поражение хвостатого ядра Bilateral caudate nucleus lesion	Лейкоэнцефалопатия Leukoencephalopathy	Двусторонние височные арахноидальные кисты Bilateral temporal arachnoid cysts	Субдуральные гигромы Subdural fluid accumulation
19	–	+	+	+	+	Н. о. N. d.	Н. о. N. d.	Н. о. N. d.	Н. о. N. d.
20	+	+ (мягкая mild)	+	+	+	+	+	+	-
21	–	+	+	+	+	+	+	–	+
22	–	-	–	+	+	–	+	–	–
23	–	-	–	+	+	–	+	+	–
24	–	+ (мягкая mild)	+	+	+	+	–	+	–
25	+	+	+	+	+	–	+	+	–
26	–	+	+	+	+	+	+	–	+
27	–	+	+	–	+	+	+	–	–
28	+	+	+	+	+	+	+	–	–
29	–	-	–	+	+	–	+	–	–
30	+	-	–	+	+	+	+	–	–
31	–	+ (мягкая mild)	+	–	+	+	+	–	–
32	+	+	+	+	+	–	+	–	–
33	+	+	–	+	+	+	+	+	–
34	+	+	+	–	+	+	+	+	+
35	–	+	+	+	+	–	+	+	+

Пациент Patient	ГА GA	3-ГГК 3-HGA	C5DC	Генотип Genotype	Пол Gender	Клинические данные Clinical data			
	0–2 ммоль/ моль CRE 0–2 mmol/mol CRE	0–2 ммоль/ моль CRE 0–2 mmol/ mol CRE	0–0,45 нМ/л 0–0.45 nM/l			Возраст манифеста- ции, месяцы Age of ma- nifestation, months	Провоци- рующий фактор Trigger	Острая/под- острая энце- фалопатия Acute/subacute encephalopathy	Гиперкине- тический синдром Dystonia
36	825	Н. о. N. d.	0,64	p.Arg402Trp/ p.Ala421Val	М	9	Травма головы Brain trauma	О. энц. A. enc.	+
37	1796	Н. о. N. d.	0,62	p.Arg402Trp/ p.Ala421Val	М	10	Нет None	П/о. энц. S/a. enc.	+
38	214	Н. о. N. d.	0,75	p.Ala421Val/ p.Ala421Val	Ж F	11	Нет None	О. энц. A. enc.	–
39	Н. о. N. d.	Н. о. N. d.	Н. о. N. d.	p.Arg402Trp/ p.Ala421Val	М	1	Нет None	П/о. энц. S/a. enc.	+
40	12438	691	1,59	p.Arg402Trp/ p.Arg402Trp	М	6,5	Вакцина- ция Vaccination	О. энц. A. enc.	+
41	101	101	3,66	p.Gly390Ala/ p.Arg402Trp	М	3	Вакцина- ция Vaccination Инфекция Infection	О. энц. A. enc.	+
42	876	Н. о. N. d.	1,51	p.Arg402Trp/ p.Arg402Trp	Ж F	3	Вакцина- ция Vaccination	О. энц. A. enc.	+
43	Н. о. N. d.	Н. о. N. d.	1,47	p.Arg402Trp/ p.Arg402Trp	М	5	Вакцина- ция Vaccination	О. энц. A. enc.	+
44	2112	384	1,6	p.Gly390Arg/ p.Ala421Val	М	9	Нет None	О. энц. A. enc.	+
45	2051	312	2,85	p.Arg402Trp/ p.Ala421Val	М	1 неделя (н. с.) 1 week (n. s.)	Нет None	–	+ (мягкая) + (mild)
46	2006	Н. о. N. d.	2,09	c.219delC/?	М	1 неделя (н. с.) 1 week (n. s.)	нет клинических симптомов no clinical data		
47	Н. о. N. d.	Н. о. N. d.	Н. о. N. d.	p.Arg402Trp/ p.Arg402Trp	М	12	Нет None	П/о. энц. S/a. enc.	– (+ атак- сия ataxia)
48	1,85	5	0,82	p.Val400Met/ p.Val400Met	Ж F	Нет клинических данных No clinical data			
49	4750	281	1,99	p.Phe177Leu/ p.Gly300Ser	Ж F	Нет клинических данных No clinical data			
50	1066	Н. о. N. d.	0,6	c.219delC/?	М	Нет клинических данных No clinical data			
51	6016	678	2,54	p.Arg402Trp/?	Ж F	Нет клинических данных No clinical data			

Примечание. Жирный шрифт – неописанные ранее; “–” – нет; “+” – да; 3-ГГК – 3-гидроксиглутаровая кислота; О. энц. – острая энцефалопатия; C5DC – глутарилкарнитин; ХМА – хромосомный микроматричный анализ; Ж – женский пол; ГК – глутаровая кислота; М – мужской пол; Н. о. – не определено; Н. с. – неонатальный скрининг; П/о. энц. – подострая энцефалопатия; ЗППР – задержка психоречевого развития; МРТ – магнитно-резонансная томография.

Окончание таблицы
End of table

Пациент Patient	Клинические данные Clinical data				МРТ-данные головного мозга MRI data of the brain				
	Эпилепсия Seizure	ЗПРР Cognitive delay	Потеря моторных навыков Motor regression	Макроцефалия Macrocephaly	Увеличенные лобно-теменно-височные пространства Enlarged fronto-parieto-temporal spaces	Двустороннее поражение хвостатого ядра Bilateral caudate nucleus lesion	Лейкоэнцефалопатия Leukoencephalopathy	Двусторонние височные арахноидальные кисты Bilateral temporal arachnoid cysts	Субдуральные гигромы Subdural fluid accumulation
36	–	+	+	+	+	+	–	+	+
37	–	+ (мягкая mild)	+	+	+	–	+	+	–
38	+	+	+	+	+	+	+	+	–
39	+	+	+	+	+	–	+	+	–
40	+	+	+	–	+	+	+	+	–
41	+	+	+	–	+	+	+	+	–
42	–	+	+	+	+	+	+	+	–
43	–	+	+	+	+	+	+	+	–
44	+	+	+	+	+	Н. о. N. d.	Н. о. N. d.	Н. о. N. d.	Н. о. N. d.
45	–	+ (мягкая mild)	–	+	+	–	–	–	–
46	Нет клинических симптомов No clinical data								
47	–	–	±	+	+	–	+	+	–
48	Нет клинических данных No clinical data								
49	Нет клинических данных No clinical data								
50	Нет клинических данных No clinical data								
51	Нет клинических данных No clinical data								

Note. Bold font – undescribed earlier; “–“ – no; “+” – yes; 3-HGA – 3-hydroxyglutaric acid; A. enc. – acute encephalopathy; C5DC – glutaryl carnitine; CMA – chromosomal microarray analysis; F – female; GA – glutaric acid; M – male; N. d. – not determined; N. s. – neonatal screening; S/a. enc. – subacute encephalopathy; MRI – magnetic resonance imaging.

В 48 семьях с подтвержденным диагнозом ГА1 был проведен анализ сегрегации выявленных патогенных вариантов (семья пациента 46 отказалась от обследования (см. таблицу)). Во всех семьях в результате проведенного исследования выявлено транс-положение выявленных замен. Для выявленных ранее неописанных замен была проведена оценка патогенности [8].

Целью настоящего исследования являлось изучение клинико-нейровизуализационных характеристик заболевания у российских пациентов с подтвержденным диагнозом ГА1 для разработки рекомендаций по улучшению медико-профилактической помощи, а также формирования клинической настороженности врачей разных специализаций в отношении данного заболевания.

Материалы и методы

Пациенты. Клинические проявления болезни были изучены у 46 пациентов (19 женщин и 27 мужчин) с ГА1. Проведен ретроспективный анализ анамнестических данных (возраст манифестации, наличие провоцирующих факторов, характер развития болезни: острый или подострый, симптомы дебюта); клинико-неврологический осмотр включал оценку размеров головы, двигательной функции, соответствия моторных навыков и психоречевого развития возрасту пациента. Оценка данных МРТ головного мозга включала наличие расширения субарахноидального пространства с характерной теменно-височной локализацией, лейкоэнцефалопатии, субдуральных гигром/гематом, поражения базальных ганглиев.

Анализ органических кислот. Органические кислоты в моче анализировали методом газовой хроматографии с масс-спектрометрической детекцией в виде триметилсилиловых эфиров. Анализ выполняли на приборе 7890A/5975C (Agilent Technologies, США) с колонкой HP-5MS (30 м × 0,25 мм × 4 мкм). Температурная программа начиналась от 40 до 270 °С со скоростью нагрева 10 °С/мин, с начальным и конечным временем удерживания 1 и 10 мин соответственно, температура сопряжения устройства 270 °С, температура инжектора 280 °С, температура масс-детектора 230 °С. Анализ выполнялся с делением потока 1:70. Энергия ионизации составляла 70 eV. Расчет полученных результатов осуществляли методом внутреннего стандарта.

Тандемная масс-спектрометрия. Пробоподготовку проводили с использованием набора NeoGram Amino Acids and Acylcarnitines Tandem Mass Spectrometry Kit (Perkin Elmer, Финляндия). Поскольку данный набор является готовым к применению продуктом, производителем определены линейность и чувствительность для каждого измеряемого параметра, что приведено в инструкции к набору.

Анализ аминокислот и ацилкарнитинов проводили на квадрупольном тандемном масс-спектрометре Sciex 3200 QTrap (ABSciex, США) с положительной

ионизацией в электроспрее. Концентрации аминокислот и ацилкарнитинов определяли в виде бутиловых эфиров методом дейтерированных внутренних стандартов. Значения концентраций аминокислот и ацилкарнитинов рассчитывали автоматически путем сравнения интенсивности пиков анализируемых соединений с интенсивностью внутренних стандартов с помощью программ NeoGram (Perkin Elmer Life and Analytical Science, Финляндия) и ChemoView (ABSciex, США).

Молекулярно-генетические методы анализа исследования. Выделение геномной ДНК. Геномную ДНК из цельной крови и пятен крови на фильтрах выделяли, используя набор реактивов Diatom DNA Prep (ООО «Биоком», Россия) по методике, рекомендованной изготовителем.

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Исследование гена *GCDH* проводили методом ПЦР. Секвенирование ПЦР-фрагментов с целью выявления мутаций проводили согласно протоколу фирмы-производителя на приборе ABI Prism 3100 (Applied Biosystems) и на приборе ABI Prism 3500 (Applied Biosystems). Праймеры были выбраны таким образом, чтобы проанализировать не только кодирующую часть, но и области сайтов сплайсинга. Для каждой пары праймеров были подобраны условия, отличающиеся необходимой температурой отжига праймеров и концентрацией $MgCl_2$.

Хромосомный микроматричный анализ экзонного уровня. Оценка числа копий гена *GCDH*, включая число копий его экзонов, проводили с использованием микроматриц Cytoscan XON Array (ThermoFisher, США). Анализ ДНК проводили в соответствии с протоколом производителя, анализ данных – на основании рекомендаций ACMG с использованием программного обеспечения ChAS и собственной базы данных.

Результаты и обсуждение

У всех наблюдаемых нами пациентов, за исключением выявленных на доклинической стадии, развилась инфантильная форма болезни, с медианой манифестации в возрасте 8,5 мес [5], что соответствует данным литературы, свидетельствующим о достаточно широком диапазоне начала ГА1: от 3 до 36 мес жизни, с пиком манифестации от 6 до 18 мес [4, 5]. В 4 наблюдаемых случаях первые симптомы заболевания появились на 1-м месяце жизни, случаев развития заболевания после 6-летнего возраста (поздней формы болезни) среди наших пациентов не выявлено, у 1 пациента клиническая симптоматика развилась в возрасте 3,5 года. Частота встречаемости отдельных клинических симптомов болезни, а также нейрорадиологических проявлений ГА1 была нами показана в предыдущем исследовании [8], в данной же работе основной целью была оценка частых клинических и нейровизуализационных проявлений болезни в рамках дифференциальной диагностики с другими заболеваниями.

У 37 (80 %) из 46 наблюдаемых нами пациентов отмечалась острая манифестация ГА1, у 8 (17 %) из 46 — подострый дебют, 1 пациент (выявленный по результатам неонатального скрининга) был без острой манифестации. В течение нескольких месяцев после появления первых симптомов у 5 из 8 пациентов с подострым дебютом развились эпизоды острой декомпенсации, что усугубило клиническую симптоматику.

Провоцирующие факторы были выявлены у 22 (47,8 %) из 46 пациентов. Чаще всего первые симптомы заболевания появлялись на фоне течения интеркуррентных инфекций (у 12 (54,4 %) из 22 пациентов), реже — после вакцинации (у 7 (31,8 %) пациентов), после травмы головы (у 3 (13,6 %) пациентов). Острое развитие заболевания в виде «энцефалитического» эпизода на фоне текущего инфекционного процесса стало причиной того, что у большинства наблюдаемых пациентов первоначально подозревалося течение нейроинфекции, и дети были госпитализированы в инфекционные или психоневрологические отделения. Несмотря на то что образование субдуральных гематом, согласно данным литературы, редко является манифестным симптомом ГА1 [9], гематомы, которые могут развиваться спонтанно или после легкой травмы головы, становятся причиной экстренной госпитализации в нейрохирургические отделения. Субдуральные гематомы при ГА1 иногда могут регрессировать спонтанно, но, как правило, пациентам требуется хирургическое вмешательство [9, 10–14].

Среди частых неврологических симптомов ГА1 можно отметить эпилептические приступы, которые развились у 24 (52,2 %) из 46 пациентов [15, 16]. Эти приступы регистрировались в рамках острого метаболического криза и отражали тяжесть токсической энцефалопатии. После стабилизации состояния приступы, как правило, не возобновлялись. N. Young-Lin и соавт. описали случай манифестации ГА1 в виде инфантильных спазмов [17].

Также при ГА1 часто наблюдается гиперкинетический синдром [4, 12, 18]. В исследуемой нами группе пациентов различные гиперкинезы отмечались у 39 (84,8 %) из 46 больных. Как правило, гиперкинезы развивались через несколько часов или дней после криза, а в случае подострого развития данный синдром являлся первым признаком заболевания [19]. Среди гиперкинезов преобладали дистония, хореоатетоз, гемибаллизм, гиперкинезы носили генерализованный характер, в том числе отмечалось вовлечение лицевой мускулатуры в виде орофациальных, оромандибулярных дискинезий. У пациентов с выраженным гиперкинетическим синдромом присоединялись такие осложнения, как гипотрофия, хронический аспирационный синдром, подвывихи суставов и выраженный болевой синдром. Экстрапирамидные нарушения, которые манифестируют на фоне метаболического криза, могут развиваться и при других наследственных

нарушениях обмена веществ из группы органических ацидурий (например, при метилмалоновой и пропионовой ацидурии), а также при некоторых митохондриальных заболеваниях.

В случае подострого развития гиперкинетического синдрома, особенно в первые месяцы жизни, частым ошибочным диагнозом является гиперкинетическая форма детского церебрального паралича. При более поздней манифестации в качестве основного диагноза могут рассматриваться варианты наследственной дистонии [20].

Частым симптомом ГА1, привлекающим к себе внимание, является макроцефалия: у большинства больных она отмечается при рождении и/или наблюдается быстрый прирост окружности головы в первые недели жизни ребенка [4, 21]. В нашей группе пациентов патологический прирост окружности головы регистрировался у 27 (58,7 %) из 46 больных. У 3 пациентов даже был первоначально установлен диагноз врожденной прогрессирующей гидроцефалии. Клиническое сходство с последней обусловлено ранним началом патологического прироста окружности головы, вздутием большого родничка, расхождением черепных швов. Помимо врожденной гидроцефалии дифференцировать макроцефалию при ГА1 нужно с доброкачественной семейной макроцефалией, а также с лейкодистрофиями, в клинической картине которых с раннего возраста отмечается макроцефалия (такими как болезнь Канавана, болезнь Ван дер Кнаап, болезнь Александра).

Нейровизуальные проявления у пациентов с ГА1 представлены характерной комбинацией, включающей, помимо макроцефалии, диффузную церебральную атрофию, расширение силвиевых щелей с гипоплазией височных долей, диффузную аномалию белого вещества полушарий головного мозга и билатеральное симметричное поражение базальных ганглиев. Среди этих симптомов симметричное расширение силвиевых щелей с формированием эффекта «надкушенного яблока» или «крыльев летучей мыши» является патогномичным признаком для ГА1. Расширение субарахноидальных пространств, которое сочетается с нормальными показателями толщины коры головного мозга, наряду с макроцефалией, можно отметить и на пресимптоматической стадии болезни [22–24]. У некоторых пациентов образуются субдуральные гигромы/гематомы, которые 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 ГА1 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 вовлекаются и субкортикальные U-волокна. У некоторых больных описано поражение мозолистого тела [22]. На всех МРТ/КТ-снимках, представленных в данной работе, показана типичная МР-картина для данной патологии (рис. 2–4).

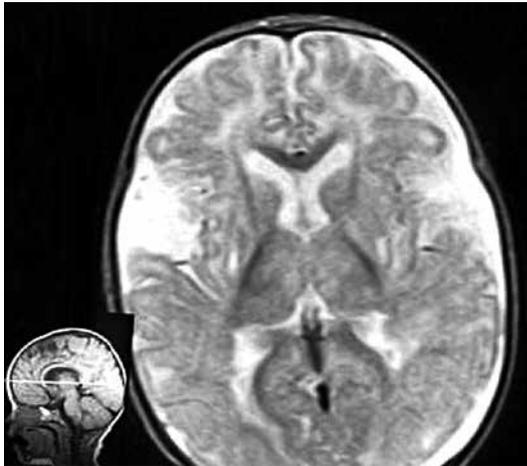


Рис. 2. МРТ головного мозга пациента С., 9 мес. Кортикальная и субкортикальная атрофия преимущественно лобно-височных отделов головного мозга, хроническая субдуральная гематома затылочной области справа

Fig. 2. MRI of the brain, patient S., 9 months. Cortical and subcortical atrophy primarily in frontotemporal region of the brain, chronic subdural hematoma of the right occipital lobe

Ниже приводим описание клинических случаев подтвержденной ГА1 у 2 сибсов. Диагноз ГА1 вначале был установлен у младшего брата, затем у старшего.

Клинический случай 1

Пробанд С., 1 год, заболел остро, в возрасте 9 мес, после легкой травмы головы появились вялость, сонливость, повторные эпизоды рвоты, фокальные тонические приступы и последующее снижение активных движений в левых конечностях. Был экстренно госпитализирован, при проведении МРТ головного мозга выявлены субдуральные гематомы и вентрикуломегалия (см. рис. 2). Проведено нейрохирургическое лечение — установка дренажа; состояние ребенка улучшилось: регрессировала общемозговая симптоматика, но слабость в левых конечностях сохранялась, появился гиперкинетический синдром.

Из анамнеза известно, что ребенок от здоровых родителей, от 3-й беременности, которая протекала на фоне хронической герпетической и цитомегаловирусной инфекции, угрозы прерывания и токсикоза. Масса тела при рождении 4900 г (>97 перцентиль), длина тела 53 см (75–90-й перцентиль), окружность головы 40,0 см (>97 перцентиль) (макроцефалия), оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. До появления первых симптомов заболевания развитие ребенка соответствовало возрасту: голову удерживал с 1 мес, переворачивался с 4 мес, самостоятельно садился и вставал с 7 мес, ходил, придерживаясь за одну ручку, с 8 мес. В 1,5 мес при нейросонографии

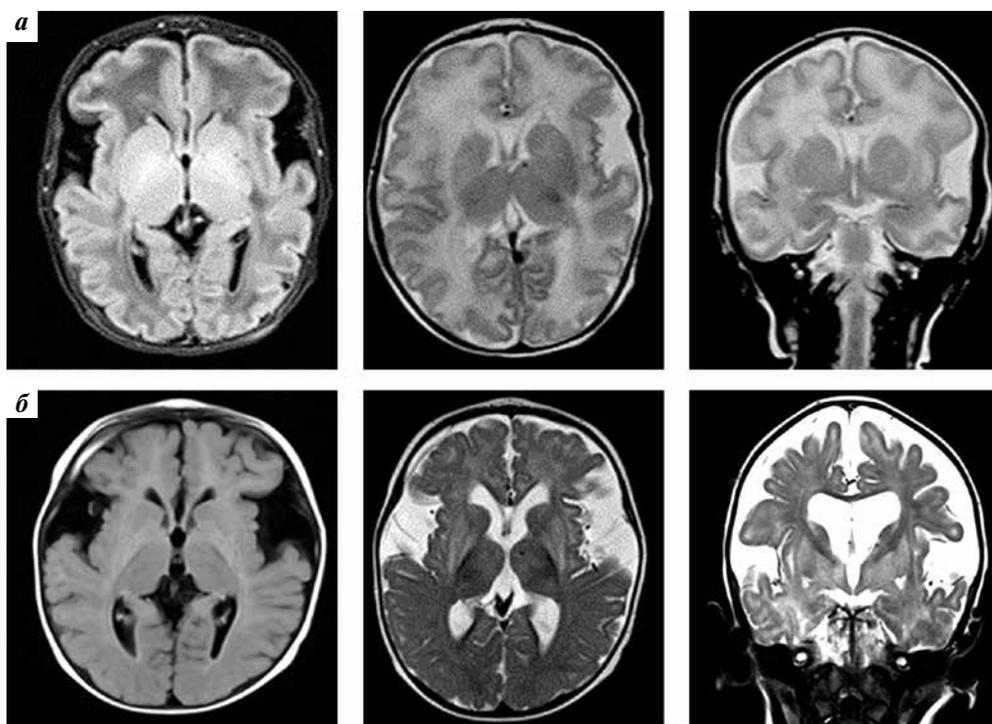


Рис. 3. МРТ головного мозга пациента Б., режимы T1-ВИ Ах, T2-ВИ Ах, T2-ВИ Кор: а) в возрасте 2 нед; б) в возрасте 10 мес. Гипоплазия височных областей, нарушение миелинизации, грубая корково-подкорковая атрофия

Fig. 3. MRI of the brain, patient B., T1-weighted axial, T2-weighted axial, T2-weighted coronal images: а) at the age of 2 weeks; б) at the age of 10 months. Temporal lobe hypoplasia, impaired myelination, cortico-subcortical atrophy



Рис. 4. МРТ головного мозга пациента Р. в возрасте 7 мес. Расширение субарахноидальных пространств и субдуральная гигрома в правой лобно-височной области

Fig. 4. MRI of the brain, patient R. at the age of 7 months. Enlargement of the subarachnoid spaces and subdural hygroma in the right frontotemporal region

выявлено расширение желудочковой системы, ребенок наблюдался у невролога с диагнозом гидроцефального синдрома. Старший брат мальчика, 7 лет, также с раннего возраста наблюдался у невролога с диагнозом «детский церебральный паралич, гиперкинетическая форма». При осмотре пробанда в возрасте 1 года выявлены макроцефалия (окружность головы 51,5 см (>97 процентиля)), генерализованный гиперкинез: хореоформный в сочетании с дистонией, легкий центральный левосторонний гемипарез. Ребенок удерживает голову, самостоятельно садится, но сидит неустойчиво, встает и ходит с поддержкой. На осмотр реагирует спокойно, дифференцирует окружающих, интересуется игрушками, произносит несколько слогов.

С учетом семейного анамнеза был осмотрен и старший брат С., 7 лет, с жалобами на непроизвольные движения в конечностях, затрудняющие ходьбу, выполнение целенаправленных движений; родители добавляли жалобы на задержку речевого развития и снижение познавательных способностей сына. Из анамнеза известно, что ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне анемии и угрозы прерывания во II половине, родился в срок с массой тела 4250 г (>97 процентиля), длиной тела 58 см (>97 процентиля), с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Округлость головы при рождении составляла 40,5 см (>97 процентиля) (макроцефалия). С 1,5 до 2 мес жизни (в течение 2 нед) у мальчика наблюдалась периодическая рвота, которую изначально расценивали как проявления пилороспазма. Ежемесячное увеличение размеров головы на 1-м году жизни составляло в среднем 2,0–2,5 см, поэтому ребенок наблюдался и лечился у невролога с диагнозом «перинатальное поражение нервной системы с гидроцефальным синдромом», и регистрируемую у ребенка

задержку моторного развития связывали именно с этим диагнозом. В 10-месячном возрасте у пациента развился эпизод с повторной рвотой и диареей, сопровождавшийся слабостью и субфебрильной температурой, который был расценен как кишечная инфекция. После выздоровления родители отметили у сына утрату двигательных и речевых навыков, а через некоторое время в конечностях появились хореоформные и дистонические гиперкинезы. Мальчику был установлен диагноз гиперкинетической формы детского церебрального паралича. На фоне проводимого лечения улучшились моторные навыки: с годовалого возраста стал удерживать голову, сидеть с 14 мес, ходить с поддержкой с 19 мес. Состояние ребенка резко ухудшилось в возрасте 1 года и 9 мес после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции, когда усилился гиперкинез и развился правосторонний гемипарез. На фоне симптоматической терапии состояние незначительно улучшилось, и дальнейшее развитие ребенка характеризовалось значительной задержкой. При осмотре в 7-летнем возрасте отмечалась макроцефалия (окружность головы 54,5 см (90–97-й процентиль)); в неврологическом статусе: псевдобульбарный синдром, генерализованный дистонический гиперкинез с вовлечением лицевых мышц, мышц языка, шеи, туловища и конечностей, повышение тонуса по экстрапирамидному/пирамидному типам, больше в правых конечностях, билатеральные патологические рефлексy. Мальчик на осмотр реагирует адекватно, выполняет простые инструкции, отвечает односложно, смотрит мультфильмы, играет в компьютерные игры, занимается конструктором, рисует красками. Динамическое наблюдение обоих братьев после начала диетотерапии показало незначительное уменьшение гиперкинетического синдрома и небольшое улучшение в физическом, моторном и психоречевом развитии, повторных кризов на фоне лечения не возникало.

Таким образом, нужно отметить как сходство, так и определенные различия в течении заболевания у сибсов. У обоих братьев при рождении отмечалась макроцефалия и установлен диагноз гидроцефального синдрома. Манифестация болезни также у обоих братьев была на 1-м году жизни, что соответствует инфантильной форме ГА1, но если у старшего брата заболевание развивалось подостро, с усугублением после спровоцированных инфекцией кризов, то у младшего – в рамках клиники субдуральных гематом, возникших после незначительной черепно-мозговой травмы. Появление гиперкинетического синдрома у младшего брата не объяснялось субдуральными гематомами, поэтому диагностический поиск был продолжен, и доказано наличие ГА1; у старшего брата в свое время заболевание было расценено в рамках перинатального поражения центральной нервной системы – гиперкинетической формы детского церебрального паралича, верифицировали ГА1 у него только во время семейного скрининга. У обоих братьев выявлены описанные ранее

как патогенные замены с.1204C>T (p.Arg402Trp)/с.1262C>T (p.Ala421Val) в компаунд-гетерозиготном состоянии. Но даже при одинаковом генотипе отмечаются различия по возрасту и характеру манифестации, а также по клинической симптоматике, что свидетельствует о внутрисемейном клиническом полиморфизме. Вариабельность по возрасту развития первого криза и по спектру клинических проявлений ГА1 у sibсов была описана и раньше [9].

У всех наблюдаемых нами манифестных пациентов с ГА1, у которых были представлены результаты МРТ головного мозга, отмечалось расширение субарахноидального пространства с характерной теменно-височной локализацией, у 28 из них описаны арахноидальные кисты височной локализации. Более редким симптомом были субдуральные гигромы/геоматомы, которые были описаны у 7 из наблюдаемых нами пациентов. У 42 пациентов были выявлены признаки лейкоэнцефалопатии (диффузное изменение сигнала белого вещества полушарий головного мозга); характерное двухстороннее поражение базальных ганглиев в виде повышения интенсивности их сигнала в режимах T2W и FLAIR выявлено только у 32 пациентов. Нужно принять во внимание, что нейровизуализация у пациентов проводилась в разные сроки от манифестации болезни и, как правило, однократно.

В следующем клиническом случае описываем пациента с инфантильной формой ГА1, у которого нейровизуальное исследование проводилось трижды: до клинической манифестации, после подострого развития симптоматики и после криза.

Клинический случай 2

Пациент Б., заболел в 8,5 мес, когда родители отметили у него появление произвольных движений в руках, затем в туловище и ногах, а также задержку моторного развития. Из анамнеза известно, что ребенок родился от 4-й беременности, 1-х родов на сроке 38–39 нед, с массой тела 3240 г (25–50-й перцентиль), длиной тела 52 см (50–75-й перцентиль), оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Окружность головы при рождении была 34 см (25–50-й перцентиль) (нормоцефалия). Роды были осложнены преждевременным излитием околоплодных вод и первичной слабостью родовой деятельности, при рождении у мальчика выявлены кефалогематома и внутрижелудочковое кровоизлияние. В ходе дальнейшего развития у мальчика отмечались патологический прирост окружности головы и темповая задержка моторного развития, что объясняли перинатальным поражением нервной системы. Возникший гиперкинез расценили как гиперкинетический вариант детского церебрального паралича. В возрасте 13 мес состояние мальчика резко ухудшилось без видимых причин: он стал вялым и сонливым, температура повысилась до фебрильного уровня. Ребенок был экстренно госпитализирован с подозрением на нейроинфекционное заболевание, которое исключили после обследова-

вания. На фоне симптоматического лечения температура нормализовалась, общемозговая симптоматика регрессировала, но мальчик утратил все приобретенные ранее навыки: перестал сидеть, переворачиваться, держать голову, а гиперкинезы значительно усилились. При осмотре пациента в возрасте 13 мес выявлялись макроцефалия (окружность головы 51 см (>97 перцентиль), выраженный дистонический гиперкинез, в который вовлекались мышцы лица, туловища, конечностей с формированием патологических поз, повышение сухожильных рефлексов, патологические стопные знаки с обеих сторон. Ребенок голову удерживал слабо, не переворачивался, не сидел, опоры на ноги не было. Познавательные-ориентировочные реакции были снижены. Диагноз ГА1 был подтвержден биохимическим и молекулярно-генетическим (с.1204C>T (p.Arg402Trp)/микроделеция короткого плеча хромосомы 19 от позиции 12994984 до 13003217 (8233 п. о.)) методами. В динамике, на фоне диетотерапии, гиперкинез незначительно уменьшился, сохранялась задержка моторного и психоречевого развития [6].

Магнитно-резонансная томография головного мозга выполнялась ребенку трижды: в возрасте 2 нед, 10 мес (после появления гиперкинеза) и 13 мес (после криза). К сожалению, МР-снимки последнего исследования были недоступны, по описанию они соответствуют результатам 2-го исследования. При анализе МР-томограмм в возрасте 10 мес (после манифестации заболевания, см. рис. 2, б) нужно отметить наличие всех характерных для ГА1 нейровизуализационных признаков: расширения субарахноидальных пространств, преимущественно теменно-височной локализации, субдуральную гигрому справа, лейкоэнцефалопатии, изменение сигнала от базальных ганглиев. На МР-томограммах пациента в возрасте 2 нед (см. рис. 3, а) уже было выявлено умеренное локальное расширение (височно-теменное расширение субарахноидального пространства).

Таким образом, у пациента установлена инфантильная форма ГА1 с подострым развитием, клиническая симптоматика которой усугубилась после криза; нейрорадиологическая картина полностью соответствовала болезни. Нужно отметить диагностическую значимость и первого нейровизуализационного исследования, особенно в сочетании с последующим патологическим нарастанием окружности головы. К сожалению, у данного пациента правильный диагноз не был предположен даже после 2-го нейровизуализационного исследования. В подобных случаях заключение нейрорадиолога о наличии типичных нейрорадиологических данных является важным условием клинической диагностики ГА1.

К сопутствующим соматическим проявлениям ГА1 относят хроническую почечную недостаточность, которая, по данным ряда исследователей, встречалась у пациентов, а также была продемонстрирована на биологических моделях (мышцах) [25, 26]. В нашей группе ни у одного из обследуемых не было обнаружено симптомов почечной недостаточности.

После подтверждения диагноза биохимическим, а также молекулярно-генетическим методами пациентам назначается диетотерапия с ограничением белка, использованием специализированных смесей без лизина и триптофана и добавки карнитина [3]. Эффективность лечения определяется сроком начала терапии. Если терапия начинается после развития серьезного неврологического дефицита, как это было у всех наблюдаемых нами пациентов с манифестацией заболевания, то регресса симптоматики, как правило, не происходит. В приведенных ранее клинических случаях сохранялся гиперкинетический синдром, задержка моторного и психоречевого развития, что существенно нарушало адаптацию детей.

Приводим еще один клинический случай пациента с подтвержденным диагнозом ГА1, у которого, несмотря на типичное течение заболевания, не произошло грубого нарушения психоречевого развития.

Клинический случай 3

Пациент Р., 15 лет. В 11-месячном возрасте на фоне кишечной инфекции у него появились вялость и сонливость, а также повторные фокальные приступы в виде поворота головы влево и клонических подергиваний левой руки, после приступов развились левосторонний гемипарез, генерализованный гиперкинетический синдром в виде дистонии. Из анамнеза известно, что ребенок родился от 4-й беременности, протекавшей на фоне анемии, 2-х срочных родов с массой тела 4500 г (>97 перцентилья), длиной тела 59 см (>97 перцентилья) и оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Голову удерживал с 1 мес, садился самостоятельно с 7 мес; в этом возрасте перенес черепно-мозговую травму (упал с высоты собственного роста): были рвота, вялость, экстренно проведена нейровизуализация (КТ головного мозга) и выявлены преобладающее в передних отделах расширение субарахноидальных пространств и субдуральная гигрома в правой лобной области (см. рис. 4). Пациенту диагностировали последствия перинатального поражения центральной нервной системы с гидроцефальным синдромом. На фоне симптоматического лечения клиническая симптоматика регрессировала, развитие ребенка продолжалось: с 8 мес начал ходить с поддержкой. Других жалоб до развития заболевания в 11-месячном возрасте не было. После манифестации эпилептического синдрома к первоначальному диагнозу добавилась симптоматическая эпилепсия; приступы быстро купировались на фоне приема вальпроевой кислоты. Генез же гиперкинетического синдрома оставался неясным, поэтому пациенту в возрасте 14 мес проведена МРТ головного мозга, результаты которой показали расширение субарахноидального пространства лобно-теменных областей, двухсторонние арахноидальные височные кисты, двухстороннее нарушение миелинизации перивентрикулярных регионов полушарий головного мозга, а также билатеральное поражение подкорковых структур (скорлупы и головки хвостатого ядра). Диагноз

ГА1 был подтвержден у пациента в возрасте 14 мес сначала биохимическим, а впоследствии и молекулярно-генетическим методами (1205G>C (p.Arg402Pro) и крупная делеция, затрагивающая гены GCDH, KLF1). Сразу начала диетотерапия. Динамическое наблюдение пациента в возрасте 2,5 года показало, что гиперкинез сохранялся, было отставание в психоречевом развитии, а также незначительное отставание в моторном развитии: самостоятельная ходьба с возраста 1,5 года. На фоне продолжающейся диетотерапии, курсового симптоматического лечения и реабилитации в возрасте 15 лет пациент имеет окружность головы 57 см (90–97-й перцентиль). Он учится в общеобразовательной школе, усваивает учебный материал на «3» и «4», внимание сосредотачивается достаточно, но темп работы ниже среднего, объем непосредственной слухоречевой памяти на уровне нижней границы нормы, зрительно-пространственная память достаточная. У пациента сохраняются речевые расстройства по типу дизартрии, а также двигательные расстройства в конечностях и туловище в виде генерализованной дистонии в сочетании с хореоатетозом; гиперкинезы усиливаются при движениях, с патологическими установками позы конечностей и туловища.

Таким образом, у пациента инфантильная форма заболевания, триггером которой явилась инфекция; появление в клинической симптоматике гиперкинетического синдрома в сопоставлении с результатами МРТ с более ранними снимками КТ стало поводом для продолжения обследования и верификации диагноза ГА1. На фоне диетотерапии и симптоматического лечения остаются двигательные расстройства, однако сохраненные когнитивные функции позволили пациенту социально адаптироваться.

В ранее проведенных исследованиях указывалось, что при ГА1 отсутствуют гено-фенотипические корреляции [6], а спектр и тяжесть клинических симптомов могут различаться даже у родных сибсов [9]. Клинические особенности ГА1 больше связаны, по мнению многих исследователей, с биохимическим фенотипом, согласно которому можно подразделить пациентов на тех, у кого глутаровая и 3-гидроксиглутаровая кислоты выделяются в высокой концентрации (high excreters), и тех, у кого она выделяется в низкой концентрации (глутаровая и 3-гидроксиглутаровая кислоты могут быть в пределах нормы либо незначительно превышать пределы нормы; low excreters) [6, 18]. Несмотря на то что риски возникновения некрозов базальных ганглиев у пациентов с разными биохимическими фенотипами схожи [4, 27], можно предположить, что пациенты, имеющие высокое содержание патологических метаболитов в моче, имеют и более высокое содержание их в нервной системе, о чем могут свидетельствовать прогрессирующее нарушение миелинизации и нарастание двигательных расстройств, а также сохраняющаяся задержка психоречевого развития.

Нужно отметить, что диетотерапия, которая началась до развития серьезного неврологического дефицита, позволяет его предотвратить или значительно уменьшить, что было показано по результатам наблюдения за пациентами, которым диагноз ГА1 был установлен до развития криза (пациенты, выявленные по семейному скринингу, или пациенты, выявленные по результатам неонатального скрининга). Среди нашей группы пациентов таких было 2, оба были выявлены по результатам пилотного проекта неонатального скрининга. Приводим клинический случай одного из них.

Клинический случай 4

Пациент А., 6 лет, родился от 3-х срочных родов с массой тела 3180 г (25–50-й перцентиль), длиной тела 54 см (90–97-й перцентиль), окружностью головы 36 см (75–90-й перцентиль), был выписан на 4-е сутки. По результатам неонатального скрининга выявлено повышение содержания глутарилкарнитин/3-гидрокси-гексаноилкарнитина (уровень C5DC/C6OH 3,55 при норме до 0,35) и соотношения глутарилкарнитин/3-гидрокси-гексаноилкарнитина к октаноилкарнитину (C5DC/C6OH/C8 163 при норме до 10,8). При первичном осмотре (в 1 мес) состояние ребенка было удовлетворительным, масса тела составляла 4374 г (50–75-й перцентиль), окружность головы 39,5 см (90–97-й перцентиль) (прирост за месяц 3,5 см), окружность груди 37,5 см (50–75 перцентиль). Форма черепа была долихоцефальной, с выступающими лобными и затылочными буграми, общемозговой, очаговой неврологической симптоматики не выявлялось, соматический статус также был удовлетворительным. Диагноз ГА1 был подтвержден в возрасте 1,5 мес как биохимическим (повышение содержания глутаровой кислоты в моче 2006 мМ/М при норме 0–2,0 мМ/М), так и молекулярно-генетическим методом (в гене GCDH выявлена мутация с. 219delC в гетерозиготном состоянии, поиск 2-й мутации продолжается). К начатой после рождения терапии карнитином с 2 мес добавлена диетотерапия с использованием специализированных смесей; контроль содержания аминокислот и производных карнитина проводился с помощью тандемной масс-спектрометрии. При осмотре ребенка в возрасте 3 мес помимо макроцефалии выявлялись повышенная возбудимость и признаки пирамидной недостаточности; на МР-томограммах головного мозга — перивентрикулярная и субкортикальная лейкоэнцефалопатия и расширение субарахноидального пространства. Диетотерапия с использованием специализированных смесей была отменена в возрасте 6 лет согласно рекомендациям и по желанию семьи. При осмотре ребенка в этом возрасте его физическое, психоречевое и моторное развитие соответствовало параметрам: масса тела 22,8 кг (75–90-й перцентиль), рост 119 см (75–90-й перцентиль), окружность головы 52,5 см (25–75-й перцентиль). Ребенок готовился к поступлению в общеобразовательную школу, посещал подготовительный класс. Нужно отметить, что «энцефалитоподоб-

ных» кризов, а также неврологической симптоматики не регистрировалось за весь период динамического наблюдения.

Таким образом, у ребенка за 1-й месяц жизни развилась макроцефалия, отмечено наличие нейрорадиологических изменений. В данном клиническом случае своевременная диагностика (в рамках неонатального скрининга) и начатое лечение предотвратили развитие «энцефалитоподобных» эпизодов с последующим формированием тяжелого поражения нервной системы и инвалидизацию пациента.

У 3 пациентов была выявлена только 1 миссенс-замена в гетерозиготном состоянии. Далее этим пациентам (Н., Б., К.) был проведен анализ методом хромосомного микроматричного анализа. У Б. была выявлена гетерозиготная микроделеция участка короткого плеча (p) 19 хромосомы с позиции 12994984 до позиции 13003217, захватывающая регион 19p13.2. Размер составил 8233 п. н. Гены, расположенные в районе дисбаланса: *KLF1*, *GCDH*. У Н. выявлена гетерозиготная микроделеция участка короткого плеча (p) 19 хромосомы с позиции 12991506 до позиции 13003217, захватывающая регион 19p13.2. Размер составил 11711 п. н. Гены, расположенные в районе дисбаланса: *DNASE2*, *KLF1*, *GCDH*. У К. не было выявлено изменений методом хромосомного микроматричного анализа. Это может быть обусловлено изменениями, расположенными глубоко в интронах либо регуляторной области. Анализ литературы показал, что это первый случай выявления микроделений методом хромосомного микроматричного анализа у пациентов с ГА1.

Заключение

Цель данной статьи — представить особенности течения ГА1: клинические признаки, возможные варианты дифференциальной диагностики. Метаболический криз при ГА1 — это острое жизнеугрожающее состояние, требующее тщательной дифференциальной диагностики с рядом других состояний и незамедлительного начала патогенетической терапии. Учитывая возможность диагностики ГА1 методом тандемной масс-спектрометрии, во многих странах ГА1 включена в программу массового обследования новорожденных (неонатальный скрининг). Главная цель неонатального скрининга — своевременная (на доклинической стадии) диагностика заболевания и начало терапии, а значит, профилактика острых метаболических кризов и тяжелых неврологических осложнений. В настоящее время в России выявлены только 2 пациента с ГА1 на доклинической стадии в пилотных проектах неонатального скрининга. Даже при отсутствии массового неонатального скрининга крайне важное значение имеет ранняя диагностика болезни, так как своевременно начатое лечение поможет предотвратить прогрессирование неврологической симптоматики и способствовать адаптации

пациентов. С этой целью необходимо информировать врачей-педиатров, неврологов и нейрорадиологов об особенностях протекания ГА1 для повышения клинической настороженности в отношении данного заболевания.

Внедрение программ расширенного массового и селективного скрининга позволит своевременно диагностировать пациентов с данной патологией и существенно влиять на показатели ранней инвалидизации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Goodman S.I., Kratz L.E., DiGiulio K.A. et al. Cloning of glutaryl-CoA dehydrogenase cDNA, and expression of wild type and mutant enzymes in *Escherichia coli*. *Hum Mol Genet* 1995;4(9):1493–8. DOI: 10.1093/hmg/4.9.1493. PMID: 8541831.
2. Hedlund G.L., Longo N., Pasquali M. Glutaric acidemia type I. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142C(2):86–94. DOI: 10.1002/ajmg.c.30088. PMID: 16602100.
3. Boy N., Mühlhausen C., Maier E. et al. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. *J Inherit Metab Dis* 2016;40(1):75–101. DOI: 10.1007/s10545-016-9999-9. PMID: 27853989.
4. Kölker S., Garbade S.F., Greenberg C.R. et al. Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res* 2006;59(6):840–7. DOI: 10.1203/01.pdr.0000219387.79887.86. PMID: 16641220.
5. Goodman S.I. Prenatal diagnosis of glutaric acidemias. *Prenat Diagn* 2001;21(13):1167–8. DOI: 10.1002/pd.201. PMID: 11787045.
6. 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 Inherit Metab Dis* 1999;22(8): 867–81. DOI: 10.1023/a:1005683222187.
7. Chace D.H., Pons R., Chiriboga C.A. et al. Neonatal blood carnitine concentrations: normative data by electrospray tandem mass spectrometry. *Pediatr Res* 2003;53(5):823–9. DOI: 10.1203/01.PDR.0000059220.39578.3D.
8. Kurkina M.V., Mihaylova S.V., Baydakova G.V. et al. Molecular and biochemical study of glutaric aciduria type I in 49 Russian families: nine novel mutations in the *GCDH* gene. *Metab Brain Dis* 2020;35(6):1009–16. DOI: 10.1007/s11011-020-00554-x. PMID: 32240488.
9. Vester M.E., Visser G., Wijburg F. et al. Occurrence of subdural hematomas in Dutch glutaric aciduria type I patients. *Eur J Pediatr* 2016;175:1001–6. DOI: 10.1007/s00431-016-2734-6.
10. López-Laso E., García-Villoria J., Martín E. et al. Classic and late-onset neurological disease in two siblings with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(6):979. DOI: 10.1007/s10545-007-0699-3. PMID: 17957492.
11. Kulkens S., Harting I., Sauer S. et al. Late-onset neurologic disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neurology* 2005;64(12):2142–4. DOI: 10.1212/01.WNL.0000167428.12417.B2. PMID: 29363050.
12. Hoffmann G.F., Trefz F.K., Barth P.G. et al. Glutaryl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: a distinct encephalopathy. *Pediatrics* 1991;88(6):1194–203. PMID: 1956737.
13. Zielonka M., Braun K., Bengel A. et al. Severe acute subdural hemorrhage in a patient with glutaric aciduria type I after minor head trauma: a case report. *J Child Neurol* 2015;30(8):1065–9. DOI: 10.1177/0883073814541479. PMID: 25038128.
14. Ishige M., Fuchigami T., Ogawa E. et al. Severe acute subdural hemorrhages in a patient with glutaric acidemia type I under recommended treatment. *Pediatr Neurosurg* 2017;52:46–50. DOI: 10.1159/000448736. PMID: 27721316.
15. Kölker S., Garcia-Cazorla A., Valayannopoulos V. et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inherit Metab Dis* 2015;38:1041–57. DOI: 10.1007/s10545-015-9839-3. PMID: 25875215.
16. McClelland V.M., Bakalnova D.B., Hendriksz C. et al. Glutaric aciduria type I presenting with epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2009;51(3):235–9. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2008.03240.x. PMID: 19260933.
17. Young-Lin N., Shalev S., Glenn O.A. et al. Teaching neuroimages: infant with glutaric aciduria type I presenting with infantile spasms and hypsarrhythmia. *Neurology* 2013;81(24):e182–3. DOI: 10.1212/01.wnl.0000437291.75075.53. PMID: 29363050.
18. Busquets C., Merinero B., Christensen E. et al. Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency in Spain: evidence of two groups of patients, genetically, and biochemically distinct. *Pediatr Res* 2000;48(3):315–22. DOI: 10.1203/00006450-200009000-00009. PMID: 10960496.
19. Boy N., Garbade S.F., Heringer J. et al. Patterns, evolution, and severity of striatal injury in insidious vs acute-onset glutaric aciduria type I. *J Inherit Metab Dis* 2019;42(1):117–27. DOI: 10.1007/s10545-018-0187-y. PMID: 29721918.
20. Larson A., Goodman S. Glutaric Acidemia Type I. In: *GeneReviews®*. Seattle: University of Washington, 1993–2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546575/>.
21. Zhang Y., Li H., Ma R. et al. Clinical and molecular investigation in Chinese patients with glutaric aciduria type I. *Clin Chim Acta* 2016;453:75–9. DOI: 10.1016/j.cca.2015.12.003. PMID: 26656312.
22. Союз педиатров России. Клинические рекомендации: глутаровая ацидурия типа I у детей. 2017. [Union of Pediatricians of Russia. Clinical practice guidelines: glutaric aciduria type I in children. 2017. (In Russ.)].
23. Brismar J., 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;16(4):675–83. PMID: 7611022.
24. Twomey E.L., Naughten E.R., Donoghue V.B. et al. Neuroimaging findings in glutaric aciduria type I. *Pediatr Radiol* 2003;33(12):823–30. DOI: 10.1007/s00247-003-0956-z. PMID: 14534757.
25. Kölker S., Valayannopoulos V., Burlina A.B. et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. *J Inherit Metab Dis* 2015;38(6):1059–74. DOI: 10.1007/s10545-015-9840-x. PMID: 25875216.
26. Thies B., Meyer-Schwesinger C., Lamp J. et al. Acute renal proximal tubule alterations during induced metabolic crises in a mouse model of glutaric aciduria type I. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2013;1832(10):1463–72. DOI: 10.1016/j.bbdis.2013.04.019. PMID: 23623985.
27. Christensen E., Ribes A., Merinero B. et al. Correlation of genotype and phenotype in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2004;27(6):861–8. DOI: 10.1023/B:BOLI.0000045770.93429.3c. PMID: 15505393.

Вклад авторов

С.В. Михайлова: консультирование, ведение пациентов, предоставление клинической информации, обзор публикаций по теме статьи, проведение ретроспективного анализа анамнестических данных, клинических данных, формирование раздела «обсуждение», итоговая вычитка рукописи;

Е.В. Сайфуллина: обзор публикаций по теме статьи, проведение ретроспективного анализа анамнестических данных, клинических данных, формирование раздела «обсуждение», итоговая вычитка рукописи;

Е.Ю. Пыркова: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, подготовка написанной рукописи к публикации;

В.П. Воронцова, Д.И. Грибов, М.В. Заживихина, А.Н. Слатецкая, Р.В. Магжанов, В.А. Самохвалов, М.Н. Вирцева, Л.П. Борщева, Э.Э. Кох, М.В. Новикова, Е.Ю. Беляшова, Н.Ю. Герасименко, Л.В. Гусева, Ж.В. Юхименко, Н.В. Никитина, Т.И. Беляева, Т.А. Шкурко, Н.А. Пичкур, В.С. Какаулина, Н.Л. Печатникова, Н.А. Полякова, Н.А. Демина: консультирование, ведение пациентов, предоставление клинической информации, итоговая вычитка рукописи;

А.В. Аbrukova: консультирование, ведение пациентов, предоставление клинической информации, участие в формировании раздела «обсуждение», итоговая вычитка рукописи;

С.А. Коростелев, Д.В. Пьянков, И.В. Канивец: проведение дополнительных исследований, которые подтвердили диагноз ГА1, итоговая вычитка рукописи;

П.В. Баранова: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, подготовка написанной рукописи к публикации;

М.В. Куркина, Г.В. Байдакова: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, подготовка написанной рукописи к публикации;

Е.Ю. Захарова: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, проведение ретроспективного анализа анамнестических данных.

Authors' contributions

S.V. Mikhailova: counseling, case management, provision of clinical information, review of publications on the topic of the article, retrospective analysis of anamnestic data, clinical data, formation of a discussion section, final proofreading of the manuscript;

E.V. Sayfullin: review of publications on the topic, retrospective analysis of anamnestic data, clinical data, implementation of the "discussion" section, final proofreading of the manuscript;

P.V. Baranova: review of publications on the topic, obtaining data for text analysis, analyzing the data obtained, writing a manuscript, preparing a written manuscript for publication;

V.P. Vorontsov, D.I. Gribov, M.V. Zazhivikhina, A.N. Slatetskaya, R.V. Magzhanov, V.A. Samokhvalov, M.N. Virtseva, L.P. Borshcheva, E.E. Koh, M.V. Novikova, E.Yu. Belyashova, N.Yu. Gerasimenko, L.V. Guseva, Zh.V. Yukhimenko, N.V. Nikitina, T.I. Belyaeva, T.A. Shkurko, N.A. Pichkur, V.S. Kakaulina, N.L. Pechatnikova, N.A. Polyakova, N.A. Demina: counseling, patient management, provision of clinical information, final proofreading of the manuscript;

A.V. Abrukova: consulting, budgeting, provision of clinical information, participation in the formation of the "discussion" section, final proofreading of the manuscript;

S.A. Korostelev, D.V. Pyankov, I. V. Kanivets: conducting research that confirmed the diagnosis GA1, final proofreading of the manuscript;

E.Yu. Pyrkova: review of publications on the topic, obtaining data for analysis, analyzing the articles received, preparing a written manuscript for publication;

M.V. Kurkina, G.V. Baydakov: development of research design, review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, preparing a written manuscript for publication;

E.Yu. Zakharova: development of the study design, writing the text of the manuscript, reviewing publications on the topic of the article, conducting a retrospective analysis of anamnestic data.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Михайлова / S.V. Mikhailova: <https://orcid.org/0000-0002-2115-985X>

Е.В. Сайфуллина / E.V. Saifullina: <https://orcid.org/0000-0001-9552-8948>

П.В. Баранова / P.V. Baranova: <https://orcid.org/0000-0001-6664-7577>

В.П. Воронцова / V.P. Vorontsova: <https://orcid.org/0000-0003-0373-3827>

Д.И. Грибов / D.I. Gribov: <https://orcid.org/0000-0002-5032-2177>

М.В. Заживихина / M.V. Zhivihina: <https://orcid.org/0000-0002-7595-9860>

А.Н. Слатецкая / A.N. Slatetskaya: <https://orcid.org/0000-0003-0815-9051>

Р.В. Магжанов / R.V. Magzhanov: <https://orcid.org/0000-0003-1246-4833>

М.Н. Вирцева / M.N. Virtseva: <https://orcid.org/0000-0002-2236-8610>

Л.П. Борщева / L.P. Borscheva: <https://orcid.org/0000-0002-1284-226X>

Э.Э. Кох / E.E. Koh: <https://orcid.org/0000-0001-5370-2346>

М.В. Новикова / M.V. Novikova: <https://orcid.org/0000-0002-0176-0066>

А.В. Аbrukova / A.V. Abrukova: <https://orcid.org/0000-0002-2225-2773>

Е.Ю. Беляшова / E.Yu. Belyashova: <https://orcid.org/0000-0002-2811-4718>

Н.В. Никитина / N.V. Nikitina: <https://orcid.org/0000-0002-2811-4718>

Т.А. Шкурко / T.A. Shkurko: <https://orcid.org/0000-0001-8772-7082>

Н.А. Пичкур / N.A. Pichkur: <https://orcid.org/0000-0003-2850-6444>

В.С. Какаулина / V.S. Kakaulina: <https://orcid.org/0000-0002-3764-2766>

Н.Л. Печатникова / N.L. Pechatnikova: <https://orcid.org/0000-0002-2445-132X>

Н.А. Полякова / N.A. Polyakova: <https://orcid.org/0000-0003-2255-6096>

С.А. Коростелев / S.A. Korostelev: <https://orcid.org/0000-0002-3816-8031>

Д.В. Пьянков / D.V. Pyankov: <https://orcid.org/0000-0003-2519-4908>

И.В. Канивец / I.V. Kanivets: <https://orcid.org/0000-0001-5821-9783>

Н.А. Демина / N.A. Demina: <https://orcid.org/0000-0003-0724-9004>

Е.Ю. Пыркова / E.Yu. Pyrkova: <https://orcid.org/0000-0002-9536-1751>

Г.В. Байдакова / G.V. Baidakova: <https://orcid.org/0000-0001-8806-5287>

М.В. Куркина / M.V Kurkina: <https://orcid.org/0000-0003-1210-6243>
Е.Ю. Захарова / E.Yu. Zakharova: <https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

Благодарности. Авторы выражают благодарность пациентам, семьям пациентов за согласие на участие в проводимом исследовании, предоставление клинических данных.

Acknowledgement. The authors express their gratitude to patients, families of patients for consent to participate in the study and provide clinical data.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в рамках госзадания Минобрнауки России для ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (тема 0517-2019-0008). Спонсор не играл никакой роли в дизайне исследования, в сборе, анализе или интерпретации данных, в написании рукописи или в решении опубликовать результаты.

Financing. The work has been funded by the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for Medical Genetic Research Center named after N.P. Bochkov (theme 0517-2019-0008). The funder had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике № 5/10 заседания этического комитета при ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» от 12 ноября 2018 г. Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании и публикацию их данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee No. 5/10 of the meeting of the ethics committee at the Medical Genetic Research Center named after N.P. Bochkov on November 12, 2018. The parents of the patients signed an informed consent for their children to participate in the study and the publication of their data.