

DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-12-25



Практические аспекты терапии при глутаровой ацидурии типа 1

Е. Ю. Захарова¹, С. В. Михайлова², В. В. Зарубина³, Н. А. Краснощекова³, Н. Л. Печатникова³, В. П. Воронцова², Д. И. Грибов², М. В. Заживихина², А. Н. Слатецкая², М. В. Куркина¹, П. В. Баранова¹, Л. П. Назаренко⁴, С. А. Репина¹, Л. Р. Селимзянова^{5, 6}, Н. Д. Вашакмадзе^{5, 6}, Т. В. Бушуева⁷

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

²Российская детская клиническая больница ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571 Москва, Ленинский проспект, 117;

³ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049 Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1/9;

⁴ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634050 Томск, набережная реки Ушайки, 10;

⁵Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Минобрнауки России; Россия, 119333 Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1;

⁶Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет); Россия, 119991 Москва, Трубецкая ул., 8, стр. 2;

⁷ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

Контакты: Екатерина Юрьевна Захарова doctor.zakharova@gmail.com

Лечение многих болезней, входящих в программы расширенного неонатального скрининга, включает в себя диетотерапию. Глутаровая ацидурия 1-го типа (ГА1) – наследственное заболевание, обусловленное мутациями в гене *GCDH*, кодирующем глутарил-КоА-дегидрогеназу, фермент, задействованный в метаболизме аминокислот. Снижение активности данного фермента приводит к накоплению в организме нейротоксичных метаболитов. При ГА1 рекомендовано назначение специализированных продуктов лечебного питания, левокарнитина и применение симптоматической терапии. В 2021 г. были опубликованы российские клинические рекомендации по лечению этого редкого заболевания. Врачу, который в своей практике сталкивается с таким редким заболеванием как ГА1, необходимо знать принципы лечения и практические алгоритмы расчета при назначении диетотерапии. В данной статье подробно на клинических примерах рассмотрены вопросы, касающиеся ведения в период метаболической декомпенсации и правильного подбора диетотерапии у пациентов разного возраста, страдающих ГА1.

Ключевые слова: наследственные болезни обмена веществ, глутаровая ацидурия типа 1, диетотерапия, специализированные продукты лечебного питания

Для цитирования: 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. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-12-25.

Practical aspects of therapy for glutaric aciduria type 1

E. Yu. Zakharova¹, S. V. Mikhailova², V. V. Zarubina³, N. A. Krasnoshchekova³, N. L. Pechatnikova³, V. P. Vorontsova², D. I. Gribov², M. V. Zazivihina², A. N. Slatetskaya², M. V. Kurkina¹, P. V. Baranova¹, L. P. Nazarenko⁴, S. A. Repina¹, L. R. Selimsyanova^{5, 6}, N. D. Vashakmadze^{5, 6}, T. V. Bushueva⁷

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

²Russian 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 Prospect, Moscow 119571, Russia;

³Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Department of Healthcare of the City of Moscow; 1/94-yi Dobryninskiy Pereulok, Moscow 119049, Russia;

⁴Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 10 Naberezhnaya reki Ushayki, Tomsk 634050, Russia;

⁵Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences; Build. 1, 10 Fotievoj St., Moscow 119333, Russia;

⁶Sechenov First Moscow State Medical University; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

⁷National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2 Lomonosovskiy Prospect, Moscow 119991, Russia

Contacts: Ekaterina Yuryevna Zakharova doctor.zakharova@gmial.com

Treatment of many of the diseases in the panel of expanded newborn screening includes dietary therapy. Glutaric aciduria type 1 (GA1) is a hereditary disorder caused by mutations in the gene *GCDH*, encoding glutaryl-CoA dehydrogenase, an enzyme in the amino acid metabolic pathways. The decreased activity of the enzyme leads to accumulation of neurotoxic metabolites. The recommended treatment approaches for GA1 are the prescription of specialized nutrition products, levocarnitine, and symptomatic management. In 2021, clinical guidelines for the treatment of this rare disease were published in Russian Federation. To provide for the timely treatment, it is essential for a practitioner involved in the care patients with such a rare disorder as GA1 to have the knowledge of the principles of management, as well as practical algorithms for diet calculation.

The article gives a detailed case-based description of management during metabolic decompensation and the choice of dietary therapy for GA1 patients of different age groups.

Key words: inherited metabolic diseases, glutaric aciduria type 1, diet therapy, specialized nutrition products

For citation: Zakharova E.Yu., Mikhailova S.V., Zarubina V.V. et al. Practical aspects of therapy for glutaric aciduria type 1. *Nervno-myshечnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2021;11(4):12–25. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-12-25.

Введение

С 2023 г. в Российской Федерации планируется расширение массового скрининга на наследственные болезни, что позволит выявлять 36 болезней, для которых возможно применение эффективных методов терапии [1]. В некоторых регионах Российской Федерации уже стартовал расширенный массовый скрининг на наследственные болезни обмена веществ или проводится селективный скрининг с применением технологии тандемной масс-спектрометрии. Для большинства заболеваний, включенных в программы расширенного скрининга, «золотым стандартом» лечения является диетотерапия. В нашей стране основная нагрузка по расчетам диетического питания ложится на практикующих врачей-генетиков, педиатров и диетологов, работающих в многопрофильных стационарах.

Одним из заболеваний, включенных в программы расширенного неонатального скрининга, является glutаровая ацидурия типа 1 (ГА1). В последние годы достигнутые разработки терапии этого заболевания позволяют предупреждать развитие неврологических осложнений более чем у 90 % бессимптомных пациентов, диагностированных при скрининге новорожденных. В данной статье мы приводим принципы терапии ГА1 и примеры расчета диеты для разных возрастных групп.

Клинические проявления и патогенез glutаровой ацидурии типа 1

Glutarовая ацидурия типа 1 – наследственное заболевание, которое относится к группе органических ацидурий и характеризуется повреждением подкорковых структур и прогрессирующими двигательными расстройствами. ГА1 наследуется по аутосомно-рецессивному типу и связана с мутациями в гене *GCDH*,

который кодирует фермент glutарил-КоА-дегидрогеназу (*GCDH*). Фермент *GCDH* участвует в пути метаболизма аминокислот L-лизина, L-гидроксилизина и L-триптофана. Биохимическим маркером заболевания является повышение концентрации glutаровой кислоты и ее метаболитов – 3-гидрокси-glutarовой кислоты, glutарил-КоА и glutарилкарнитина – в жидкостях (моча, плазма и спинномозговая жидкость) и тканях. У пациентов уровень данных метаболитов в моче может быть низким, близким к нормальному или высоким (низкие или высокие экскреторы), но независимо от этого сохраняется высокий риск повреждения подкорковых структур и развития метаболических кризов, хотя описано и практически бессимптомное течение болезни [2]. Концентрация аминокислот L-лизина и L-триптофана в биологических жидкостях не повышается, поэтому они не являются диагностическими маркерами этой патологии.

Частота ГА1 в мире в среднем составляет 1:100 000, хотя в некоторых изолятах (община амишей в Пенсильвании [3] и канадские индейцы [4]) наблюдается гораздо более высокая частота заболевания.

Лабораторная диагностика ГА1 включает определение glutарилацилкарнитина (C5-DC) в высушенных пятнах крови с помощью метода MS/MS, определение органических кислот мочи с применением газовой хроматографии с масс-спектрометрией и затем проведение ДНК-диагностики.

Glutarовая и 3-ОН-glutarовая кислоты накапливаются в очень высоких концентрациях в жидкостях и тканях во время катаболических эпизодов и только в этих случаях проникают через гематоэнцефалический барьер [5].

Выделяют несколько вариантов течения ГА1: с острым энцефалитоподобным и с подострым течением [6].

При острой форме энцефалитоподобные кризы возникают в возрасте от 1 мес до 6 лет, заболевание носит волнообразный характер: после перенесенных энцефалитоподобных кризов происходит медленное, но не полное восстановление нарушенных неврологических функций. В последующем у пациентов с грубым дистоническим синдромом часто формируются вторичные осложнения, такие как гипотрофия, хронический аспирационный синдром, подвывихи суставов и выраженный болевой синдром [7].

В 25 % случаев заболевание имеет подострое, доброкачественное течение. На 1-м году жизни дети наблюдаются с задержкой психомоторного развития, а в дальнейшем происходит постепенная утрата ранее приобретенных навыков, и присоединяются различные виды гиперкинезов в сочетании со спастичностью. Дистонические гиперкинезы приводят к нарушению ходьбы, письма и речевых функций [8].

При исследованиях на мышцах с дефицитом GCDH было показано, что снижение потребления лизина и применение добавок L-аргинина, а также увеличение потребления глюкозы снижает концентрацию глутаровой и 3-ОН-глутаровой кислот в головном мозге; добавки карнитина увеличивают образование нетоксичного глутарилкарнитина, который легче выводится почками [9, 10].

В связи с расширением массового скрининга новорожденных в мире все большее число пациентов выявляют на доклинической стадии. Раннее выявление ГА1 и пресимптоматическое начало лечения могут значительно улучшить исход, предотвращая развитие неврологических осложнений и метаболических кризов [11–13]. Однако даже при хорошей приверженности терапии сохраняются изменения на магнитно-резонансной томограмме головного мозга, а у некоторых пациентов наблюдаются нарушение мелкой моторики и различные нарушения речи [14].

Принципы терапии глутаровой ацидурии типа 1

Опубликованы несколько международных протоколов по ведению пациентов с ГА1, в том числе и российские клинические рекомендации [15–18].

Во всех протоколах по ведению пациентов с ГА1 рекомендуется соблюдать диету с низким содержанием лизина, с использованием специализированных продуктов лечебного питания без лизина и с пониженным содержанием триптофана и назначением левокарнитина [19]. Однако существуют и определенные отличия, поскольку данных о естественном течении этой редкой болезни недостаточно и опыт отдельных лечебных учреждений и экспертов ограничен. Основная полемика касается вопросов, в каком возрасте и до какой степени может быть расширена диета при ГА1, и следует ли назначать в качестве пищевой добавки аргинин [19].

Диетотерапия при ГА1 направлена на снижение поступления с продуктами питания лизина и триптофана, которые являются основными предшественниками нейротоксических метаболитов, и обеспечение достаточной энергетической ценности рациона для поддержания процессов анаболизма и предотвращения активации катаболизма [16].

При ГА1 применяют 2 варианта лечебного питания. Первый – низкобелковая диета с использованием специализированных продуктов лечебного питания (СПЛП) без лизина и триптофана. Данный вариант диеты показан в первую очередь детям (с рождения до 18 лет). В СПЛП содержание всех аминокислот, витаминов, минеральных веществ и микроэлементов адаптировано к возрастным потребностям, что способствует адекватному росту, развитию и поддержанию необходимых функций организма. В Российской Федерации зарегистрированы несколько видов СПЛП (табл. 1).

Таблица 1. Специализированные продукты на основе аминокислот без лизина и триптофана [18]*

Table 1. Specialized products based on amino acids without lysine and tryptophan [18]*

Наименование продукта Product name	Белок (экв.), г Protein (equivalent), g	Жир, г Fat, g	Углеводы, г Carbohydrates, g	Энергетическая ценность, ккал Food value, kcal	Возраст пациента Age of patient
Нутриген 14-трп, -lys Nutrigen 14-trp, -lys	14	23	50,4	472	От 0 до 1 года From 0 to 1 year
Нутриген 40-трп, -lys Nutrigen 4-trp, -lys	40	13	32,2	406	Старше 1 года Older than 1 year
Нутриген 70-трп, -lys Nutrigen 70-trp, -lys	70	0	5,8	303	Старше 1 года Older than 1 year
ГА1 Анамикс инфант GA1 Anamix infant	13,1	23	49,8	466	От 0 до 1 года From 0 to 1 year
XLYS, TRY Глутаридон XLYS, TRY Glutaridon	79	–	4,0	332	Старше 1 года Older than 1 year

*Данные приведены на 100 г сухой смеси.

*Data are given per 100 grams of dry mix.

У взрослых пациентов иногда применяют второй вариант – лечебный рацион с низким содержанием общего белка. Применение этого варианта диеты повышает риск алиментарной недостаточности незаменимых аминокислот и других нутриентов, что может привести к таким клиническим симптомам, как повышенная возбудимость, нарушение сна, колебания температуры тела, пеллагра (в результате снижения образования никотиновой кислоты) [20].

Из-за ограничения данных по содержанию лизина в различных продуктах питания не всегда удастся обеспечить диету с низким содержанием лизина, за исключением раннего младенчества, когда известно содержание лизина и триптофана в детской смеси и грудном молоке. В связи с этим по мере перехода на твердую пищу часто применяют расчет диеты, основанный на безопасном уровне потребления белка. Однако стоит учитывать, что доля лизина в белке, содержащемся в пище, существенно различается в зависимости

от группы продуктов питания. Натуральный белок в первую очередь восполняют за счет продуктов с низким содержанием лизина. Лизин и триптофан содержатся в большом количестве в белках животного происхождения (рыбе, мясе, молочных продуктах и др.). В среднем содержание лизина в них составляет 6–9 %, а триптофана – 0,6–2,0 %. В растительных продуктах (овощи, фрукты, некоторые крупы) содержание указанных аминокислот минимально.

Согласно опыту специалистов из разных стран, большинство диетологов (76 %) ведут расчет по белку, 20 % – по лизину. Многие врачи отмечают, что подход зависит от пациента и что они могут начать с подсчета лизина, а затем по мере взросления ребенка перейти к расчетам по белку [21].

Практические подходы к расчету диеты при глутаровой ацидурии типа 1

Триптофан и лизин относятся к незаменимым аминокислотам, поэтому обе аминокислоты ограничиваются до уровня, который необходим организму для синтеза эндогенного белка, с целью обеспечения адекватного роста и развития в соответствии с возрастом.

При расчете диеты учитываются возраст, масса тела, потребность в белке, лизине, триптофане и калориях. СПЛП без лизина и триптофана представлены в табл. 1. Ориентировочная потребность в лизине и триптофане у пациентов с ГА1 в зависимости от возраста приведена в табл. 2, рекомендуемые нормы потребления белка для здоровых детей разного возраста – в табл. 3, среднее содержание лизина в белках различных продуктов – в табл. 4, коэффициент конверсии лизина – в табл. 5, безопасные уровни потребления белка и энергетические потребности у детей и взрослых – в табл. 6. Обращаем внимание на то, что доля лизина в продуктах питания намного выше, чем доля триптофана. За счет снижения содержания лизина с поступающей пищей одновременно будет значительно снижено и поступление триптофана.

Рекомендации по применению специализированных продуктов лечебного питания

Потребность в СПЛП зависит от возраста и массы тела пациента. У детей грудного возраста СПЛП применяются практически в каждое кормление. Дети с ГА1 могут продолжить грудное вскармливание после установления диагноза, однако доля грудного молока уменьшается и дополняется определенным количеством СПЛП. Количество лизина в грудном молоке составляет 86–89 мг на 100 мл. В начале кормления ребенок получает грудное молоко или адаптированную молочную смесь в необходимом количестве, а затем СПЛП (аминокислотную смесь без лизина и триптофана). Стоит учитывать, что адаптированные молочные смеси содержат больше лизина, чем материнское

Таблица 2. Ориентировочная потребность в лизине и триптофане у пациентов с глутаровой ацидурией типа 1 в зависимости от возраста [18]

Table 2. Approximate need for lysine and tryptophan in patients with glutaric aciduria type 1 depending on age [18]

Возраст пациента Age of patient	Суточная потребность в аминокислотах, мг/кг массы тела Daily requirement for amino acids, mg/kg of body weight	
	Лизин Lysine	Триптофан Tryptophan
0–3 мес 0–3 months	80–100	10–20
3–6 мес 3–6 months	70–90	10–15
6–9 мес 6–9 months	60–80	10–12
9–12 мес 9–12 months	50–70	10–12
1–4 года 1–4 years	55–65	8–12
4–7 лет 4–7 years	45–55	7–11
7–11 лет 7–11 years	35–45	4–10
11–15 лет (девушки) 11–15 years (females)	30–40	4–6
15–18 лет (девушки) 15–18 years (females)	20–30	3–5
11–15 лет (юноши) 11–15 years (males)	30–40	4–6
15–18 лет (юноши) 15–18 years (males)	35–45	6–8

Таблица 3. Рекомендуемые нормы потребления белка для здоровых детей различного возраста [18]
Table 3. Recommended protein intake rates for healthy children of various ages [18]

Возраст пациента Age of patient	RDA США, г/кг/сут USA, g/kg/day	Всемирная организация здравоохранения, г/кг/сут World Health Organization, g/kg/day	Евросоюз, г/кг/сут European Union, g/kg/day	Россия Russia
0–6 мес 0–6 months	2,2	1,38	–	2,2 г/кг/сут 2.2 g/kg/day
6–12 мес 6–12 months	1,6	1,21	1,6	2,6–2,9 г/кг/сут 2.6–2.9 g/kg/day
1–2 года 1–2 years	–	–	–	36 г/сут 36 g/day
2–3 года 2–3 years	–	–	–	42 г/сут 42 g/day
1–3 года 1–3 years	1,2	0,97	1,1	–
4–6 лет 4–6 years	1,1	0,84	1,0	54 г/сут 54 g/day
7–10 лет 7–10 years	1,0	0,8	1,0	63 г/сут 63 g/day
Мальчики 11–14 лет Male 11–14 years	1,0	0,79	1,0	75 г/сут 75 g/day
Мальчики 14–18 лет Male 11–14 years	0,9	0,69	0,9	87 г/сут 87 g/day
Девочки 11–14 лет Female 11–14 years	1,0	0,76	0,95	69 г/сут 69 g/day
Девочки 14–18 лет Female 14–18 years	0,8	0,64	0,85	76 г/сут 76 g/day

Таблица 4. Среднее содержание лизина в белках различных продуктов [18]
Table 4. Average lysine content in proteins of various products [18]

Продукт Product	Содержание лизина, % от общего белка Lysine content, % of total protein	Лизин, мг/г белка Lysine, mg/g of protein
Рыба Fish	9	90
Мясо и мясные продукты Meat and meat products	8	80
Грудное молоко Breast milk	8	80
Коровье молоко и молочные продукты Cow's milk and dairy products	7	70
Яйца Eggs	6	60
Картофель Potatoes	6	60
Соя и соевые продукты Soy and soy products	6	60
Орехи Nuts	2,0–8,5	20–85
Фрукты Fruits	2,0–6,5	40–65
Овощи Vegetables	4,0–6,5	20–65
Хлеб и зерновые продукты Bread and grain products	2–4	20–40

Таблица 5. Коэффициент конверсии лизина [20]

Table 5. Lysine conversion rate [20]

Группа продуктов Group of products	Коэффициент Coefficient	Замена лизина белком: в среднем 1 г белка = 50 мг лизина Replacement of lysine by protein: 1 g of protein = 50 mg of lysine on average
Фрукты Fruits	40	
Овощи Vegetables	50	
Картофель и продукты из картофеля Potatoes and potato products	60	
Коровье молоко и молочные продукты Cow's milk and dairy products	70	
Хлеб Bread	30	
Зерновые продукты Grain products	30	

Пример: если картофельный продукт содержит 1,8 г белка на 100 г продукта, количество лизина составляет $1,8 \times 60 = 108$ мг/100 г.
Example: if the potato product contains 1.8 g of protein per 100 g of product, the amount of lysine will be: $1.8 \times 60 = 108$ mg/100 g.

Таблица 6. Безопасные уровни потребления белка и энергетические потребности у детей и взрослых (выборочно из рекомендаций FAO/WHO/UNU для здоровой популяции) [18]

Table 6. Safe levels of protein intake and energy needs in children and adults selected from FAO/WHO/UNU recommendations for a healthy population [18]

Потребление белка Protein intake		Энергетическая потребность Energy demand				
Возраст Age	Потребление, г/кг массы тела в день Intake, g/kg body weight per day	Возраст, лет Age, years	Женщины, кДж/кг массы тела в день Females, kJ/kg of body weight per day	Мужчины, кДж/кг массы тела в день Males, kJ/kg of body weight per day	Женщины, ккал/кг массы тела в день Females, kcal/kg of body weight per day	Мужчины, ккал/кг массы тела в день Males, kcal/kg of body weight per day
1 мес 1 month	1,77	0,5	340	335	81,3	80,0
2 мес 2 months	1,50	2,5	334	348	79,8	83,2
3 мес 3 months	1,36	5,0	305	315	72,9	75,3
6 мес 6 months	1,31	10,0	248	275	59,3	65,7
12 мес 12 months	1,14	15,0	193	230	46,1	55,0
1,5 года 1.5 year	1,03	Взрослые, умеренный уровень активности, масса тела 70 кг Adults, moderate activity level, body weight 70 kg				
2 года 2 years	0,97	—	—	—	—	—
3 года 3 years	0,90	18–29	159	183	38,0	43,7
4–7 лет 4–7 years	0,87	30–59	148	175	35,4	41,8
7–10 лет 7–10 years	0,92	—	—	—	—	—

Потребление белка Protein intake			Энергетическая потребность Energy demand				
Возраст, лет Age, years	Женщины Females	Мужчины Males	Взрослые, умеренный уровень активности, масса тела 50 кг Adults, moderate activity level, body weight 50 kg				
11	0,90	0,91	18–29	180	212	43,0	50,7
12	0,89	0,90	30–59	183	212	43,7	–
13	0,88	0,90	–	–	–	–	–
14	0,87	0,89	Общая дополнительная энергетическая потребность при беременности Total additional energy requirement during pregnancy				
15	0,85	0,88	Триместр Trimester	кДж/день kJ/day		ккал/день kcal/day	
16	0,84	0,87	I	375		90	
17	0,83	0,86	II	1200		287	
18	0,82	0,85	III	1950		466	
>18	0,830	0,83	–	–	–	–	–

молоко, поэтому доля СПЛП у грудных детей, получающих адаптированную молочную смесь, будет выше.

Поскольку необходимо оценивать поступление лизина и, следовательно, количество материнского молока, рекомендован регулярный контроль массы тела и роста младенца, а также концентрации аминокислот в крови.

У детей старшего возраста и взрослых суточная доза СПЛП должна быть распределена по крайней мере на 3 отдельных приема и приниматься вместе с натуральным белком. В таком случае поступающие аминокислоты пойдут на выполнение синтетических функций. В противном случае, при приеме всей суточной дозы СПЛП за один прием или на пустой желудок, аминокислоты всасываются в кровь слишком быстро и расходуются на энергетический обмен.

При разведении СПЛП у детей 1-го года жизни следует придерживаться рекомендуемой производителем концентрации. У детей старше года и взрослых порошкообразная смесь аминокислот может быть приготовлена в виде напитка, крема или желеобразной массы. Необходимо также соблюдать предписанное количество жидкости, иначе возможны тошнота, боли в животе или диарея. Порошок лечебной смеси можно разводить в меньшем количестве жидкости при условии, что недостающая жидкость будет выпита следом.

Введение прикорма

Введение прикорма в виде каш, овощных и фруктовых пюре должно осуществляться в соответствии с планом питания как для здорового ребенка. Выбор продуктов питания при этом адаптируется к особым диетическим требованиям для ГА1:

- 1-й этап: в возрасте 5–6 мес – овощные, фруктовые пюре, безмолочные каши с низким содержанием белка;
- 2-й этап: в возрасте 6–7 мес – фруктовые пюре;
- 3-й этап: в возрасте 10–12 мес – использование низкобелковых натуральных продуктов более твердой или густой консистенции.

Как только началось введение прикорма, необходимо рассчитывать содержание в нем лизина. Количество кормлений грудным молоком или молочной смесью, соответственно, уменьшается.

Примеры расчета диеты

Далее приводим пошаговые алгоритмы расчета диеты с применением СПЛП для детей разного возраста, основанные на клинических рекомендациях [18], на примере смесей «GA1 Анамикс инфант» и «XLYS, TRY Глутаридон».

Для расчета диеты понадобятся данные, представленные в табл. 1–7.

Ситуация 1. Ребенок 1 мес, масса тела 3600 г. Грудное вскармливание.

Рекомендуемая норма ежедневного потребления:

- всего белка: 2,2–2,5 г/кг массы тела;
- натуральный белок – 1,5 г/кг массы тела;
- эквивалент белка – 1,0 г/кг массы тела;
- всего белка: 2,5 г/кг массы тела;
- лизин – 90–100 мг/кг массы тела;
- триптофан – 17–20 мг/кг массы тела;
- энергетическая ценность – 110–120 ккал/кг массы тела.

Расчет на фактическую массу:

- натуральный белок: 1,5 г/кг массы тела × 3,6 кг = 5,4 г/сут;
- всего белка: 2,5 г/кг массы тела;

Таблица 7. Потребность в основных нутриентах у пациентов с глутаровой ацидурией типа I [15]

Table 7. The need for essential nutrients in patients with glutaric aciduria type I [15]

Нутриент Nutrient	Возраст пациента Age of patient				
	0–6 мес 0–6 months	7–12 мес 7–12 months	1–3 года 1–3 years	4–6 лет 4–6 years	Старше 6 лет Older than 6 years
Диетотерапия Diet					
Лизин белка натуральных продуктов, мг/кг/сут Protein lysine of natural products, mg/kg/day	100	90	60–80	50–60	Избегать чрезмерного поступления белка. Употреблять продукты с низким содержанием лизина (Dewey et al., 1996) Avoid excessive protein intake. Eat foods low in lysine (Dewey et al., 1996)
Триптофан белка натуральных продуктов, мг/кг/сут Protein tryptophan of natural products, mg/kg/day	20	17	13–17	13	13
Белок натуральный, г/кг/сут Natural protein, g/kg/day	1,3–1,4	1,3–1,5	1,3–1,4	1,1–1,3	1,1–1,3
Белок за счет СП*, г/кг/сут Protein from SP*, g/kg/day	0,8–1,3	0,8–1,0	0,8	0,8	0,8
Белок (общий), г/кг/сут Total protein, g/kg/day	2,1–2,7	2,1–2,5	2,1–2,2	1,9–2,1	1,9–2,1
Энергетическая ценность, ккал/кг/сут Energy value, kcal/kg/day	80–115	80–95	80–95	78–90	78–90
Микронутриенты, % Micronutrients, %	≥100	≥100	≥100	≥100	>100
Основная метаболическая терапия Basic metabolic therapy					
Карнитин, мг/кг/сут Carnitine, mg/kg/day	100	100	100	50–100	30–50

*Специализированный продукт на основе аминокислот без лизина и триптофана.

*A specialized product based on amino acids without lysine and tryptophan.

- эквивалент белка (СПЛП): $1,0 \text{ г/кг} \times 3,6 \text{ кг} = 3,6 \text{ г/сут}$;
лизин: $90\text{--}100 \text{ мг/кг} \times 3,6 \text{ кг} = 324\text{--}360 \text{ мг/сут}$;
калорийность: $120 \text{ ккал/кг} \times 3,6 \text{ кг} = 432 \text{ ккал/сут}$;
- объем жидкостей: $150\text{--}180 \text{ мл/кг}$ массы тела; всего белка: 9 г/сут .

Расчет продуктов питания:

1. Если грудное молоко содержит 86 мг лизина в 100 мл , ежедневное потребление грудного молока составит: $324 \times 100/86 = 377 \text{ мл}$.
2. Суточное потребление белка составляет 9 г/сут , а количество белка в 377 мл грудного молока составит $1,3 \times 377/100 = 4,9 \text{ г}$, соответственно, необходимое количество белка из специализированной смеси составит: $9\text{--}4,9 = 4,1 \text{ г}$.
3. Если специализированная смесь содержит 2 г белка на 100 мл , ежедневное потребление должно составить: $4,1 \times 100/2 = 205 \text{ мл}$.

Ситуация 2. Ребенок 6 мес, масса тела 7500 г . Искусственное вскармливание.

Рекомендуемая норма ежедневного потребления:

- всего белка: $2,2\text{--}2,5 \text{ г/кг}$ массы тела;
- натуральный белок – $1,5 \text{ г/кг}$ массы тела;
- всего белка: $2,5 \text{ г/кг}$ массы тела;
- эквивалент белка – $1,0 \text{ г/кг}$ массы тела;
- лизин – $90\text{--}100 \text{ мг/кг}$ массы тела;
- триптофан – $17\text{--}20 \text{ мг/кг}$ массы тела;
- калорийность – 100 ккал/кг массы тела.

Расчет на фактическую массу:

- натуральный белок: $1,5 \text{ г/кг}$ массы тела $\times 7,5 \text{ кг} = 11,25 \text{ г/сут}$;
- эквивалент белка: $1,0 \text{ г/кг}$ массы тела $\times 7,5 \text{ кг} = 7,5 \text{ г/сут}$;
- лизин: $90\text{--}100 \text{ мг/кг} \times 7,5 \text{ кг} = 675\text{--}750 \text{ мг/сут}$;
- калорийность: $90\text{--}100 \text{ ккал/кг} \times 7,5 \text{ кг} = 750 \text{ ккал/сут}$;
- объем жидкостей: $150\text{--}180 \text{ мл/кг}$ массы тела;
- всего белка: $2,5 \text{ г/кг} \times 7,5 \text{ кг} = 18,75 \text{ г/сут}$.

Расчет продуктов питания:

1. Если адаптированная молочная смесь (2-я формула) содержит 115 мг лизина в 100 мл , ежедневное

Таблица 8. План питания ребенка 3 лет с глутаровой ацидурией типа 1
Table 8. Nutrition plan for a 3-year-old child with glutaric aciduria type 1

Продукт Product	Объем Volume	Белок, г Protein, g	Лизин, мг Lysine, mg	Калорийность, ккал Caloric content, kcal
Адаптированная молочная смесь Adapted milk formula	100 мл 100 ml	1,3	160	67
	120 мл 120 ml	1,56	192	80
«XLYS, TRY Глутаридон» “XLYS, TRY Glutaridon”	14,5 г сухой смеси 14.5 g of dry mix	11,2	0	47
Фрукты Fruits	200 г 200 g	0,8	32	54
Овощи Vegetables	250 г 250 g	2	100	80
Банан Banana	100 г 100 g	1	56	95
Картофель Potato	100 г 100 g	2	120	70
Каша гречневая Buckwheat porridge	100 г 100 g	13	390	343
	20 г 20 g	2,6	78	69
Каша мультислаковая Multi-slag porridge	100 г 100 g	9	270	208
	20 г 20 g	1,8	54	42
Сливочное масло Butter	100 г 100 g	0,5	40	745
	10 г 10 g	0,05	4	76
Сливки 20–30 % Cream 20–30 %	40 г 40 g	1,0	80	80
НЕМолоко рисовое Rice NEmoloko	400 мл 400 ml	0,8	24	240
Хлеб (булочка из пшеничной муки) Bread (wheat flour bun)	50 г 50 g	3,6	89,5	136
Нутриген безбелковый напиток Nutrigen protein-free	50 г сухого порошка 50 g of dry powder	0	0	238
Всего <i>Total</i>	—	17,2 + 11,2	803,5	1307

потребление адаптированной молочной смеси составит: $690 \text{ мг} \times 100 \text{ мл} / 115 \text{ мг} = 600 \text{ мл}$ (18 мерных ложек смеси на 540 мл воды).

- Суточное потребление белка составляет 18,75 г/сут, а объем белка в 600 мл адаптированной молочной смеси составит $1,4 \times 600 / 100 = 8,4 \text{ г}$, соответственно, необходимое количество белка из специализированной смеси составит: $18,75 - 8,4 = 10,35 \text{ г}$.
- Если специализированная смесь содержит 2 г белка на 100 мл, ежедневное потребление должно составить: $10,35 \times 100 / 2 = 517 \text{ мл}$.

4. Кормления каждые 3,5–4,0 ч: по 185 мл \times 6 раз в сутки.

- Введение прикорма: на 100 г овощного пюре содержится до 0,5 г белка и 25 мг лизина соответственно. Максимальное допустимое суточное количество лизина – 750 мг, за счет адаптированной молочной смеси – 690 мг лизина, за счет 100 г овощного пюре – 25 мг лизина. При увеличении объема прикорма с содержанием более 60 мг лизина необходимо снижать объем адаптированной молочной смеси соответственно.

Таблица 9. Основные принципы терапии в условиях стационара [18]

Table 9. Basic principles of therapy in a hospital setting [18]

А. Восстановление энергетической потребности A. Restoration of energy demand				
Калории Calories	Повышение энергетической потребности до 120 % от возрастной нормы Increase of energy demand up to 120 % of the age norm			
120 % (расчет диеты на ккал/кг/сут)* 120 % (calculation of diet per kcal/kg/day)*	0–6 мес 0–6 months	7–12 мес 7–12 months	1–3 года 1–3 years	4–6 лет 4–6 years
	98–128	96–109	98–109	96–98
Б. Внутривенная инфузионная терапия B. Intravenous infusion therapy				
Декстроза Dextrose	8–15 г/кг/сут 8–15 g/kg/day			
Жиры 20 % (по показаниям), при отсутствии метаболического ацидоза Fats 20 % (according to indications), in the absence of metabolic acidosis	Начальная доза 1–2 г/кг/сут; если возможно, повышение дозы до 2–3 г/кг/сут The initial dose is 1–2 g/kg/day; if possible, increasing the dose to 2–3 g/kg/day			
Коррекция электролитных нарушений Correction of electrolyte disorders	Солевые растворы и растворы электролитов Salt solutions and electrolyte solutions			
Инсулинотерапия Insulin therapy	При гипергликемии выше 10 ммоль/л и/или глюкозурии возможно введение инсулина и его аналогов (контролировать уровень K ⁺ в крови) With hyperglycemia above 10 mmol/l and/or glucosuria, insulin administration is possible and its analogues (monitor the level of K ⁺ in the blood)			
Левокарнитин Levocarnitine	150–200 мг/кг/сут 150–200 mg/kg/day			
С. Потребность в белке C. Protein requirements				
Натуральный белок Natural protein	Полное исключение белка максимально на 24 ч с постепенным возвратом до минимально безопасного уровня в течение 48–72 ч. Если ребенок находится на низкобелковой диете без приема аминокислотных смесей, осуществляют постепенное введение белка в течение 24–48 ч Complete elimination of protein for a maximum of 24 hours, with a gradual return to the minimum safe level within 48–72 hours. If the child is on a low-protein diet without amino acid mixtures, a gradual introduction of protein is carried out within 24–48 hours			
Аминокислотные смеси (без лизина) Amino acid mixtures (without lysine)	Аминокислотные смеси назначают <i>per os</i> или через назогастральный зонд в дозе 0,8–1,3 г/кг/сут Amino acid mixtures are prescribed <i>per os</i> or through a nasogastric probe at a dose of 0.8–1.3 g/kg/day			
Д. Фармакотерапия D. Pharmacotherapy				
Жаропонижающая терапия Antipyretic therapy	При повышении температуры выше 38,5 °С – ибупрофен и парацетамол в возрастной дозе When the temperature rises above 38.5 °C – ibuprofen and paracetamol should be taken in an age-related dose			
Антибактериальная терапия Antibacterial therapy	Назначают в зависимости от предполагаемого патогенного агента в возрастных дозах It is prescribed depending on the suspected pathogenic agent in age-related doses			
Противорвотные средства Antiemetics	Метоклопрамид или ондансетрон в возрастной дозе Metoclopramide or ondansetron in age-appropriate dosage			
Дегидратационная терапия Dehydration therapy	Если диурез <3–4 мл/кг/сут, назначают фуросемид в возрастной дозе (не более чем 3–4 инъекции в день) (следить за электролитными нарушениями в крови) If the diuresis is less than 3–4 ml/kg/day, furosemide is prescribed in an age-related dosage (no more than 3–4 injections per day) (monitor for electrolyte disturbances in the blood)			

Д. Фармакотерапия D. Pharmacotherapy	
Натрия гидрокарбонат Sodium bicarbonate	В случае декомпенсированного метаболического ацидоза возможно назначение натрия гидрокарбоната внутривенно (под контролем pH и Na ⁺ в крови) или перорально In the case of metabolic acidosis, it is possible to administer sodium bicarbonate intravenously (under the control of pH and Na ⁺ in the blood) or orally
Антиэпилептическая терапия Antiepileptic therapy	При судорогах возможно назначение стандартной антиэпилептической терапии в зависимости от типа судорожных приступов с использованием таких препаратов, как фенобарбитал, леветирацетам, ламотриджин, топирамат, фенитоин, карбамазепин и клоназепам, в возрастных дозах. Назначение препаратов вальпроевой кислоты нежелательно It is possible to prescribe standard antiepileptic therapy, depending on the type of seizures, using drugs such as phenobarbital, levetiracetam, lamotrigine, topiramate, phenytoin, carbamazepine and clonazepam in age-related doses for seizures. The prescription of valproic acid preparations is undesirable
Е. Контроль жизненно-важных функций и лабораторных показателей E. Vital functions and laboratory parameters monitoring	
Жизненно важные функции Vital functions	Частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений, контроль артериального давления, температуры, диуреза. При угнетении сознания – оценка уровня сознания по шкале Глазго Heart rate, respiratory rate, control of blood pressure, temperature, diuresis. In case of oppression of consciousness – assessment of the level of consciousness on the Glasgow scale
Кровь Blood	Уровень глюкозы, pH и газы крови, электролиты (K ⁺ , Na ⁺ , кальций ионизированный, Cl ⁻) Glucose level, pH and blood gases, electrolytes (K ⁺ , Na ⁺ , ionized calcium, Cl ⁻)

**Во время энцефалитоподобных кризов необходимо увеличивать поступление энергии до 120 % от нормальной энергетической потребности в сутки с целью предупреждения развития неврологических нарушений, во время острых состояний энергетическая потребность возрастает на 30–40 % от физиологической нормы.*

**During encephalitis-like crises, it is necessary to increase the energy intake to 120 % of the normal energy requirement per day, in order to prevent the development of neurological disorders, during acute conditions the energy requirement increases by 30–40 % of the physiological norm.*

Ситуация 3. Пациенты детского возраста. Ребенок 3 года, масса тела 13 кг.

Рекомендуемая норма ежедневного потребления:

- калорийность – 80–95 ккал/кг/сут;
- натуральный белок – 1,3–1,4 г/кг/сут;
- всего белка: 2,2 г/кг × 13 кг = 28,6 г/сут;
- эквивалент белка – 0,8 г/кг/сут;
- лизин – 80–60 мг/кг/сут.

Расчет на фактическую массу:

- калорийность – 1040–1235 ккал;
- натуральный белок: 1,3–1,4 г/кг × 13 кг = 16,9–18,2 г/сут;
- эквивалент белка: 0,8 г/кг × 13 кг = 10,4 г/сут;
- лизин: 60–80 мг/кг × 19 кг = 780–1040 мг/сут.

Расчет продуктов питания: 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. Возможно рассчитать примерный объем потребляемого лизина, если нет точных указаний о составе продукта, используя следующий коэффициент конверсии лизина: в 1 г натурального белка содержится примерно 50 мг лизина. В табл. 8 приведен примерный план питания ребенка 3 лет.

Назначение препаратов, содержащих левокарнитин

Важной составляющей терапии при ГА1 является добавление левокарнитина. Левокарнитин связывает

глутаровую кислоту и обеспечивает ее выведение из организма в виде глутарилкарнитина. У большинства нелеченных пациентов с ГА1 концентрация общего и свободного карнитина в плазме и сыворотке крови низкая. Начальная доза левокарнитина составляет 100 мг/кг/сут, она может быть снижена до 30 мг/кг/сут у пациентов старше 6 лет при нормальном уровне свободного карнитина в крови [18].

Терапия в период метаболического криза и в период интеркуррентного заболевания

Неотложное лечение является наиболее важным аспектом терапии ГА1. Своевременное начало терапии во время интеркуррентного заболевания имеет большое значение для предотвращения поражения подкорковых структур и двигательных нарушений [12]. Основные принципы интенсивной терапии приведены в табл. 9.

Терапия неврологических осложнений

Накопление нейротоксичных метаболитов неизбежно приводит к повреждению базальных ганглиев у пациентов с ГА1 и к развитию стойкой мышечной дистонии и спастичности [6]. Препаратами 1-й очереди для коррекции мышечной дистонии являются баклофен и препараты из группы бензодиазепинов (диазепам, клоназепам), направленные на коррекцию генерализованных и фокальных дистоний. Препаратом 2-й очереди при выраженном дистоническом синдроме

считается циклодол (тригексифенидил), который назначается детям в возрасте старше 5 лет [15, 18]. Применение антихолинергических препаратов следует ограничивать в связи с риском появления или усугубления когнитивных и психических нарушений. Альтернативным препаратом для лечения фокальных дистоний и спастичности является ботулотоксин А, однако при его длительном применении возможно формирование тяжелой аутоиммунной реакции.

К сожалению, при тяжелых дистониях и выраженных гиперкинетических расстройствах фармакотерапия I-й линии часто неэффективна. У одних пациентов наблюдается недостаточный эффект от предлагаемой терапии, у других возникают существенные побочные эффекты при назначении бензодиазепинов, баклофена и антихолинергических препаратов. В таких случаях интратекальное введение баклофена является перспективным альтернативным методом лечения тяжелых случаев вторичной дистонии, поскольку применяются титруемые и существенно сниженные дозы баклофена, в отличие от системной терапии [18]. В некоторых тяжелых случаях рассматривается вопрос о проведении глубокой стимуляции базальных ганглиев [18].

Мониторинг терапии

При назначении диетотерапии необходимы контроль уровня аминокислот и их метаболитов в плазме крови и моче, биохимических маркеров нутритивного статуса, динамическое наблюдение за физическим развитием и нутритивным статусом пациента, а также периодическая коррекция лечебного рациона с расчетом его химического состава.

Обязательными для оценки при каждом посещении врача являются рост пациента, масса тела, прирост размеров головы. Согласно клиническим рекомендациям, всем пациентам следует проводить биохимический анализ крови (содержание глюкозы, показатели кислотно-основного равновесия, общего белка, белковых фракций, альбумина, С-реактивного белка, общего билирубина, холестерина, триглицеридов, липо-

протеидов низкой и высокой плотности (исследование уровня липопротеинов в крови), щелочной фосфатазы, креатинина, мочевины, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, креатинфосфокиназы, кальция общего и ионизированного, натрия, калия, неорганического фосфора, железа, ферритина, магния) [15, 18]. Определение альбумина крови назначают пациентам при возникновении проблем с питанием. Определение уровней кальция, фосфора крови, печеночных трансаминаз проводится со следующей частотой: каждые 3 мес — пациентам до года, каждые 6 мес — пациентам от 1 года до 6 лет, каждые 12 мес — пациентам старше 6 лет [18]. Также необходим контроль уровня аминокислот и карнитина в крови с целью предотвращения их дефицита. Если лизин плазмы ниже нормы, предлагается увеличение количества натурального белка или может потребоваться изменение типа пищи, например количества молочных продуктов. Концентрации в моче таких метаболитов, как глутаровая и 3-ОН-глутаровая кислоты, и концентрация глутарилкарнитина в крови не коррелируют с клиническими симптомами и рисками развития метаболической декомпенсации, и постоянный контроль этих показателей не требуется.

Заключение

В течение последних 30 лет были разработаны и оптимизированы терапевтические подходы для ГА1. Диетотерапия в сочетании с постоянным приемом левокарнитина и особые экстренные протоколы лечения во время эпизодов интеркуррентного заболевания — «золотой стандарт» лечения ГА1. Это позволяет существенно снизить частоту развития энцефалитоподобных кризов и, следовательно, уровень инвалидизации и смертности у пациентов, особенно с рано установленным диагнозом. Для практикующего врача, который начинает терапию пациента с таким редким заболеванием как ГА1, необходимо знать принципы лечения и практические алгоритмы расчета диетотерапии, чтобы начать лечение как можно раньше.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Стенограмма совещания о совершенствовании медицинской помощи детям. Правительство России. Доступно по: <http://government.ru/news/42363/>. [Transcript of the meeting on improving medical care for children. Russian Government. Available at: <http://government.ru/news/42363/>. (In Russ.)].
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 Inherit Metab Dis* 1999;22(8):867–81. DOI: 10.1023/a:1005683222187.
3. Morton D.H., Bennett M.J., Seargeant L.E. 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(1):89–95. DOI: 10.1002/ajmg.1320410122.
4. Haworth J.C., Booth F.A., Chudley A.E. et al. Phenotypic variability in glutaric aciduria type I: Report of fourteen cases in five Canadian Indian kindreds. *J Pediatr* 1991;118(1):52–8. DOI: 10.1016/s0022-3476(05)81843-8.
5. Sauer S.W., Okun J.G., Fricker G. et al. Intracerebral accumulation of glutaric and 3-hydroxyglutaric acids secondary to limited flux across the blood-brain barrier constitute a biochemical risk factor for neurodegeneration in glutaryl-

- CoA dehydrogenase deficiency. *J Neurochem* 2006;97:899–910. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.03813.x.
6. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Бобылова М.Ю. и др. Глутаровая ацидурия тип 1: клиника, диагностика и лечение. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2007;(10):4–12. [Mikhailova S.V., Zakharova E.Yu., Bobylova M.Yu. et al. Glutaric aciduria type 1: clinical presentations, diagnostics and treatment. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = Neuroscience and Behavioral Physiology* 2007;(10):4–12. (In Russ.)].
 7. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Литтерра, 2017. 368 с. [Mikhailova S.V., Zakharova E.Yu., Petrukhin A.S. *Neurometabolic diseases in children and adolescents: diagnosis and treatment approaches*. 2nd edn., rev. and add. Moscow: Litterra, 2017. 368 p. (In Russ.)].
 8. Boy N., Garbade S.F., Heringer J. et al. Patterns, evolution, and severity of striatal injury in insidious- versus acute-onset glutaric aciduria type 1. *J Inherit Metab Dis* 2019;42(1):117–27. DOI: 10.1002/jimd.12033.
 9. Sauer S., Opp S., Hoffman G.F. et al. Therapeutic modulation of cerebral l-lysine metabolism in a mouse model for glutaric aciduria type 1. *Brain* 2011;134:157–70. DOI: 10.1093/brain/awq269.
 10. Guerreiro G., Faverzani J., Jacques C.E.D. et al. Oxidative damage in glutaric aciduria type 1 patients and the protective effects of l-carnitine treatment. *J Cell Biochem* 2018;119(12):10021–32. DOI: 10.1002/jcb.27332.
 11. Boy N., Mengler K., Thimm E. et al. Newborn screening: a disease-changing intervention for glutaric aciduria type 1. *Ann Neurol* 2018;83:970–97. DOI: 10.1002/jcb.27332.
 12. Heringer J., Boy S.P.N., Ensenauer R. et al. Use of guidelines improves the neurological outcome in glutaric aciduria type 1. *Ann Neurol* 2010;68:743–52. DOI: 10.1002/ana.22095.
 13. Viau K., Ernst S.L., Vanzo R.J. et al. Glutaric acidemia type 1: Outcomes before and after expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* 2012;106:430–8. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.05.024.
 14. Beauchamp M.H., Boneh A., Anderson V. Cognitive, behavioral and adaptive profiles of children with glutaric aciduria type 1 detected through newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2009;32(1):207–13. DOI: 10.1007/s10545-009-1167-z.
 15. Kölker S., Christensen E., Leonard J.V. et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I – revised recommendations. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:677–94. DOI: 10.1007/s10545-011-9289-5.
 16. Boy N., Mühlhausen C., Maier E.M. et al. Additional individual contributors, proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type 1: Second revision. *J Inherit Metab Dis* 2017;40:75–101. DOI: 10.1007/s10545-016-9999-9.
 17. Kölker S., Christensen E., Leonard J.V., et al. Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type 1). *J Inherit Metab Dis* 2007;30:5–22. DOI: 10.1007/s10545-006-0451-4.
 18. Ассоциация медицинских генетиков, Союз педиатров России, Национальная ассоциация детских реабилитологов. Клинические рекомендации. Глутаровая ацидурия, тип 1. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/406_2. [Association of Medical Geneticists, Union of Pediatricians of Russia, National Association of Pediatric Rehabilitation Therapists. Clinical guidelines. Glutaric aciduria, type 1. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/406_2. (In Russ.)].
 19. Bernstein L., Coughlin C.R., Drumm M. et al. Inconsistencies in the nutrition management of glutaric aciduria type 1: An international survey. *Nutrients* 2020;12(10):3162. DOI: 10.3390/nu12103162.
 20. *Clinical Paediatric Dietetics*. Ed. by Vanessa Shaw. 5th edn. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2020.
 21. Gokmen-Ozel H., MacDonald A., Daly A. et al. Dietary practices in glutaric aciduria type 1 over 16 years. *J Hum Nutr Diet* 2012;25(6):514–9. DOI: 10.1111/j.1365-277X.2012.01269.x.

Вклад авторов

Е.Ю. Захарова: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
 С.В. Михайлова: формирование разделов, посвященных клиническим проявлениям заболевания, терапии в период метаболического криза и интеркуррентного заболевания, терапии неврологических осложнений, итоговая вычитка рукописи;
 В.В. Зарубина: формирование разделов, посвященных диетотерапии, итоговая вычитка рукописи;
 Н.Л. Печатникова: формирование разделов, посвященных терапии в период метаболического криза и интеркуррентного заболевания, диетотерапии, итоговая вычитка рукописи;
 В.П. Воронцова, Д.И. Грибов, М.В. Заживихина, А.Н. Слатецкая: формирование разделов, посвященных клиническим проявлениям заболевания, терапии в период метаболического криза и интеркуррентного заболевания, терапии неврологических осложнений;
 М.В. Куркина, П.В. Баранова: обзор публикаций по теме статьи, формирование разделов, посвященных мониторингу терапии, подготовка написанной рукописи к публикации;
 Л.П. Назаренко: формирование разделов, посвященных мониторингу терапии, диетотерапии;
 Н.А. Красношечкова, С.А. Репина: формирование разделов, посвященных диетотерапии, обзор публикаций по теме статьи;
 Л.Р. Селимзянова, Н.Д. Вашакмадзе: написание текста рукописи, итоговая подготовка написанной рукописи к публикации;
 Т.В. Бушуева: составление плана, руководство процессом написания текста рукописи, итоговая подготовка рукописи к публикации.

Authors' contributions

E.Yu. Zakharova: development of research design, writing the article, review of publications on the topic of the article;
 S.V. Mikhailova: formation of sections devoted to the clinical description of the disease, therapy during the metabolic crisis and intercurrent disease, therapy of neurological complications, the final proofreading of the article;
 V.V. Zarubina: formation of sections devoted to diet therapy, final proofreading of the article;
 N.L. Pechatnikova: formation of sections devoted to therapy during the metabolic crisis and intercurrent disease, diet therapy, final proofreading of the article;
 V.P. Vorontsova, D.I. Gribov, M.V. Zazhivikhina, A.N. Slatetskaya: formation of sections devoted to the clinical manifestations of the disease, therapy during the metabolic crisis and intercurrent disease, therapy of neurological complications;
 M.V. Kurkina, P.V. Baranova: review of publications on the topic of the article, formation of sections devoted to monitoring therapy, preparation of the written article for publication;

L.P. Nazarenko: formation of sections devoted to monitoring therapy, diet therapy;
N.A. Krasnoshchekova, S.A. Repina: formation of sections devoted to diet therapy, review of publications on the topic of the article;
L.R. Selimzyanova, N.D. Vasakmadzhe: writing the article, the final preparation of the written article for publication;
T.V. Bushueva: managing the process of writing the article, formation of sections devoted to monitoring therapy, diet therapy, the final preparation of the written article for publication.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.