

**Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению
глутаровой ацидурии тип 1**

Май 2013 г

Оглавление

Методология.....	
Генетика, биохимия и патогенез глутаровой ацидурии тип 1.....	
Клинические проявления глутаровой ацидурии тип 1.....	
Нейрорадиологические данные глутаровой ацидурии тип 1.....	
Лабораторная диагностика и профилактика глутаровой ацидурии тип 1.....	
Диагностические критерии глутаровой ацидурии тип 1.....	
Основные принципы лечения глутаровой ацидурии тип 1.....	
Диспансеризация больных с глутаровой ацидурией тип 1.....	
Список литературы.....	

Перечень используемых сокращений

3-ОН-глутаровая кислота- 3-гидроксиглутаровая кислота

GA – глутаровая кислота

GCDH - фермент глутарил-КоА дегидрогеназа

T1W-T1 взвешенное изображение

T2W- T2 взвешенное изображение

ГА1 – глутаровая ацидурия тип 1

КТ головного мозга- рентгеновская компьютерная томография головного мозга

МРТ – МРТ головного мозга

ТМС- тандемная масс спектрометрия

ЦСЖ- церебро-спинальная жидкость

Good clinical practice (GSP) – Надлежащая клиническая практика

Good practice points (GPPs)- индикаторы доброкачественной практики

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

Поиск в электронных базах данных

Описание методов, использованные для сбора/селекции доказательств:

Клинические методические рекомендации составлены на основе методологии SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network; URL: <http://www.sign.ac.uk>). Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в MEDLINE, EMBASE, ORPHANET, Кохрановскую библиотеку, базу данных OMIM. Были использованы интернет данные, представленные на международных и различных национальных сайтах обществ редких болезней и общественных организаций. Глубина поиска составила с 1985-2010 гг.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается)

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (таблица №1)

1⁺⁺	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials (RCTs), or RCTs with a very low risk of bias.
1⁺	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias.
1⁻	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias.
2⁺⁺	High-quality systematic reviews of case control or cohort studies; high-quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal.
2⁺	Well-conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal.
2⁻	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal.
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series.
4	Evidence from expert opinion.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры, опубликованные мета-анализов
- Систематические обзоры с таблицами доказательств

Рейтинговая схема, для оценки силы рекомендаций (таблица №2)

A	At least one meta-analysis, systematic review of RCTs, or RCT rated as 1 ⁺⁺ and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1 ⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results.
B	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1 ⁺⁺ or 1 ⁺ .
C	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺ , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺⁺ .
D	Evidence level 3 and 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺ .

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций (A-D), уровни доказательств (1⁺⁺,1⁺,2⁺⁺,2⁺,2⁻,3,4) и индикаторы доброкачественной практики –good practice points(GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций

Определение, принципы диагностики glutaric aciduria type 1

Определение

Глутаровая ацидурия тип 1 (недостаточность глутарил-КоА дегидрогеназы, глутаровая ацидемия тип 1) (код по МКБ-10: E72.3; MIM 231670) – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене, кодирующем фермент глутарил-КоА дегидрогеназу (GCDH). Дефицит данного фермента приводит к накоплению в биологических жидкостях и тканях глутаровой и 3-ОН-глутаровой (3-гидрокси-глутаровой), кислот оказывающих нейротоксическое действие преимущественно на подкорковые структуры головного мозга. Диагноз глутаровой ацидурии тип 1 не является клиническим, он устанавливается при обнаружении определенных биохимических и/или молекулярно-генетических изменений, выявляемых у пациентов с определенной клинической симптоматикой или на доклинической стадии при проведении массового скрининга новорожденных.

Эпидемиология

Глутаровая ацидурия тип 1 (ГА1) относится к числу редких наследственных болезней обмена веществ. Частота заболевания в странах Западной Европы составляет в среднем 1:

50 000 живых новорожденных. Высокая частота встречаемости ГА1 отмечена среди общин амишей в Америке, Канаде и Пенсильвании - 1:300. К настоящему времени в литературе имеются описания более 400 случаев этого заболевания. Ведущими и основными клиническими симптомами заболевания являются прогрессирующие экстрапирамидные нарушения. ГА1 относится к той группе наследственных заболеваний, для которых разработаны методы метаболической коррекции, однако эффективность лечения во многом зависит от сроков установления правильного диагноза и назначения патогенетической терапии. Поздняя диагностика ГА1, несвоевременная и некорректная терапия приводят к тяжелым и необратимым двигательным нарушениям, а в некоторых случаях, - к гибели ребенка. Для ГА1 разработаны методы молекулярно-генетической диагностики, что позволяет проводить пренатальную диагностику в отягощенных семьях. Представленные методические рекомендации ставят перед собой цель ознакомить врачей с современными данными о патогенезе, клинической картине, нейрорадиологических и биохимических особенностях, методах диагностики ГА1, а также о возможных методах медикаментозной и диетотерапии этого редкого заболевания.

Генетика, биохимия и патогенез глутаровой ацидурии тип 1

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

Фермент глутарил-КоА-дегидрогеназа (*GCDH*) участвует в метаболизме аминокислот лизина, гидролизина, триптофана. *GCDH* локализована в матриксе митохондрий и представляет собой гомотетрамер. Каждая субъединица этого белка состоит из 438 аминокислот, N-терминальный остаток (44 аминокислоты) удаляется после транспортировки фермента в митохондрию. *GCDH* катализирует 2 последовательных реакции превращения глутарил-КоА в кротонил-КоА (реакции дегидрогенирования и декарбоксилирования). В результате блокирования данной ферментной реакции происходит накопление глутаровой и 3-ОН-глутаровой кислот в биологических жидкостях и тканях. Мутантный фермент относится к группе флавопротеиновых дегидрогеназ митохондриального матрикса, участвующих в переносе электронов к убихинону через электрон-переносящий флавопротеин в дыхательной цепи митохондрий. Механизмы патогенеза ГА 1 не до конца изучены. Преимущественное поражение стриарной системы связывают с избирательной токсичностью глутаровой кислоты и/или ее производных. Также глутаровая кислота и ее метаболиты ингибируют декарбоксилазу

глутаминовой кислоты (фермент, участвующий в метаболизме ГАМК), что вызывает снижение концентрации этого тормозного нейромедиатора. У больных с ГА 1 выявлено значительное снижение декарбоксилазной активности в лобных отделах коры головного мозга, хвостатых ядрах и скорлупе и снижение концентрации ГАМК в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Однако данные биохимические нарушения могут быть вторичными и возникать вследствие повреждений ГАМК–ергических нейронов мозга.

Механизмы патогенеза острых «энцефалитоподобных» кризов до конца не выяснены. Считают, что глутаровая и 3-ОН-глутаровая кислоты, имеющие структурное сходство с глутаматом, взаимодействуют с N-метил-аспартатными рецепторами, для которых глутамат является естественным активатором, что вызывает чрезмерное накопление ионов Ca^{2+} в постсинаптических нейронах и приводит к гибели клеток. Другим возможным нейротоксическим фактором считают накопление промежуточного метаболита обмена триптофана и лизина – квинолиновой кислоты. В настоящее время, до конца не распознана причина лобно-височной атрофии и/или гипоплазии и субдуральных кровоизлияний при ГА1. Считается, что во время эмбриогенеза 3-ОН-глутаровая кислота может нарушать формирование стенок сосудов, в первую очередь – сосудов головного мозга, приводя к повышению их проницаемости и возникновению кровоизлияний.

При аутопсии у всех пациентов с ГА1 выявляют выраженную субкортикальную и кортикальную атрофию головного мозга, атрофическую вентрикуломегалию. В большинстве случаев визуализируются некротические изменения в области скорлупы и головки хвостатого ядра. Реже поражаются зрительные тракты, мозолистое тело, внутренняя капсула, глубокие отделы белого вещества мозжечка, ствола мозга. У ряда пациентов обнаруживают «губчатую» дегенерацию белого вещества, преимущественно в перивентрикулярных областях, реже в таламусе, бледном шаре и стволе головного мозга. У большинства пациентов при аутопсии печени выявляется жировая инфильтрация клеток печени, проксимальных канальцев почек и миокардиоцитов, что может быть связано с неспецифической митохондриальной дисфункцией.

Клинические проявления глутаровой ацидурии тип 1

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

Острый/«энцефалитоподобный» вариант течения ГА1.

В 75% случаев наблюдается «энцефалитоподобный» вариант заболевания. У 75-80 % больных макроцефалия может быть первым симптомом болезни, которая отмечается с

рождения или развивается в первые месяцы жизни. Нередко, «провоцирующими» факторами манифестации заболевания являются черепно-мозговая травма, хирургические вмешательства, инфекции или вакцинация. В большинстве случаев, заболевание начинается остро, спустя 24-72 часа от воздействия «провоцирующего» фактора. При развитии «энцефалитоподобного» криза практически у всех больных внезапно появляются лихорадка, частые срыгивания, неукротимая рвота, кишечные расстройства, эпилептические приступы, выраженная диффузная мышечная гипотония, реже, мышечная ригидность. Часто происходит угнетение сознания до сопора и комы, в результате развивающегося отека и набухания мозга, нередко приводящего к летальному исходу в первые сутки заболевания. Последствиями перенесенных «энцефалитоподобных» кризов является развитие двустороннего повреждения полосатых тел, скорлупы, хвостатых ядер и бледных шаров. В результате возникших повреждений в мозге спустя несколько дней или недель появляются различные типы гиперкинезов (орофациальные, хореоформные, хореоатетонидные, баллистические), и развивается диффузная или односторонняя мышечная дистония, которая часто сочетается со спастичностью. Иногда это приводит к ошибочным диагнозам: острого, респираторного заболевания с нейротоксикозом, острой нейроинфекции, черепно-мозговой травмы, postanоксической энцефалопатии. Как правило, заболевание носит волнообразный характер: после перенесенных «энцефалитоподобных» кризов происходит медленное, но не полное восстановление неврологических нарушений. В последующем у пациентов с грубым дистоническим синдромом часто развиваются вторичные осложнения, такие как гипотрофия, хронический аспирационный синдром, подвывихи суставов и выраженный болевой синдром.

Подострый/доброкачественный вариант течения ГА1.

В 25% случаев заболевание имеет подострое, доброкачественное течение. На первом году жизни дети наблюдаются с задержкой психомоторного развития, а в дальнейшем происходит постепенная утрата ранее приобретенных навыков, и присоединяются различные виды гиперкинезов. Дистонические гиперкинезы приводят к нарушению ходьбы, письма и речевых функций. Многие больные длительное время наблюдаются у неврологов со спастико-гиперкинетической формой детского церебрального паралича. Другими частыми симптомами являются профузное потоотделение, эпизоды немотивированной лихорадки, эпилептические приступы. Среди офтальмологических нарушений нередко обнаруживают кровоизлияния в сетчатку, катаракту, офтальмопарез, косоглазие и пигментную дегенерацию сетчатки. У некоторых пациентов наблюдаются атактические расстройства, очень редко встречаются миоклонии и тремор. У

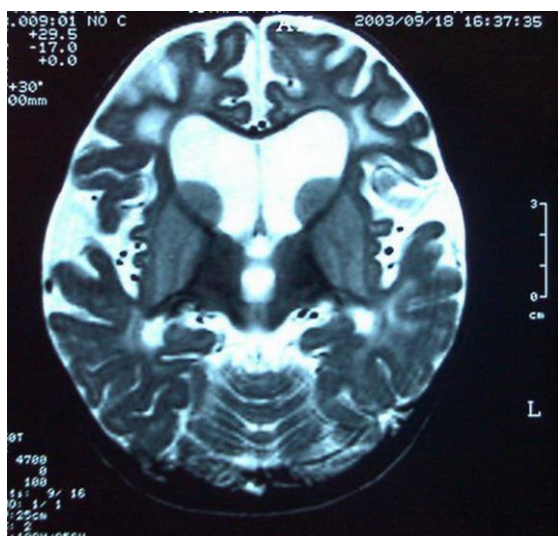
большинства пациентов интеллект не страдает или наблюдаются легкие когнитивные нарушения. У не леченных больных смертельный исход наступает в течение первого десятилетия жизни на фоне тяжелого метаболического криза или в результате развития Рейе-подобного синдрома.

У ряда больных с ГА1 на первом году жизни в 10-30% случаев возникают субдуральные кровоизлияния, как правило, после перенесенной легкой черепно-мозговой травмы, что в некоторых случаях приводит к установлению неправильного диагноза- синдрома «тряски младенца» .

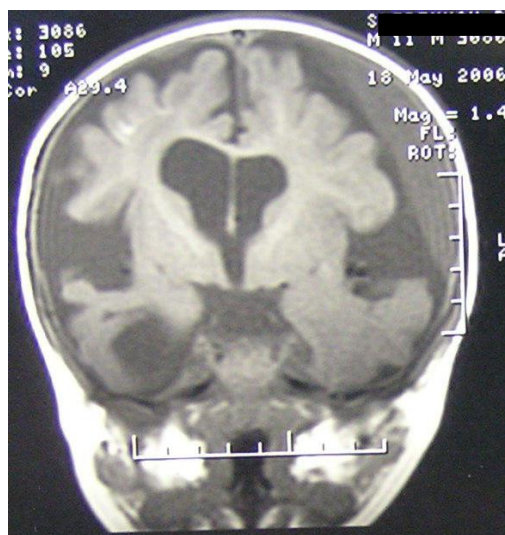
Нейрорадиологические данные при глутаровой ацидурии тип 1

Наиболее частыми нейрорадиологическими признаками при ГА1 являются: лобно-теменная гипоплазия/атрофия, венрикуломегалия, субдуральные гематомы, задержка миелинизации/демиелинизация и некроз базальных ганглиев. У пациентов эти изменения могут встречаться как изолированно, так и практически в любом сочетании. По данным литературы наиболее характерной нейрорадиологической особенностью ГА1 является симметричное расширение сильвиевых щелей с формированием «эффекта надкушенного яблока» или «крыльев летучей мыши», которая встречается у 95%. У большинства не леченых пациентов выявлено расширение субарахноидальных пространств даже на пресимптоматической стадии заболевания, которые не претерпевают никаких изменений при проведении контрольных МРТ головного мозга и сочетаются с нормальной толщиной коры головного мозга и нормально развитыми извилинами.

У большинства пациентов субдуральные гигромы/гематомы, часто располагаются билатерально, реже - имеют одностороннюю локализацию. Описывают образование битемпоральных арахноидальных или субэпендимарных кист, редко встречаются 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, обнаруживают демиелинизацию субкортикальных U-волокон. Не совсем понятно, представляют ли данные области очаги демиелинизации или гипомиелинизации. У некоторых больных описано поражение мозолистого тела. По данным Twomey and colleagues (2003) у 3 из 14 обследованных ими пациентов выявлены изменения в области колена мозолистого тела, но другие авторы не находили данных нарушений при сходных условиях исследования. Характерные нейрорадиологические изменения при ГА1 приведены на рисунке 1 (А,В).



А



В

Рисунок 1. МРТ головного мозга пациентов с ГА1.

А. «Эффекта надкушенного яблока» или «крыльев летучей мыши»

В. Субдуральные гематомы

Диагностические критерии диагноза глутаровой ацидурии тип 1.

Клинический диагноз ГА1 может быть заподозрен у пациентов, имеющих в клинической картине макроцефалию, экстрапирамидные нарушения с дебютом в раннем детском возрасте и характерные нейрорадиологические изменения. В таблице представлены критерии, позволяющие предположить ГА1 (таблица № 3).

Таблица № 3. Диагностические критерии, позволяющие заподозрить глутаровую ацидурию тип 1 (Hoffmann G.F.,1996).

Вероятность диагноза	Низкая	Умеренная	Высокая
Клинические критерии	-Макроцефалия; -Выступающие лобные бугры; -Нарушения вскармливания -Задержка двигательного развития	-Рейе-подобные эпизоды (острая метаболическая энцефалопатия) -энцефалитоподобные эпизоды, -гиперкинетическая форма детского церебрального паралича. -периодическая атаксия	-Острая энцефалопатия -прогрессирующие экстрапирамидные нарушения -орофациальные дискинезии
Семейный анамнез	—	Синдром «внезапной смерти младенца» или смертельный исход от некупируемых судорог в семье	Наличие в семье больного с подтвержденным диагнозом ГА тип 1, наличие смертельного исхода в семье от острого симметричного некроза базальных ганглиев
Нейрорадиолог	-атрофия/гипоплазия	-Субдуральные скопления	-Лобно-височная атрофия

ические критерии	лобных отделов -задержка миелинизации -вентрикуломегалия -расширение субарахноидальных пространств	-атрофия/гипоплазия височных отделов -лейкоэнцефалопатия (подростки, взрослые) -изолированное поражение бледного шара	головного мозга, -изолированные симметричные некрозы базальных ганглиев (бледного шара и хвостатых ядер)
------------------	---	---	---

Лабораторная диагностика глутаровой ацидурии тип 1

Основными методами подтверждающей диагностики ГА1 являются биохимические. В биологических жидкостях (моча и кровь) определяют концентрацию органических кислот и/или ацилкарнитинов (глутарилкарнитина). При данном заболевании повышаются концентрации глутаровой, 3-ОН-глутаровой кислот и глутарилкарнитина в десятки раз по сравнению с нормой. Органические кислоты определяют методом хроматомасс-спектрометрии, ацилкарнитины - методом тандемной масс-спектрометрии.

У некоторых больных с ГА 1 концентрация глутаровой кислоты в моче и крови может быть в пределах нормы, в таких случаях диагностически-значимым маркером является повышение концентрации 3-ОН-глутаровой кислоты, что позволяет установить диагноз ГА1 .

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

Для подтверждения диагноза ГА 1 у пациентов с клиническими симптомами заболевания специфическими диагностическими тестами следует считать: количественное определение глутаровой и 3-ОН глутаровой кислот в моче и крови , выявление мутаций в гене GCDH и/или снижение активности фермента GCDH (*сила D по рейтинговой схеме для оценки силы рекомендаций, таблица 2*)

В последние годы в связи с широким внедрением тандемной-масс спектрометрии (ТМС) во многих странах проведены пилотные исследования по неонатальному скринингу на ГА1.С помощью ТМС определяют концентрации глутарилкарнитина (C5DC) в пятнах высушенной крови. Повышение уровня этого метаболита при ГА 1 происходит до появления клинических признаков заболевания. Многие исследователи считают, что включение ГА1 в программы массового скрининга оправдано, так как раннее начало лечения позволяет значительно улучшить качество жизни больных.

Для массового скрининга новорожденных на ГА 1 определяют C5DC в пятнах высушенной крови методом tandemной масс-спектрометрии (*сила В по рейтинговой схеме для оценки силы рекомендаций, таблица 2*)

Для подтверждения диагноза ГА 1 у пациентов выявленных при неонатальном скрининге новорожденных специфическими диагностическими тестами следует считать: количественное определение глутаровой и 3-ОН глутаровой кислот в моче и крови, выявление мутаций в гене GCDH (*сила D по рейтинговой схеме для оценки силы рекомендаций, таблица 2*)

Основные принципы лечения глутаровой ацидурии тип 1.

Всем больным показана патогенетическая терапия, которая направлена на коррекцию метаболического дисбаланса и включает специализированное лечебное питание, диетотерапию, назначение L-карнитина и рибофлавина. Лечение должно быть начато всем больным с выявленным достоверным повышением уровнем глутаровой кислоты в моче до получения результатов ДНК диагностики ГА1. Для лечения «энцефалитоподобного» криза в международные стандарты включены методы интенсивной терапии. Также проводится симптоматическая терапия с тщательным подбором лекарственных препаратов, направленных на коррекцию неврологических нарушений.

Лечение должно назначаться коллегиально в составе педиатра, диетолога, невролога. Родители и пациенты должны быть проинформированы об основных принципах лечения заболевания (*сила С по рейтинговой схеме для оценки силы рекомендаций, таблица 2*)

Патогенетическая (метаболическая) терапия

Большинство пациентов остаются бессимптомными, если лечение (диетотерапии с применением L-карнитина) начато в период новорожденности. Нарушения рекомендаций по неотложному лечению имеет плохой прогноз, что было показано в исследовании Heringer et al., 2010 (*уровень доказательности 2++ по рейтинговой схеме для оценки силы рекомендаций, таблица 1*)

Диетическое питание

Диетические рекомендации подбираются пациентам индивидуально. Приведенные рекомендации по белку, принятых в разных странах могут отличаться.

Диетотерапия при заболевании направлена на снижение поступления лизина, триптофана и гидроксилизина, которые являются основными предшественниками нейротоксических метаболитов - глутаровой и 3-ОН-глутаровой кислот. Данные аминокислоты содержатся в большом количестве в белках животного происхождения (рыбе, мясе, молочных продуктах и др.). В среднем содержание в них лизина составляет от 6-9% и триптофана 0,6-2%. В растительных же продуктах (овощи, фрукты) содержание указанных аминокислот минимально. С целью снижения образования токсических метаболитов при ГА1 применяют два варианта лечебного питания: 1). Диета с низким содержанием лизина с использованием специализированного продукта; 2). Диета с низким содержанием общего белка. В некоторых странах отсутствуют данные о содержании лизина в продуктах, поэтому специалисты придерживаются второго варианта диетотерапии.

Первый вариант диеты является более предпочтительным, при нем обязательно назначается специализированный продукт без лизина и триптофана (например Глутаридон XLIS, TRY, компания SHS International LTD, Nutricia, продукт зарегистрирован на территории Российской Федерации). Продукт содержит сбалансированную смесь заменимых и незаменимых аминокислот (за исключением лизина и триптофана), углеводы и минералы. Применение второго варианта диеты повышает риск алиментарной недостаточности незаменимых аминокислот таких как триптофан, что может привести к развитию различных нарушений: повышенной возбудимости, нарушению сна, немотивированным колебаниям температуры, пеллагре (в результате, снижения образования никотиновой кислоты), в связи с этим разработаны рекомендации минимальных допустимых потребностей патогенетически значимых аминокислот в питании детей различного возраста (таблица №4)

Таблица № 4. Международные рекомендации по ограничению поступления лизина и триптофана при ГА 1.

Возраст	Рекомендуемые дозы	
	Лизин	Триптофан
0-12 месяцев	80-100 мг/кг/день	17-20 мг/кг/день
1-6 лет	50-80 мг/кг/день	13-17 мг/кг/день

Пациенты младенческого возраста могут находиться на грудном вскармливании. Грудное молоко в данном случае будет являться основным источником натурального белка в сочетании со специализированной смесью аминокислот, соответствующей возрасту ребенка. Количество лизина в грудном молоке известно и составляет 86 мг на 100,0 мл.

Диетотерапия с низким содержанием лизина с или без добавлением специализированных смесей аминокислот (без лизина с низким триптофаном) должна строго соблюдаться у пациентов до 6 лет (*сила C по рейтинговой схеме для оценки силы рекомендаций, таблица 2*).

Если после шестилетнего возраста у пациентов не возникают «энцефалитоподобные» кризы, возможно использование низкобелковой диеты без специализированного продукта, однако в этом случае необходим контроль за нутритивным статусом ребенка, чтобы во время предотвратить развитие белково-энергетической недостаточности и дефицитных состояний. Суммарные рекомендации терапии ГА1 (диетотерапия и основная метаболическая коррекция) по Hoffmann G.F., Kölker S. представлены в таблице № 9.

Специализированная диета требует мониторинга за уровнем аминокислот и их метаболитов в плазме крови и моче, биохимических маркеров нутритивного статуса (общий белок, протеинограмма и др.), динамического наблюдения за физическим развитием и нутритивным статусом пациента, а также периодической коррекции лечебного рациона с расчетом его химического состава. При расчете низко-белковой диеты со сниженным содержанием лизина и триптофана необходимо помнить, что лизин и триптофан содержатся практически во всех продуктах.

Ниже представлены таблицы, в которых содержатся международные и российские рекомендации по суточным потребностям в белке, незаменимых аминокислотах, других пищевых веществах, и приведены данные по среднему содержанию лизина в некоторых натуральных продуктах (см. таблицы 5,6,7,8).

Таблица №5. Международные рекомендации по суточной потребности в натуральном белке для здоровых детей.

Рекомендуемые потребности для здоровых детей различного возраста в белке

Возраст	РДА США ¹ (г/кг/сутки)	ВОЗ ² (г/кг/сутки)	Евросоюз ³ (г/кг/сутки)	Россия ⁴ (г/кг/сутки)
0-6 мес	2,2	1,38	-	2,2
6-12 мес	1,6	1,21	1,6	2,6-2,9
1-3 года	1,2	0,97	1,1	53 г/сут*
4-6 лет	1,1	0,84	1,0	68
7-10 лет	1,0	0,8	1,0	77
Мальчики 11-14 лет	1,0	0,79	1,0	90
Мальчики 15-18 лет	0,9	0,69	0,9	98
Девочки 11-14 лет	1,0	0,76	0,95	82
Девочки 15-18 лет	0,8	0,64	0,85	90

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

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

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

⁴- Нормы физиологических потребностей для детей и подростков. 1991 год. (*- потребности для детей и подростков старше года даны в расчете г/сутки)

Таблица № 6. Международные рекомендации по суточной потребности в аминокислотах.

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

Таблица №7. Среднее содержание лизина в белках различных продуктов

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

Таблица №8 . Примерное количество белка натуральных продуктов

Возраст (годы)	1-3	4-6	7-10	11-14
Белок натуральных продуктов г/сут	7	7,5	8	8-10
Примерное количество лизина мг/сут (при условии его содержания в растительных продуктах до 6%)	420	450	480	480-600

Метаболическая терапия

L- карнитин

У большинства не леченых пациентов с ГА1 концентрация общего и свободного карнитина в плазме и сыворотке крови достаточно низкая. L- карнитин связывает глутаровую кислоту и обеспечивает ее выведение из организма в виде глутарилкарнитина.

Начальная доза L- карнитина 100 мг/кг/сутки, которая может быть снижена до 50 мг/кг/сутки у детей старше 6 лет.

Всем больным с ГА1 показана пожизненная терапия препаратом L- карнитин (*сила C по рейтинговой схеме для оценки силы рекомендаций, таблица 2*)

Рибофлавин

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

Таблица 9. Диетотерапия и основная метаболическая терапия при ГА1 (Hoffmann G.F., Kölker S., 2006).

	0-6 месяцев	7-12 месяцев	1-3 года	4-6 лет	Старше 6 лет
Диетотерапия					
Лизин из натурального белка мг/кг/сут	100	90	80-60	60-50	Избегать чрезмерного поступления белка. Употреблять продукты с низким содержанием лизина
Триптофан мг/кг/сут	20	17	17-13	13	
Белок пищевой	1,4-1,3	1,5-1,3	1,4-1,3	1,3-1,1	
Белок (смесь АА*) г/кг/сут	1,3-0,8	1,0-0,8	0,8	0,8	
Белок (общий) г/кг/сут	2,7-2,1	2,5-2,1	2,2-2,1	2,1-1,9	
Энергетическая ценность ккал/кг/сут	115-80	95-80	95-80	90-78	
Основная метаболическая терапия					
Карнитин мг/кг/сут	100	100	100	50-100	30-50

смесь АА*- специализированное лечебное питание.

Основные принципы интенсивной инфузионной терапии во время развившегося «энцефалитоподобного» криза

Несвоевременное начало лечения метаболического криза имеет серьезные последствия. Метаболическая декомпенсация может возникнуть вовремя инфекционных заболеваний, вакцинации, оперативных вмешательств. Тревожными симптомами в таких случаях могут быть: рвота, диарея, повышение температуры, нарастание или появление новых неврологических нарушений.

Неотложная терапия должна начинаться немедленно и продолжаться весь период фебрильной лихорадки, после вакцинации, до и после хирургического вмешательства в возрасте до 6 лет (*сила В по рейтинговой схеме для оценки силы рекомендаций, таблица 2*)

«Энцефалитоподобные» кризы обычно развиваются в раннем возрасте, преимущественно до шести лет. Плановая патогенетическая терапия значительно снижает риск их возникновения, однако не предотвращает от их развития. Основными принципами лечения во время «энцефалитоподобных» состояний являются: 1). Восстановление катаболического статуса, путем назначения высокоэнергетической инфузионной терапии (глюкоза в сочетании с инсулином); 2). Ограничение образования органических кислот, путем снижения поступления диетарного белка. По возможности назначают безлизиновые смеси аминокислот. 3). Усиление детоксикационных механизмов организма и предотвращение вторичного истощения собственного пула карнитина, путем дополнительного введения L-карнитина; 4). Восстановление кислотно-основного равновесия организма.

Как показывает международный опыт начало интенсивной инфузионной терапии у больных с ГА1 не всегда своевременно, что может быть связано с низкой информированностью врачей о данной патологии, отсутствием взаимодействия между лечебными учреждениями и не выполнением основных рекомендаций пациентами. Основные мероприятия, которые должны быть проведены после установления диагноза ГА1 суммированы в таблице № 10.

Таблица №10. План мероприятий, направленный на предотвращение развития повторного «энцефалитоподобного» криза

План мероприятий	Содержание мероприятия и методы их реализации
Образование и обучение родителей	Родители должны быть осведомлены о клиническом течении заболевания и его осложнениях. Они должны быть четко информированы о тактике терапии во время развивающегося «энцефалитоподобного» криза.
Лечебно-просветительская работа	Необходимо обеспечить в обязательном порядке индивидуальным протоколом основной метаболической и интенсивной инфузионной терапии родителей, врачей детской поликлиники по месту жительства пациента. Родители должны быть обеспечены литературой по клинической картине и лечению ГА1. В лечебном протоколе должен быть указан номер телефона лечащего врача, с которым можно связаться в любое необходимое для пациента время.
Экстренная медицинская помощь на дому	Родители должны иметь все необходимые лекарственные средства для начала интенсивной терапии на дому.
Обеспечение	Врачи детских поликлиник/районных больниц по месту жительства

преимущества в лечении (детская поликлиника, районные больницы, метаболический центр)	пациента, должны быть поставлены в известность о пациентах с ГА1, и инструктированы по тактике лечения. Индивидуальный протокол по лечению пациента должен быть выслан в поликлинику/ стационар по месту жительства больного незамедлительно после установления диагноза. Интенсивное лечение должно быть начато до перевода больного в специализированный метаболический центр, хорошо владеющий лечением данной патологией.
Медицинская помощь в выходные, праздничные дни и отпускной период	При выезде ребенка на отдых (в регионы вдали от дома), необходимо отправить по месту пребывания больного ребенка протокол индивидуального лечения, номер телефона лечащего врача.
Медицинская помощь во время инфекционных заболеваний	При возникновении инфекционных заболеваний и повышении температуры тела до 38,5 С родители пациента как можно скорее, должны поставить в известность о случившемся лечащего врача.
Медицинская помощи при плановых хирургических вмешательствах	При плановом хирургическом вмешательстве врачи хирурги, анестезиолога должны быть информированы о клиническом течении заболевания, лечащий врач должен отправить в хирургический стационар протокол постоперационного ведения пациента. Основными рекомендациями являются: избегать голодания, назначение растворов глюкозы и двойной дозы карнитина

Тактика интенсивной инфузионной терапии

Необходимо помнить, что острый «энцефалитоподобный» криз может развиваться при любом инфекционном заболевании, вакцинации или хирургических вмешательствах в основном в возрасте до шести лет. Специфичными истораживающими симптомами, свидетельствующими о развитии декомпенсации по основному заболеванию являются: повторные рвоты, диарея, неврологические расстройства (мышечная гипотония/ригидность, повышенная возбудимость, мышечная дистония, угнетение сознания). В возрасте после 6 лет риск развития острых неврологических нарушений во время кризов снижается, что связано с повышением толерантности мозга к колебаниям кислотно-щелочного состояния и воздействию токсических метаболитов. Интенсивную терапию необходимо начинать незамедлительно во время заболеваний, протекающих с фебрильной лихорадкой, после вакцинации и хирургических вмешательствах. Раннее начало интенсивного лечения позволяет предотвратить развитие тяжелых неврологических нарушений у большинства пациентов с ГА1.

Интенсивная терапия на дому

При наличии у больного с ГА1 фебрильной лихорадки ниже 38,5 С и отсутствии таких симптомов как, рвота, отказа от еды и различных неврологических нарушений показано продолжить основную метаболическую терапию и максимально ограничить поступление белка с пищей на срок до 12 часов. В данный период необходим осмотр врача каждые 2 часа с оценкой уровня сознания, неврологического статуса и контроля температуры. При

стабильном состоянии пациента на протяжении всего наблюдаемого периода продолжают плановую метаболическую терапию и постепенно вводят белок до разрешенной нормы в течение 24-48 часов (таблица № 11).

Таблица № 11. Основные принципы терапии на дому.

А. Углеводы	Мальтодекстрин		
Возраст	%	Ккал/100мл	Объем жидкости (мл) в день через рот
Старше 0,5	10	40	Мин. 150 мл/кг
0,5-1	12	48	120 мл/кг
1-2	15	60	100 мл/кг
2-6	20	80	1200-1500
6-10	20	80	1500-2000
Старше 10	25	100	2000-2500
В. Белок			
Белок натуральных продуктов	Полная отмена белка от 24 до 48 часов, далее с постепенным повышением до необходимого количества белка в сутки		
Специализированные смеси аминокислот	Специализированные смеси аминокислот назначают согласно разработанным стандартам лечения заболевания (см сводную таблицу №)		
С. Фармакотерапия			
L-Карнитин	Повышение дозы L карнитина в два раза: 200 мг/мг/сутки через рот		
Жаропонижающие средства	При повышении температуры тела свыше 38,5 С показано назначение жаропонижающих средств, в том числе, ибупрофен или парацетамол в дозе 10-15 мг/кг/сутки, максимальное назначение препарата до 3-4 раз в сутки и не более чем 60 мг/сутки.		

Интенсивная инфузионная терапия в стационаре

При появлении у больного повторных рвот, повышения температуры выше 38,5С, неврологических расстройств показана срочная госпитализация в стационар с целью проведения интенсивной инфузионной терапии. Основные принципы интенсивной терапии в условиях стационара представлены в таблице № 12.

Таблица № 12. Основные принципы терапии в условиях стационара.

А. Восстановление энергетической потребности				
Калории	Повышение энергетической потребности до 120% от возрастной нормы			
120% (расчет диеты на ккал/кг/день) ¹	0-6 месяцев	7-12 месяцев	1-3 года	4-6лет
	98-128	96-109	98-109	96-98
Б. Внутривенная инфузионная терапия				
Глюкоза 20%	15-20 гр/кг/день			
Жиры 20%	Начальная доза 1-2 гр/кг/день, если возможно, повышение дозы до 2-3 г/кг/день			

Коррекция электролитных нарушений	Электролиты крови необходимо поддерживать на верхней границе нормальных значений.
Инсулиноterapia	При транзиторной гипергликемии выше 150 мг/дл и/или глюкозурии подключают инсулин - стартовая доза 0,05 МЕ инсулина/кг/час (контролировать уровень калия в крови)
L-карнитин	100-200 мг/кг/день
Рибофлавин	150 мг/день
С. Потребность белка	
Натуральный белок	Полное исключение белка максимально на 24-48 часов, в дальнейшем с постепенным введением в течение 3-4 дней. Если ребенок находится на низко-белковой диете без приема аминокислотных смесей, осуществляют постепенное введение белка в течение 1-2 дней.
Аминокислотные смеси (безлизиновые)	Аминокислотные смеси назначают per os или через назогастральный зонд в дозе 0,8-1,3 г/кг/день
Д. Фармакотерапия	
Жаропонижающие средства	При повышении температуры выше 38,5С – ибупрофен в дозе 10-15 мг/кг/день ²
Антибактериальная терапия	Назначают в зависимости от предполагаемого патогенного агента в возрастных дозах
Противорвотные средства	Церукал в дозе 0,1 мг/кг (не более 3 введений в сутки)
Дегидратационная терапия	Если диурез менее, чем 3-4 мл/кг/день, назначают фуросемид в дозе 0,5-1,0 мг/кг (не более чем, 3-4 инъекции в день) (следить за электролитными нарушениями в крови)
Бикарбонат натрия	При выраженном ацидозе
Антиэпилептическая терапия	При судорогах назначают фенобарбитал или фенитоин в возрастных дозах
Е. Контроль жизненно-важных функций и лабораторных показателей	
Жизненно-важные функции	Частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений, контроль артериального давления, температуры, диуреза. При угнетении сознания- оценка уровня сознания по шкале Глазго.
Кровь	Глюкоза крови, показатели кислотно-основного равновесия, кальций, фосфор, общий анализ крови, креатинин, мочевины, С реактивный белок, аминокислоты крови ⁴ , карнитин ⁵ , креатинфосфокиназа ⁵ , липаза/амилаза ⁵ , магний ⁶ .
Моча	Кетоновые тела, рН мочи, органические кислоты

Примечание: 1. Во время «энцефалитоподобных» кризов необходимо увеличивать поступление энергии до 120-% от нормальной энергетической потребности в сутки, с целью предупреждения развития неврологических нарушений. Было показано, что во время острых состояний энергетическая потребность возрастает на 30-40% от физиологической нормы. 2. У больных с ГА1 при лихорадке опасно применение парацетамола, в связи с дополнительным истощением запаса глутатиона в организме, являющегося естественным антиоксидантом. 4. Определение уровня аминокислот осуществляют на выходе из метаболического криза. 5. Данные показатели контролируют при подозрении на панкреатит (липаза/амилаза) или рабдомиолиз (креатинфосфокиназа). 6. Контроль магния осуществляют при наличии эпилептических приступов.

Интенсивная инфузионная терапия после шестилетнего возраста

У детей старше 6 лет «энцефалитоподобные» кризы возникают редко, преимущественно на фоне инфекционных заболеваний, хирургических вмешательств и после вакцинации. Среди больных детей данного возраста высокий риск развития гипертермии и аспирационной пневмонии, что в некоторых случаях, может приводить к

неблагоприятному исходу. Интенсивная инфузионная терапия больных детей старше 6 лет проводится по разработанным международным стандартам терапии ГА1.

Неотложная терапия детей старше шести лет должна назначаться вовремя тяжелых заболеваний. Стандарт терапии сходен с терапией пациентов от 0 до 6 лет, доза препаратов назначается индивидуально (GCP).

Лечение, направленное на коррекцию неврологических нарушений.

Неврологические нарушения, как правило, возникают у не леченых пациентов. Частыми неврологическими нарушениями являются:

- Экстрапирамидные нарушения (более чем в 95% случаев, развиваются после перенесенного острого токсико-метаболического криза)
- Эпилептические приступы (4-40%)
- Субдуральные кровоизлияния (10-30%)
- Следует учитывать и высокую вероятность развития двусторонних арахноидальных кист

Все пациенты с ГА1 должны наблюдаться неврологами для оценки тяжести неврологических нарушений. Также пациенты должны находиться под наблюдением врачей различных специальностей: ортопеда, физиотерапевта и врача лечебной физкультуры, а также логопеда, дефектолога (GCP).

Фармакотерапия экстрапирамидных нарушения при ГА1.

Препаратами первой очереди для коррекции мышечной дистонии является баклофен и препараты из группы бензодиазепинов (диазепам,клоназепам), направленные на коррекцию генерализованных и фокальных дистоний. Данные препараты могут применяться, как в монотерапии так и в комбинации. Доза препаратов подбираются индивидуально согласно общепринятым стандартам терапии неврологических нарушений. Интратекальное введение баклофена возможно назначение при тяжелых формах дистоний.

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

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

Также для лечения подкорковых нарушений применяют ряд антиэпилептических препаратов вигабатрин, карбамазепин, которые в большинстве случаев оказывают незначительный положительный эффект или вообще являются неэффективными. При ГА1 не рекомендуется назначать препараты солей вальпроевой кислоты, так как вальпроаты выводятся из организма в виде вальпроилкарнитина, что истощает резерв свободного карнитина. Кроме того, вальпроевая кислота угнетает работу дыхательной цепи митохондрий. Ни у одного пациента с ГА1 не возникло улучшений со стороны экстрапирамидных нарушений после назначения препаратов L-DOPA. У ряда больных при назначении препарата амантадин отмечается уменьшение выраженности гиперкинетических расстройств. В некоторых случаях, при неэффективности консервативного лечения дистонического синдрома применяются стереотаксические операции. В основе стереотаксической хирургии лежит разрушение подкорковых ядер, которые участвуют в формировании патологических функциональных систем при ГА1. Наиболее часто прибегают к разрушению отделов внутреннего сегмента бледного шара (паллидотомии). К настоящему моменту данный метод лечения был применен трем пациентам с ГА1. У двух больных положительного эффекта после проведенного лечения получено не было, у одного - результатом операции являлось незначительное уменьшение выраженности дискинезий.

Баклофен и препараты из группы бензодиазепинов как в монотерапии, так и в комбинации являются препаратами выбора первой линии, как при фокальных, так и генерализованных дистониях. Интратекальное применение баклофена может быть рассмотрено как при генерализованных дистониях, так и выраженной спастичности. Тригексифенидил – препарат второй очереди при лечении дистоний, преимущественно у подростков и взрослых. Ботулотоксин А – дополнительный препарат при лечении тяжелых фокальных дистониях (*сила D по рейтинговой схеме для оценки силы рекомендаций, таблица 2*).

Терапия эпилептических приступов при ГА1.

У небольшого числа пациентов, после перенесенных «энцефалитоподобных» кризов развиваются эпилептические приступы. Однако в ряде случаев за эпилептические приступы врачи ошибочно принимают грубые дискинезии. Часто эпилептические приступы возникают во время «энцефалитоподобных» кризов и не продолжают в дальнейшем. При развитии эпилепсии у больных с ГА1 назначают антиэпилептические препараты согласно стандартному международному протоколу по лечению эпилепсии. Препаратами выбора для лечения эпилептических приступов являются: фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, топирамат и ламотриджин.

При развитии эпилепсии у больных с ГА1 назначают антиэпилептические препараты согласно стандартному международному протоколу по лечению эпилепсии, за исключением назначения препаратов из группы вальпроевой кислоты. Такие пациенты должны находиться под наблюдением врача невролога, эпилептолога, имеющих опыт ведения пациентов с различными формами эпилепсии (GCP).

Терапия субдуральных гидром и арахноидальных кист.

Остается дискуссионным вопрос о целесообразности проведения вентрикулоперитонеального шунтирования и эвакуации субдуральных скоплений в мозге при прогрессирующей макроцефалии. Нейрохирургические методы такие как, фенестрация, марсупиализация, вентрикуло- или цистоперитонельное шунтирование, были проведены некоторым пациентам с ГА1. Выявлено, что у большинства пациентов, после проведенных оперативных вмешательств не возникало существенных неврологических улучшений. У пациентов не получающих основной метаболической терапии после проведенных экстренных нейрохирургических операций развивались тяжелые «энцефалитоподобные» кризы, что ухудшало состояние больного или приводило к серьезным неврологическим нарушениям.

Пациенты с субдуральными гематомами и /или битемпоральными арахноидальными кистами в сочетании с макроцефалией и дистониями должны быть отправлены в генетическую лабораторию для исключения ГА1 (*сила D по рейтинговой схеме для оценки силы рекомендаций, таблица 2*).

ГА1 должна быть обязательно исключена лабораторными методами у пациентов с предполагаемым синдромом «Тряски младенца» (*сила D по рейтинговой схеме для оценки силы рекомендаций, таблица 2*).

Нейрохирургическая терапия арахноидальных кист и субдуральных гематом у пациентов с ГА1 должно проводиться крайне осторожно под наблюдением детского нейрохирурга (*сила D по рейтинговой схеме для оценки силы рекомендаций, таблица 2*)

Диспансеризация больных с глутаровой ацидурией тип 1.

Основными и серьезными осложнениями ГА1 являются повторные «энцефалитоподобные» кризы с развитием грубых неврологических нарушений, субдуральных гидром и гипотрофии. С целью профилактики возможных осложнений

необходимо активное динамическое наблюдение за больными с ГА1, включающее комплекс диагностических, профилактических, и лечебно-оздоровительных мероприятий.

Динамическое наблюдение за больными с глутаровой ацидурией тип 1.

В связи с медленно прогрессирующим течением ГА1 и высоким риском развития повторных «энцефалитоподобных» кризов показано регулярное клиническое обследование пациентов с оценкой всех основных педиатрических параметров начиная с оценки антропометрических данных и заканчивая полным психологическим тестированием. Больной должен наблюдаться в многопрофильной больнице и проходить осмотры врачей различных специальностей: детского невролога, педиатра, диетолога, ортопеда, офтальмолога, врача лечебной физкультуры и физиотерапевта. Основными оцениваемыми параметрами исследования являются: 1). Оценка антропометрических данных: веса, роста, окружности головы. 2). Оценка психо-моторного развития с заполнением общепринятых международных шкал. 3). Стандартный протокол по оценке соматического статуса больного. 4). Сбор анамнеза жизни и заболевания. 5). Проведение тщательного неврологического осмотра. 6). Ведение видео-документации. 7). Проведение психологического тестирования с целью оценки речевых нарушений, интеллектуального и психосоциального развития ребенка.

Терапия ГА1 должна проводиться под постоянным профессиональным мониторингом различных специалистов. Активизация мониторинга может произойти в любом возрасте, что может быть связано с возникновением осложнений по заболеванию, либо при несоблюдении основных рекомендаций (GCP).

Лабораторный мониторинг у больных с ГА1.

К настоящему моменту, определен спектр исследований (биохимических, инструментальных), позволяющий выявить или заподозрить наличие у ребенка декомпенсации по основному заболеванию, и при необходимости, своевременно провести коррекцию основной терапии, что имеет медико-социальную значимость.

Мониторирование уровня органических кислот

В основе патофизиологии развития ГА1 лежит токсическое повреждение головного мозга глутаровой и 3-ОН-глутаровой кислотами, что делает необходимым проводить исследования данных показателей. Снижение концентрации глутаровой и 3-ОН-глутаровой кислот в моче наблюдается у пациентов, находящихся на специфической низко-белковой диете. Однако концентрации данных кислот в сыворотке крови и ЦСЖ не снижается. Уровень глутаровой и 3-ОН-глутаровой кислот следует в первую очередь

определять у больных с изначально высокой экскрецией данных кислот и находящихся на диетотерапии, а также при рибофлавин-чувствительных формах ГА1. До настоящего времени не выявлено клинико-биохимических корреляций: пациенты, как с высоким, так и с низким содержанием органических кислот имеют одинаковый риск по развитию «энцефалитоподобных» кризов. Различие по концентрации глутаровой и 3-ОН-глутаровой кислот в моче и нервной ткани можно объяснить физиологическим синтезом данных кислот в печени и нервной ткани и избирательной проницаемостью гематоэнцефалического барьера для дикарбоксильных кислот (глутаровой и 3-ОН-глутаровой кислот). Концентрации глутаровой и 3-ОН-глутаровой кислот в моче и крови, не дают информации о содержании данных кислот в головном мозге. Более надежным методом по определению уровня этих кислот является магнитно-резонансная спектроскопия головного мозга.

Определение в моче уровня глутаровой и 3-ОН-глутаровой кислот в моче не являются информативными критериями для оценки эффективности терапии ГА1 (*сила D по рейтинговой схеме для оценки силы рекомендаций, таблица 2*)

Мониторирование уровня аминокислот.

У пациентов, соблюдающих специфическую диетотерапию с целью профилактики гипотрофии необходимо определять концентрацию аминокислот в крови, в том числе и триптофан.

Определение аминокислотного спектра плазмы крови (идеально взять кровь на исследование через 3-4 часа после еды) необходимо мониторировать вовремя проведения диетотерапии (*сила D по рейтинговой схеме для оценки силы рекомендаций, таблица 2*)

Оценка карнитинового статуса

Всем больным показано определение уровня свободного карнитина в плазме крови и в пятне высушенной крови для выявления вторичной карнитиновой недостаточности.

Определение карнитинового статуса в плазме должно проводиться всем пациентам для исключения вторичной карнитиновой недостаточности (*сила D по рейтинговой схеме для оценки силы рекомендаций, таблица 2*)

Мониторирование ацилкарнитинового профиля

Методом тандемной масс спектрометрии (ТМС) проводят динамический контроль за уровнем ацилкарнитинов в пятне высушенной крови. Необходимо отметить, что уровень ацилкарнитинов может повышаться при назначении L-карнитина.

Дополнительный биохимический мониторинг

Всем больным необходим регулярный контроль общего анализа крови, биохимического анализа крови с исследованием уровня альбумина, кальция, фосфора, печеночных трансаминаз. В таблице № 11 представлены рекомендации по биохимическому мониторингу.

Таблица № 13. Биохимический мониторинг при ГА1.

Биохимические параметры	Обоснование назначений	Частота исследований		
		0-12 месяцев	1-6 лет	Старше 6 лет
Аминокислоты (плазма крови)	Оценка общего аминокислотного статуса	Каждые 1-2 месяца	Каждые 3 месяца	Каждые 6 -12 месяцев
Уровень триптофана	Предотвращение резкого снижения триптофана в крови	Назначают пациентам, находящимся на диете смесями аминокислот, лишенных триптофана и лизина при возникновении проблем с питанием.		
Уровень карнитина (в плазме или сыворотке крови)	Профилактика вторичного истощения карнитинового пула, контроль осложнений	Каждые 1-2 месяца	Каждые 3 месяца	Каждые 6-12 месяцев
Общий анализ крови + гемосиндром	Плановый контроль	Каждые 6 месяцев	Каждые 6 месяцев	Каждые 6 -12 месяцев
Альбумин крови	Предотвращение резкого снижения белка	Назначают пациентам, имеющие проблемы с питанием		
Кальций и фосфор крови	Профилактика остеопороза, тубулопатии	Каждые 3 месяца	Каждые 6 месяцев	Каждые 12 месяцев
Печеночные трансаминазы	Плановый контроль, профилактика метаболической декомпенсации	Каждые 3 месяца	Каждые 6 месяцев	Каждые 12 месяцев

Нейрорадиологический контроль при ГА1.

Всем больным проводят нейрорадиологические (МРТ/КТ) исследования головного мозга. МРТ исследования проводятся в стандартных последовательностях SE и FSE в T1 и T2 взвешенном изображении в аксиальной, коронарной и сагиттальной проекциях, в ряде случаев применяют режимы инверсия-восстановление с редуцированным сигналом от свободной жидкости (FLAIR). Показано проведение МРТ/КТ головного мозга при установлении диагноза, а также после перенесенного «энцефалитоподобного» криза.

Нейрорадиологическое исследование должно быть обязательно проведено при возникновении неврологического ухудшения (GCP).

Список литературы

1. Aicardi Jean. Diseases of the Nervous System in Childhood. 2-nd Edition. — 1998. — 897 p.
2. Bahr O., Mader I., Zschocke J., Dichgans J., Schulz J.B. Adult onset glutaric aciduria type I presenting with a leukoencephalopathy. //Neurology. — 2002. —V. 59. — P.1802-1804.
3. Baric I., Wagner P., Feyh P., Liesert M., Buckel W., Hoffmann G.F. Sensitivity and specificity of free and total glutaric acid and 3-hydroxyglutaric acid measurements by stable-isotope dilution assays for the diagnosis of glutaric aciduria type I. //J. Inher. Metab. Dis. — 1999. —V. 22. — P. 867-882
4. Biery B.J., Stein D.E., Morton D.H., Goodman S.I. Gene Structure and Mutations of Glutaryl-Coenzyme A Dehydrogenase: Impaired Association of Enzyme Subunits That is Due to an A421V Substitution Causes Glutaric Acidemia Type I in the Amish. // Am. J. Hum. Genet. — 1996. —V. 59. — P. 1006-1011.
5. Bjugstad K.B., Goodman S.I., Freed C.R. Age at symptom onset predicts severity of motor impairment and clinical outcome of glutaric acidemia type I. //J. Pediatr. — 2000. — V.137. —P. 681-686.
6. Brandt N.J. Symptoms and Signs in Organic Acidurias. //J. Inher. Metab. Dis. — 1984. —V. 7. — P.23-27.
7. Brismar J., and Ozand P.T. CT and MR of the brain in glutaric acidemia type I: a review of 59 published cases and a report of 5 new patients. // AJNR Am. J. Neuroradiol. —1995. — V.16. — P.675-683.
8. Busquets C., Merinero B., Christensen E., Gelpi J.L., et al Glutaryl-CoA Dehydrogenase Deficiency in Spain: Evidence of Two Groups of Patients, Genetically, and Biochemically Distinct. // Pediatr. Res. — 2000. — V.48. — P. 315-322.
9. Caffey J. The whiplash shaken infant syndrome: manual shaking by the extremities with whiplash-induced intracranial and intraocular bleedings, linked with residual permanent brain damage and mental retardation. //Pediatrics. — 1974. — V.54. — P. 396-403.

10. Chalmers R.A., Bain M.D., Zschocke J. Riboflavin-responsive glutaryl CoA dehydrogenase deficiency. //Mol. Genet. Metab. —2006. — V.88. — P.29-37.
11. Chow C.W., Haan E.A., Goodman S.I., Anderson R.M., Evans W.A., Kleinschmidt-DeMasters B.S., Wise G., McGill J.J., Danks D.M. Neuropathology in glutaric acidemia type 1. // Acta. Neuropathol. — 1988. — V.76. — P.590-594.
12. Corral I., Martinez C.J.C., Martinez-Pardo M., Gimeno A. Glutaric aciduria type 1: diagnosis in adulthood and phenotypic variability. //Neurologia. —2001. —V.16. — P.377-380.
13. Desai N.K., Runge V.M., Crisp D.E. Magnetic resonance imaging of the brain in glutaric acidemia type I: a review of the literature and a report of four new cases with attention to the basal ganglia and imaging technique. //Invest. Radiol. — 2003. —V.38. — P.489-496.
14. Dunger D.B., Snodgrass G.J.A.I. Glutaric Aciduria Type I Presenting with Hypoglycaemia. //J. Inher. Metab. Dis. — 1984. —V. 7. — P.122-124.
15. Forstner R., Hoffman G.F., Gassner I., Heideman P., DeKlerk J.B.C., Lawrenz-Wolf B., Doring E., Weib-Wichert P., Troger J., Colombo J.P., Plochl E. Glutaric aciduria type 1: ultrasonographic demonstrations of early signs. //Pediatr. Radiol. — 1999. —V.29. —P.138-143.
16. Funk C.B., Prasad A.N., Frosk P., Sauer S., Kolker S., Greenberg C.R., Del Bigio M.R. Neuropathological, biochemical and molecular findings in a glutaric acidemia type 1 cohort. //Brain. — 2005. —V.128. — P.711-722.
17. Gilles L., Raymond D. Adams., Edwin H. Kolodny. Neurology of Hereditary Metabolic Diseases of Children, 2nd ed, New York. — 1996. —379p.
18. Goodman S.I. Prenatal diagnosis of glutaric acidemias. // Prenat. Diagn. — 2001. —V. 21. — P. 1167-1168.
19. Goodman S.I., Frerman F.E. Organic Acidemia Due to Defects in Lysine Oxidation: 2-ketoadipic Acidemia and Glutaric Acidemia. //The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. eighth ed., McGraw-Hill, New York. — 2001. — P. 2195–2204
20. Goodman S.I., Stein D.E., Schlesinger S., et al Glutaryl-CoA Dehydrogenase Mutations in Glutaric Acidemia (Type I): Review and Report of Thirty Novel Mutations. //Hum Mutat . —1998. — V.12. —P. 141-144.

21. Greenberg C.R., Prasad A.N., Dilling L.A., et al Outcome of the First 3-Years of a DNA-Based Neonatal Screening Program for Glutaric Acidemia Type 1 in Manitoba and Northwestern Ontario, Canada. //Mol. Genet. Metab. — 2002. — V.75. — P.70-78.
22. Hartley L.M., Khwaja O.S., Verity C.M. Glutaric Aciduria Type 1 and Nonaccidental Head Injury. // Pediatr. 2001. — V.107. — P.174-176.
23. Heidenrieck R., Natowicz M., Hainline B.E., et al Acute extrapyramidal syndrome in methylmalonic acidemia: "Metabolic stroke" involving the globus pallidus. //J. Pediatr. — 1988. —V.113. — P.1022.
24. Hoffmann G.F., Athanassopoulos S., Burlina A.B., et al. Clinical Course, Early Diagnosis, Treatment, and Prevention of Disease in Glutaryl-CoA Dehydrogenase Deficiency. // Neuropediatr. — 1996. —V. 27. —P. 115-123.
25. Hoffmann G.F., Bohles H.J., Burlina A., et al Early signs and course of disease of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. //J. Inher. Metab. Dis. — 1995. —V.18. —P.173-176.
26. Hoffmann G.F., Gibson K.M., Nyhan W.L., et al Neurological manifestations of organic acid disorders. //Eur. J. Pediatr. —1994. —V.153. — P.94-100.
27. Hoffmann G.F., Zschocke J. Glutaric aciduria type I: From clinical, biochemical and molecular diversity to successful therapy. //J. Inher. Metab. Dis. —1999. —V. 22. —P. 381-391.
28. Iafolla A.K., Kahler S.G. Megalencephaly in the neonatal period as the initial manifestation of glutaric aciduria type I. //J. Pediatr. —1989 . — V.114. — P.1004-1006.
29. Kafil-Hussain N.A., Monavari A., Howell R., et al Ocular Findings in Glutaric Aciduria Type 1. //J. Ped. Opth & Strabismus. — 2000. —V.3. — P. 289-293.
30. Kimura S., Hara M., Nezu A., et al. Two cases of glutaric aciduria type I: clinical and neuropathological findings. //J.Neurol. Sci. — 1994. —V.123. —P.38-43.
31. Knapp J.F., Soden S.E., Dasouki M.J., Walsh I.R. A 9-month-old baby with subdural hematomas, retinal hemorrhages, and developmental delay. //Pediatr. Emerg. Care. —2002.—V.18. — P. 44-47.
32. Kolker S., Ahlemeyer A., Krieglstein J., Hoffmann G.F. 3-Hydroxyglutaric and glutaric acids are neurotoxic through NMDA receptors in vitro. //J. Inher. Metab. Dis. —1999. —V.22. —P.259-262.

33. Kolker S., Ahlemeyer A., Krieglstein J., Hoffmann G.F. Maturation-Dependent Neurotoxicity of 3-Hydroxyglutaric and Glutaric Acids In Vitro: A New Pathophysiologic Approach to Glutaryl-CoA Dehydrogenase Deficiency. //Pediatr. Res . —2000. —V.47. — P. 495-503.
34. Kolker S., Greenberg C.R., Lindner M., et all Emergency treatment in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. //J. Inherit. Metab. Dis. — 2004.V.27. — P.893-902.
35. Kolker S., Koeller D.M., Okun J.G., Hoffmann G.F. Pathomechanisms of neurodegeneration in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. //Ann. Neurol. — 2004. —V.55. —P.7-12.
36. Kolker S., Koeller D.M., Sauer S., et all. Excitotoxicity and bioenergetics in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. //J.Inherit. Metab. Dis. — 2004. —V.27. —P.805-812.
37. Kölker Stefan & Ernst Christensen & James V. Leonard & Cheryl R. Greenberg &Avihu Boneh & Alberto B. Burlina & Alessandro P. Burlina & Marjorie Dixon & Marinus Duran & Angels García Cazorla & Stephen I. Goodman & David M. Koeller & Mårten Kyllerman & Chris Mühlhausen & Edith Müller & Jürgen G. Okun &Bridget Wilcken & Georg F. Hoffmann & Peter Burgard Diagnosis and management of glutaric aciduria type I – revised recommendations.// J. Inherit Metab Dis. —2011. —V. 34. —P.677–694
38. Kyllerman M., Skjeldal O.H., Lundberg M., et all Dystonia and dyskinesia in glutaric aciduria type I: clinical heterogeneity and therapeutic considerations. //Mov. Disord. —1994. —V.9. —P. 22-30.
39. Leibel R.L., Shih V., Goodman S.I., et all Glutaric acidemia: A metabolic disorder causing progressive choreoathetosis. //Neurology. —1980. — V.30. —P.1163.
40. Lin S.K., Hsu S.G., HO S.C., et all Novel mutation and prenatal sonographic findings of glutaric aciduria (type I) in two Taiwanese families. // Prenat. Diagn. —2002. —V.22. —P. 725-729.
41. Lindner M., Ho S., Fang-Hoffmann J., Hoffmann G.F., Kolker S. Neonatal screening for glutaric aciduria type I: Strategies to proceed. //J. Inherit. Metab. Dis. — 2006 . —V.29. — P.378-382.
42. Lindner M., Kolker S., Schulze A., Neonatal screening for glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. //J. Inherit. Metab. Dis. —2004. —V.27. —P.851-859.
43. Menkes J.H.: Textbook of Child Neurology, 3nd Ed. Philadelphia Lea & Febiger. — 1985. —P.91-98.

44. Merinero B., Perez-Cerda C., Font L.M., et al Variable clinical and Biochemical Presentation of Seven Spanish Cases with Glutaryl-CoA- Dehydrogenase Deficiency. //Neuropediatr. —1995. —V.26. —P. 238-242.
45. Monavari A.A., Naughten E.R. Prevention of cerebral palsy in glutaric aciduria type 1 by dietary management. //Arch. Dis. Child. — 2000. —V.82. —P.67-70.
46. 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. —V.41. —P. 89-95.
47. Muhlhausen C., Ergun S., Strauss K.A. Vascular dysfunction as an additional pathomechanism in glutaric aciduria type I. //J.Inherit. Metab. Dis.— 2004. —V.27. — P.829-34.
48. Muhlhausen C., Ott N., Chalajour F. Endothelial effects of 3-hydroxyglutaric acid: implications for glutaric aciduria type I. //Pediatr Res. —2006. —V.59. — P.196-202.
49. Strauss K.A., Puffenberger E.G., Robinson D.L., Morton D.H. Type I glutaric aciduria, part 1: natural history of 77 patients. //Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet. —2003. —V.15. —P.38-52.
50. Twomey E.L., Naughten E.R., Donoghue V.B. Neuroimaging findings in glutaric aciduria type 1. //Pediatr. Radiol. — 2003. —V.33. — P.823-830.
51. Wajner M., Kolker S., Souza D.O., Hoffmann G.F., de Mello C.F. Modulation of glutamatergic and GABAergic neurotransmission in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. //J. Inherit. Metab. Dis. — 2004. —V.27. —P.825-828.
52. Zschocke J., Quak, E., Guldberg P., Hoffmann G.F. Mutation analysis in glutaric aciduria type I. //J. Med. Genet. —2000. —V.37. —P.177-181.
53. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей М.: Москва, 2005. — 364 с.:ил.
54. Темин П.А., Казанцева Л.З. Наследственные нарушения нервно-психического развития у детей М: медицина. —2001. — С.159-174.
55. Феничел Джеральд М. Педиатрическая неврология. Основы клинической диагностики: перевод с англ. — М: Медицина. — 2004. — С.485.