Глутаровая ацидурия тип 1

Клинические рекомендации Минздрава России · взрослые, дети · редакция 2024 г., статус «Применяется» на 04.11.2026 · МКБ-10: E72.3 · Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков, Национальная ассоциация детских реабилитологов

Глутаровая ацидурия тип 1 — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с недостаточностью глутарил-КоА-дегидрогеназы и накоплением нейротоксичных метаболитов. Рекомендация посвящена раннему распознаванию, подтверждению диагноза, пожизненной диетотерапии и терапии левокарнитином, а также неотложной помощи при метаболическом кризе.

Главное

- Заболевание обычно проявляется в 3–36 месяцев, чаще всего в 6–18 месяцев; макроцефалия может быть первым признаком и встречается у 75–80% пациентов. Энцефалитоподобный криз часто провоцируют инфекция с лихорадкой, голодание, операция или черепно-мозговая травма.
- ГА1 следует исключать при макроцефалии в сочетании с дистониями, гиперкинезами, субдуральными гематомами или битемпоральными арахноидальными кистами, а также при предполагаемом синдроме «тряски младенца».
- Диагноз устанавливают по биохимическим маркерам — глутаровой кислоте, 3-ОН-глутаровой кислоте и глутарилкарнитину C5DC — и/или выявлению биаллельных патогенных вариантов в GCDH; клинических признаков без лабораторного или генетического подтверждения недостаточно.
- Лечение при достоверном повышении глутаровой кислоты в моче начинают до получения результата ДНК-диагностики.
- Основу длительной терапии составляют пожизненная диета с ограничением лизина и триптофана, специализированные аминокислотные смеси без этих аминокислот и левокарнитин.
- При кризе главные задачи — быстро прекратить катаболизм высокоэнергетической инфузией, временно ограничить натуральный белок, назначить высокую дозу левокарнитина, скорректировать кислотно-щелочное состояние и часто контролировать глюкозу и электролиты.

Диагностика

1. Заподозрить ГА1 при ранней макроцефалии, задержке или утрате навыков, дистонии, гиперкинезах, судорогах, повторных рвотах или ухудшении после инфекции, лихорадки, голодания, операции либо травмы. Учитывать семейный анамнез и близкородственный брак.
2. Провести МРТ и/или КТ головного мозга всем пациентам с подозрением на ГА1. Ищут лобно-теменную гипоплазию или атрофию, вентрикуломегалию, субдуральные скопления, изменения белого вещества и некроз базальных ганглиев; характерно симметричное расширение сильвиевых щелей с «эффектом надкушенного яблока» или «крыльев летучей мыши». УУР С, УДД 4.
3. Определить аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом тандемной масс-спектрометрии; ключевой маркер — повышение C5DC. Уровень C5DC может оставаться нормальным при позднем и легком течении, поэтому нормальный результат не исключает болезнь. УУР В, УДД 3.
4. Исследовать органические кислоты мочи методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией или тандемной масс-спектрометрией. При нормальной глутаровой кислоте диагностически важным может быть повышение 3-ОН-глутаровой кислоты. УУР В, УДД 3.
5. При повышении C5DC, глутаровой и 3-ОН-глутаровой кислот провести исследование GCDH методом секвенирования, таргетного или высокопроизводительного секвенирования, ПЦР и/или MLPA для выявления биаллельных патогенных вариантов. УУР С, УДД 5.
6. Параллельно исключить последствия перинатального поражения нервной системы, спастико-гиперкинетическую форму ДЦП, врожденные пороки мозга, внутриутробную инфекцию, синдром «тряски младенца», болезнь Канавана, синдром Ли, метилмалоновую и пропионовую ацидемию, а также ГА2, ГА3 и нарушения транспорта рибофлавина.

Лечение

- Начать патогенетическое лечение при достоверном повышении глутаровой кислоты в моче, не ожидая результата генетического исследования.
- Пожизненно ограничивать продукты с высоким содержанием лизина и триптофана и использовать специализированные аминокислотные смеси без этих аминокислот. УУР С, УДД 5.
- Назначить левокарнитин пожизненно: начальная доза 100 мг/кг/сут для любого возраста; у пациентов старше 6 лет при нормальном свободном карнитине ее можно снизить до 30 мг/кг/сут. УУР С, УДД 5.
- При метаболическом кризе немедленно прекратить катаболизм: вводить декстрозу внутривенно 8–15 г/кг/сут, при гипергликемии выше 10 ммоль/л и/или глюкозурии добавлять инсулин; энергетическую потребность повышать до 120% возрастной нормы.
- В кризе назначать левокарнитин 150–200 мг/кг/сут. Внутривенно его вводят за 2–4 приема либо болюсно 100 мг/кг за 30 минут с последующей инфузией 4 мг/кг/ч; максимальная доза — 6 г/сут. Если внутривенное введение невозможно, допускается прием внутрь 200 мг/кг/сут дробно.
- Натуральный белок при кризе по возможности полностью исключают не более чем на 24 часа, затем возвращают до минимально безопасного уровня за 48–72 часа; аминокислотные смеси без лизина назначают внутрь или через назогастральный зонд в дозе 0,8–1,3 г/кг/сут.
- При рвоте применять ондансетрон 0,1–0,15 мг/кг/сут в возрастной дозе; при отечном синдроме — фуросемид в возрастной дозе по клинической ситуации. УУР С, УДД 5.
- При температуре выше 38,5 °C использовать ибупрофен или парацетамол. УУР С, УДД 5.
- Для коррекции спастичности и дистонии препаратами первой очереди являются баклофен и производные бензодиазепина; при выраженном дистоническом синдроме у детей старше 5 лет может применяться тригексифенидил. Его начинают с 0,5–1 мг/сут и постепенно повышают примерно до 1–2 мг/кг/сут в 3 приема. Препараты солей вальпроевой кислоты при ГА1 не рекомендуется назначать. УУР С, УДД 5.

Когда направить и как наблюдать

- Срочно госпитализировать при рвоте, температуре выше 38,5 °C или неврологических нарушениях, особенно при подозрении на метаболический криз.
- Экстренная госпитализация показана при метаболическом кризе и других острых угрожающих жизни состояниях, требующих интенсивной терапии, круглосуточного наблюдения и специального обследования.
- Плановая госпитализация нужна, если диагностика или лечение требуют длительного наблюдения и мониторинга клинико-лабораторных показателей либо обследование невозможно выполнить амбулаторно.
- После выписки требуется амбулаторное наблюдение педиатра, невролога и генетика; при симптоматической эпилепсии — эпилептолога. Ежегодно предусмотрена углубленная диспансеризация в дневном стационаре не менее 10 суток.

Частые вопросы

Можно ли исключить ГА1 при нормальном C5DC или глутаровой кислоте?

Нет. При позднем или легком течении C5DC может быть нормальным, а при нормальной глутаровой кислоте диагностическим маркером может оказаться повышение 3-OH-глутаровой кислоты. Результаты оценивают вместе с клиническими, другими биохимическими и генетическими данными.

Когда начинать лечение — до или после подтверждения мутаций GCDH?

При достоверном повышении глутаровой кислоты в моче лечение начинают до получения результата ДНК-диагностики. Генетическое исследование затем необходимо для верификации диагноза и медико-генетического консультирования.

Какую дозу левокарнитина назначать вне криза?

Вне криза начальная доза составляет 100 мг/кг/сут; у пациентов старше 6 лет при нормальном свободном карнитине ее можно снизить до 30 мг/кг/сут.

Какую дозу левокарнитина назначать при кризе?

При кризе применяют 150–200 мг/кг/сут, предпочтительно внутривенно.

Что делать при рвоте, лихорадке или ухудшении сознания?

Это возможные признаки декомпенсации. Нужна срочная госпитализация, начало инфузии декстрозы и высокодозного левокарнитина, ограничение натурального белка и контроль кислотно-щелочного состояния, глюкозы и электролитов каждые 4–6 часов или чаще при изменении состояния.

Как часто контролировать аминокислоты и карнитин?

Аминокислоты в крови исследуют каждые 1–2 месяца у детей до года, каждые 3–6 месяцев в возрасте 1–6 лет и каждые 6–12 месяцев после 6 лет. Свободный карнитин и ацилкарнитины контролируют каждые 2 месяца до года, каждые 3 месяца в 1–6 лет и каждые 6–12 месяцев после 6 лет.

Выжимка сделана по тексту рекомендации и не заменяет его. Полный официальный текст, калькуляторы и сокращённая версия: https://школасеченова.рф/cr/406-glutarovaya-aciduriya-tip-1. Официальный источник: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/406_3