

26. Dogra PM, Chatterjee M, Neema S. Tacrolimus for treatment of toxic epidermal necrolysis. Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol. 2015; 81: 642–644.

27. Košťál M, Bláha M, Lánská M, Košťálová M, Bláha V, Štěpánová E, et al. Beneficial effect of plasma exchange in the treatment of toxic epidermal necrolysis: A series of four cases. J. Clin. Apher. 2012; 27: 215–220.

28. Narita YM, Hirahara K, Mizukawa Y, Kano Y, Shiohara T. Efficacy of plasmapheresis for the treatment of severe toxic epidermal necrolysis: Is cytokine expression analysis useful in predicting its therapeutic efficacy? J. Dermatol. 2011; 38: 236–245.

29. Egan CA, Grant WJ, Morris SE, Saffle JR, Zone JJ.

Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis. J. Am. Acad. Dermatol. 1999; 40: 458–461.

30. Bachot N, Revuz J, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. Arch. Dermatol. 2003; 139: 33–36.

31. Shortt R, Gomez M, Mittman N, Cartotto R. Intravenous immunoglobulin does not improve outcome in toxic epidermal necrolysis. J. Burn. Care Rehabil. 2004; 25: 246–255.

32. Rook's Textbook of Dermatology. 9<sup>th</sup> ed. Chichester: Wiley-Blackwell, 2016: 4132–4146.

© Коллектив авторов, 2021

DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-1-287-293

<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-1-287-293>

З.Г. Тадтаева<sup>1</sup>, А.Н. Галустян<sup>1</sup>, О.А. Громова<sup>2</sup>, П.А. Попов<sup>3</sup>

## ТРАВМА ЧЕРЕПА КАК ОДНА ИЗ ПРИЧИН РАЗВИТИЯ СУБДУРАЛЬНОЙ ГЕМАТОМЫ У РЕБЕНКА ГРУДНОГО ВОЗРАСТА С ГЛУТАРОВОЙ АЦИДУРИЕЙ 1-ГО ТИПА: КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, <sup>2</sup>ФИЦ «Информатика и Управление» РАН, г. Москва, <sup>3</sup>Ильинская больница, Московская область, РФ



В статье приведены краткий обзор литературы и клиническое наблюдение глутаровой ацидурии 1-го типа (ГА1) у ребенка, проявившееся энцефалитоподобным кризом и субдуральными гематомами, которые первоначально были расценены как последствия черепно-мозговой травмы. На основании анализа клинко-нейровизуализационных данных предположили диагноз ГА1, в дальнейшем подтвержденный молекулярно-генетическим исследованием. На фоне терапии с включением специализированной диеты с ограничением белка отмечено некоторое улучшение двигательной активности. Наличие двусторонних субдуральных гематом диктует необходимость дифференциальной диагностики с ГА1. Высокоинформативным методом диагностики ГА1 является магнитно-резонансная томография головного мозга.

**Ключевые слова:** глутаровая ацидурия 1-го типа, субдуральная гематома, черепно-мозговая травма, дети раннего возраста, диагностика.

**Цит.:** З.Г. Тадтаева, А.Н. Галустян, О.А. Громова, П.А. Попов. Травма черепа как одна из причин развития субдуральной гематомы у ребенка грудного возраста с глутаровой ацидурией 1-го типа: краткий обзор литературы и клиническое наблюдение. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (1): 287–293.

Z.G. Tadtaeva<sup>1</sup>, A.N. Galustyan<sup>1</sup>, O.A. Gromova<sup>2</sup>, P.A. Popov<sup>3</sup>

## SKULL TRAUMA AS ONE OF THE CAUSES FOR SUBDURAL HEMATOMA DEVELOPMENT IN AN INFANT WITH GLUTARIC ACIDURIA TYPE 1: A BRIEF REVIEW OF THE LITERATURE AND CLINICAL OBSERVATION

<sup>1</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, <sup>2</sup>Federal Research Center Informatics and Management of the Russian Academy of Sciences, Moscow, <sup>3</sup>«Ilyinskaya Hospital», JSC, Krasnogorsky District, Moscow Oblast, Russia

### Контактная информация:

Тадтаева Зара Григорьевна – д.м.н., проф., каф. фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета  
Адрес: Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2  
Тел.: (960) 252-69-09, Tadtaeva2003@mail.ru  
Статья поступила 27.08.20  
Принята к печати 22.01.21

### Contact Information:

Tadtaeva Zara Grigorievna – MD, prof. of the Pharmacology Department with the course of clinical pharmacology and pharmacoeconomics of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University  
Address: Russia, 194100, St. Petersburg, ul. Litovskaya, 2  
Phone: (960) 252-69-09, Tadtaeva2003@mail.ru  
Received on Aug. 27, 2020  
Submitted for publication on Jan. 22, 2021

The article presents a brief review of the literature and clinical observation of glutaric aciduria type 1 (GA1) in a child, manifested by encephalitis-like crisis and subdural hematomas, which were initially regarded as the consequences of traumatic brain injury. Based on the analysis of clinical and neuroimaging data, the diagnosis of GA1 was assumed, which was later confirmed by molecular genetic research. After therapy with the inclusion of a specialized diet with protein restriction, some improvement in motor activity was noted. The presence of bilateral subdural hematomas dictates the need for differential diagnosis with GA1. A highly informative method of diagnosing GA1 is brain MRI.

**Keywords:** glutaric aciduria type 1, subdural hematoma, traumatic brain injury, young children, diagnosis.

**For citation:** Z.G. Tadtava, A.N. Galustyan, O.A. Gromova, P.A. Popov. Skull trauma as one of the causes for subdural hematoma development in an infant with glutaric aciduria type 1: a brief review of the literature and clinical observation. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2021; 100 (1): 287–293.

Субдуральные гематомы (СГ) – наиболее частая форма внутрочерепных гематом, их доля составляет от 0,4 до 2% всех черепно-мозговых травм (ЧМТ) [1]. Особое место среди причин СГ занимает синдром жестокого обращения с детьми [2]. В раннем детском возрасте СГ часто развиваются после тяжелой ЧМТ, независимо от биомеханики повреждения: компрессионного, импрессионного, инерционного (связанного с ускорением) или их сочетания [3, 4]. Нетравматические СГ могут формироваться при менингите, нарушениях свертывания крови и метаболических заболеваниях, включая глутаровую ацидурию 1-го типа (ГА1) [5]. Частота СГ при ГА1 наблюдается у 20–30% детей [6].

ГА1 (OMIM 231670) (син.: недостаточность глутарил-коэнзимА-дегидрогеназы, глутаровая ацидемия тип I) – редкое врожденное нейрометаболическое нарушение катаболизма лизина, гидроксизина и триптофана, вызванное дефицитом глутарил-КоА-дегидрогеназы (глутарил-кофермент А-дегидрогеназа, GCDH). GCDH – митохондриальный матриксный фермент, который катализирует окислительное декарбоксилирование глутарил-кофермента А до кротонил-кофермента А. Блокирование данной ферментной реакции приводит к накоплению в моче, плазме крови и спинномозговой жидкости глутаровой, 3-гидрокси-глутаровой (3-ОН-глутаровой) кислот и глутарилкарнитина, которые оказывают токсичное действие на нейроны головного мозга с развитием острого стриарного некроза. Вторичная недостаточность карнитина в крови и тканях связана с активным выведением с мочой конъюгатов карнитина с накапливающимися токсичными органическими кислотами [7]. Ацильные радикалы эфиров карнитина представлены дериватами соответствующих органических кислот. На этом основан современный способ диагностики ГА1 путем идентификации ацилкарнитинатов в крови или моче методом tandemной масс-спектрометрии (ТМС).

#### Генетика и патофизиологические изменения

Ген *GCDH* локализован на хромосоме 19p13, охватывает около 7 КБ геномной ДНК, содержит 12 экзонов и кодирует белок из 438 аминокислот. Генные (точковые) мутации – миссенс, нонсенс и интронные вариации в гене *GCDH* – могут приводить к проявлению различных по тяжести клинических форм заболевания. Первое описание пациента с ГА1 было сделано S.I. Goodman и соавт. в 1975 г., с тех пор было описано более 200 мутаций в различных этнических группах [8]. Одна из самых распространенных мутаций – вари-

ант R402W, встречающийся у 12–40% больных в странах Западной Европы [9], но наибольшая частота мутаций обнаружена среди американских общин амишей [10]. К настоящему времени в литературе имеются описания более 400 случаев этого заболевания. Среди новорожденных заболевание встречается с частотой 1:30 000–100 000 [11].

Механизмы патогенеза ГА1 до конца не выяснены. Основную патофизиологическую роль в поражении стриарной системы, острых энцефалитоподобных кризов связывают с эксайтотоксичным эффектом глутаровой, 3-ОН-глутаровой кислоты и их производных, имеющих структурное сходство с глутаматом. Полагают, что морфологические изменения нейронов приводят к изменению метаболизма глутамата и его рецепторного аппарата. Воздействие на NMDA (N-метил-аспартатные) рецепторы, для которых глутамат служит естественным активатором, способствует чрезмерному накоплению ионов кальция в постсинаптических нейронах и приводит к активации внутриклеточных энзимов, освобождению свободных радикалов кислорода, перекиси липидов и гибели клеток путем апоптоза. Глутаровая кислота и ее метаболиты могут вызывать нарушение нейромедиации за счет снижения концентрации гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Другие механизмы нейродегенерации при ГА1 включают повреждение эндотелия, астроглиоз и нейровоспаление на фоне активации микроглии, нарушение нормального анаплеротического взаимодействия между астроцитами и нейронами, а также поражение сосудов мозга [9]. Полагают, что эксайтотоксинхинолиновая кислота совместно с глутаровой кислотой и 3ОНГА нарушает образование энергии в митохондриях и окислительно-восстановительный гомеостаз, что ведет к острой дегенерации полосатого тела при ГА1 [7].

#### Клинические проявления

Первые признаки заболевания обычно проявляются в раннем детском возрасте: от 2 месяцев до 3 лет с пиком манифестации от 6 до 18 месяцев и характеризуются полиморфизмом клинических проявлений [7, 10, 12, 13]. При рождении или в первые месяцы жизни наиболее ранними признаками болезни являются макроцефалия, аксиальная гипотония, трудности кормления и раздражительность. Легкие клинические проявления обычно остаются незамеченными до тех пор, пока у пациентов не возникает острый энцефалитоподобный криз [7, 14]. Практически у

всех больных он проявляется лихорадкой, частыми срыгиваниями/неукротимой рвотой, кишечными расстройствами, припадками, мышечной гипотонией, опистотонусом. Часто отмечается угнетение сознания до сопора и комы в результате развивающегося отека и набухания мозга [7]. Во время острых энцефалитоподобных кризов происходит повреждение базальных ганглиев (острый стриарный некроз), клинически проявляющееся экстрапирамидными нарушениями в виде оромандибулярной дискинезии, хореоатетоза, дистонии. Другие симптомы включают когнитивные нарушения и эпилепсию, которая проявляется у 20% пациентов [12]. Провоцирующими факторами энцефалитоподобного криза могут быть незначительная инфекция, легкая травма головы, вакцинация, а также послеоперационный период нейрохирургических вмешательств на стадии общей анестезии [13].

Хроническое течение заболевания характеризуется прогрессирующим поражением белого вещества и среднего мозга. Поздно начатое лечение или недиагностированный эпизод приводят к развитию церебральной атрофии с признаками поражения пирамидного тракта и задержкой умственного развития. При нарушении рекомендаций по неотложному лечению метаболических кризов заболевание имеет неблагоприятный прогноз с развитием структурных изменений головного мозга и прогрессирующей неврологической симптоматикой [7, 14].

#### **Лабораторная диагностика**

«Золотым стандартом» лабораторной диагностики ГА1 является определение органических кислот в моче методом газовой хроматографии в сочетании с ТМС. Количественный анализ карнитинов (свободных и общих), и особенно профиль ацилкарнитина (глутарилкарнитина) методом ТМС в сухих пятнах крови, также помогает в скрининге и диагностике ГА1 [7]. Избыточное накопление токсичных субстратов приводит к аномальной секреции с мочой глутаровой и 3-ОН-глутаровой кислоты, на основании которой выделяют два биохимических фенотипа: с высокой и низкой экскрецией [6]. При ферментативном анализе культивируемых фибробластов или интерлейкин-2-зависимых культивируемых лимфоцитов обнаруживается снижение активности глутарил-КоА-дегидрогеназы. Выявлено большое количество мутаций в гене *GCDH*, ответственных за развитие этого заболевания [15]. Возможна пренатальная диагностика заболевания путем исследования уровня глутаровой кислоты в амниотической жидкости, активности фермента *GCDH* в культуре амниотических клеток, а также молекулярным исследованием гена *GCDH* ДНК хорионических ворсин [7].

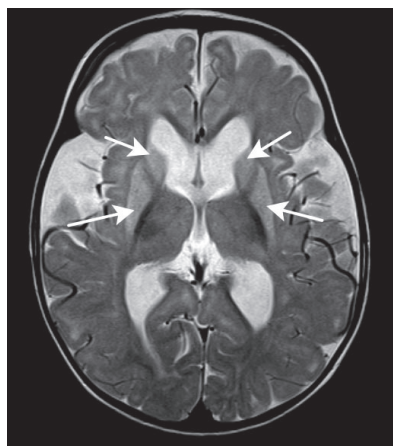
#### **Нейрорадиологические признаки**

Характерными нейровизуализационными признаками ГА1 являются симметричный феномен «надкушенного яблока», обусловленный расширением Сильвиевой щели (нарушением оперкулизации) у 93% пациентов и мезенцефальных цистерн, распространение перичеребральных скоплений жидкости вперед к височным долям, сопровождаемые гипоплазией височной доли [7, 16, 17]. Полагают, что эти изменения являются результатом не атрофии, а аномального развития мозга, обозначаемого термином

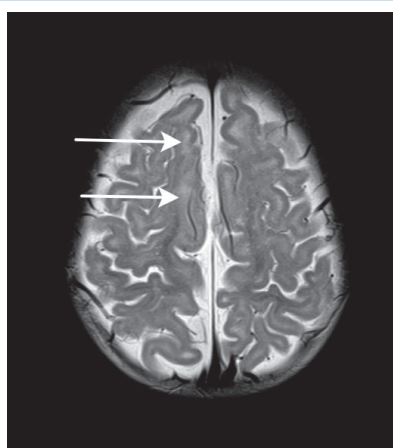
«микроцефальная макроцефалия» [18]. Расширенные оперкулярные цистерны можно ошибочно принять за двусторонние височные арахноидальные кисты, хотя истинные двусторонние арахноидальные кисты также могут наблюдаться у пациентов с ГА1. Другими нейровизуализационными признаками ГА1 могут быть патологические изменения в бледном шаре, скорлупе, черной субстанции, зубчатом ядре, таламусе и центральном покрывчатом тракте [7, 17], которые развиваются во время или после метаболического криза. При диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (МРТ) в T2 режиме выявлена задержка миелинизации в виде диффузной гиперинтенсивности сигнала белого вещества мозга. Поражение белого вещества мозга, как правило, симметричное, локализуется преимущественно в перивентрикулярных зонах в области передних и задних рогов боковых желудочков и семиовального центра [17]. По данным исследователей, у детей с ГА1 МРТ-изменения в области скорлупы, хвостатого ядра, коры головного мозга, желудочков и наружных пространств ликвора коррелировали с тяжелыми двигательными нарушениями и были важными предикторами тяжести заболевания [19, 20]. Важно отметить, что предрасположенность к СГ у пациентов с ГА1 возможна только при наличии аномалий развития мозга [21]. В исследованиях показано, что обширные рентгенологические изменения могут присутствовать у детей изначально в раннем возрасте при отсутствии клинических проявлений, что свидетельствует о формировании морфологических изменений уже внутриутробно [22]. Это подтверждено МРТ-исследованием плода – были выявлены признаки гипоплазии головного мозга. Механизм образования СГ связан с разрывом мостовых вен субдурального пространства в результате их натяжения при прогрессирующей церебральной атрофии и расширении цереброспинальных ликворных пространств. Это объясняет склонность пациентов с ГА1 к СГ после незначительной травмы по сравнению со здоровыми детьми. Полагают, что в периоде эмбриогенеза 3-ОН-глутаровая кислота может нарушать формирование стенок сосудов головного мозга и способствовать повышению их проницаемости и возникновению кровоизлияний [9, 22]. Важным патогенетическим звеном внутричерепных кровоизлияний и интерстициального отека белого вещества мозга являются гемодинамические нарушения, которые заключаются в нарушении ауторегуляции, снижении региональных градиентов мозгового перфузионного давления [18].

#### **Лечение**

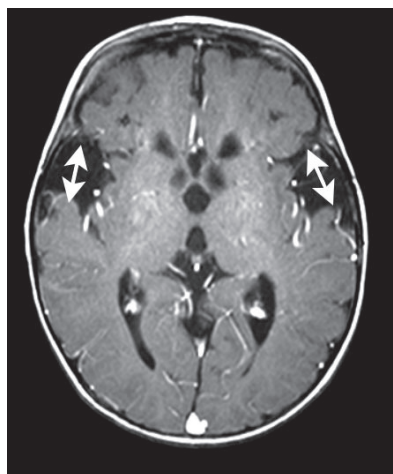
Медикаментозное лечение ГА1 предполагает назначение диетической высококалорийной, низкобелковой диеты сразу после установления диагноза с обязательным мониторингом за уровнем аминокислот и их метаболитов в плазме крови и моче [7]. Диетотерапия в виде специализированных смесей при заболевании направлена на снижение поступления лизина, триптофана, основных предшественников нейротоксических метаболитов – глутаровой и 3-ОН-глутаровой кислот. В настоящее время болезнь включена в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболева-



**Рис. 1.** МРТ головного мозга пациентки К., 1 год 6 месяцев: на T2-взвешенных изображениях гиперинтенсивный МР-сигнал от головок хвостатых ядер и скорлупы с обеих сторон.



**Рис. 2.** МРТ головного мозга пациентки К., 1 год 6 месяцев: на T2-взвешенных изображениях признаки задержки миелинизации белого вещества мозга – МР-сигнал от субкортикальных U-образных волокон значительно выше, чем от коры, что нехарактерно для возраста ребенка (18 мес.); расширенные субарахноидальные пространства.



**Рис. 3.** МРТ головного мозга пациентки К., 1 год 6 месяцев: на T1-взвешенных изображениях с контрастным усилением симптом «надкушенного яблока» в области Сильвиевых щелей.

ний. Включенные в Регистр пациенты обеспечивают специализированной смесью согласно постановлению Правительства РФ от 26.04.2012 №403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, при-

водящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента».

Из-за важности раннего начала лечения, направленного на предотвращение необратимого повреждения ЦНС, ГА1 включена в программу неонатального скрининга во многих странах [23, 24], что, как показано, позволяет не только установить диагноз на доклиническом этапе заболевания, но и предотвратить энцефалитоподобные эпизоды и неврологические осложнения у 89% пациентов [25]. Рекомендовано пожизненное патогенетическое лечение левокарнитином (L-карнитин), так как он связывает глутаровую кислоту и обеспечивает ее выведение из организма в виде глутарилкарнитина. При рибофлавин-чувствительной форме ГА1 целесообразно назначение рибофлавина.

Нейрохирургическое вмешательство показано при наличии субдуральных скоплений и арахноидальных кист, оказывающих масс-эффект на головной мозг. По данным других авторов, цистоперитонеальное шунтирование больших арахноидальных кист также приводило к благоприятному неврологическому исходу [26].

Симптоматическое лечение включает назначение поддерживающей терапии нейропротекторами, противосудорожной терапии из группы бензодиазепинов. Поскольку вальпроат натрия ингибирует митохондриальное бета-окисление жирных кислот, он не должен применяться у пациентов с митохондриальными метаболическими нарушениями [27]. Эффективность баклофена или бензодиазепина для снижения спастичности или дистонии может быть ограничена из-за гипотонии туловища.

Ниже приводим клиническое описание у ребенка с ГА1 с двусторонними СТ, которые ошибочно трактовались как следствие ЧМТ. ГА1 была правильно диагностирована после тщательного анализа клинико-неврологических симптомов, обнаружения характерных нейрорадиологических признаков и подтвержденная в дальнейшем молекулярно-генетическим исследованием.

Пациентка К., 1 год 6 мес., поступила в неврологическое отделение с жалобами на задержку моторного развития (невозможность удерживать голову, переворачиваться), психоречевого развития (снижение познавательной активности и речи), ограничение движений в конечностях. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 3-й беременности, протекавшей на фоне легкого токсикоза 1-й половины, ОРВИ в I триместре беременности. Роды на 42-й неделе с медикаментозной родостимуляцией. Масса тела при рождении 3870 г, рост 55 см, окружность головы при рождении 36 см, оценка по шкале Apgar 8/9 баллов. Выписана в срок. С рождения отмечались легкая мышечная гипотония, беспокойство. Психомоторное развитие по возрасту. При проведении краниальной сонографии (НСГ) в 1,5 месяца патологии не выявлено. При повторном исследовании в динамике обнаружены расширение наружных и внутренних ликворных пространств, врожденные арахноидальные кисты полюсов обеих височных долей, тип 1 по Галасси. Учитывая выявление сонографических признаков арахноидальных кист, рекомендовано про-

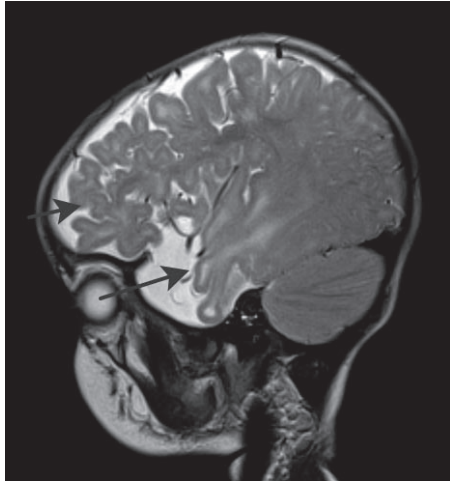


Рис. 4. МРТ головного мозга пациентки К., 1 год 6 месяцев: на T2-взвешенных изображениях (сагиттальный срез) уменьшение размеров височных и лобных долей.

ведение МРТ головного мозга. В 11 месяцев ребенок упал с кровати высотой 1 м, ударился головой о кафельный пол. Отмечались потеря сознания на 5–7 мин, сонливость, многократная рвота, гипертермия до 38° С. Экстренно госпитализирована в нейрохирургический стационар. Через день состояние ухудшилось, развились генерализованные тонические судороги. После указанного эпизода пациентка утратила прежние моторные и психоречевые навыки: перестала держать голову, переворачиваться, нарушились когнитивные функции. На сериях снимков спиральной компьютерной томографии (СКТ) выявлены СГ левой лобно-теменно-височной области, хроническая СГ правой лобно-теменно-височной области, расширение наружных и ликворных пространств. Поставлен диагноз: «закрытая ЧМТ, ушиб головного мозга средней степени». Из-за значительного масс-эффекта пациентке выполнена операция: дренирование СГ с двух сторон. После операции наблюдалось неврологическое улучшение, субдуральные коллекторы уменьшились согласно данным послеоперационной нейровизуализации. Электроэнцефалография без пароксизмальной активности. После выписки девочка направлена на консервативное лечение в неврологическое отделение. При поступлении состояние средней тяжести. Выявлено множество лицевых дисморфизмов: макроцефалия, костная асимметрия лица с преобладанием справа, «голубые» склеры, гипертелоризм, седловидный нос, низкое расположение ушей, низкий рост волос, гипертрихоз, длинные ресницы. Выраженное отставание в моторном развитии: голову не удерживает, не сидит, не ползает, может повернуться на правый бок. Задержка психоречевых функций: кратковременная зрительная фиксация и слежение за игрушкой, улыбка при обращении. Речи нет, произносит отдельные слоги. Со стороны черепной иннервации выявлена девиация языка влево. Объем активных движений ограничен, преимущественно в правых конечностях. Тетрапарез. Мышечный тонус в верхних конечностях повышен по пирамидному типу. Сухожильные рефлексы в конечностях повышены с преобладанием справа D>S. Симптом Бабинского «+» справа. Гиперкинезы: дистония мышц конечностей, хореоатетоз, гемибаллизм. Менингеальные симптомы отрицательные.

Данные обследования: клиничко-лабораторные показатели без существенных изменений. На МРТ головного мозга выявлены симметричные изменения базальных ядер, белого вещества и ствола мозга, характерные для генетического/дисметаболического заболевания, предположительно ГА1: расширение сylvиевых щелей, характерный симптом «надкушенного яблока»; гиперинтенсивный сигнал от головок хвостатых ядер и скорлупы с обеих сторон; признаки задержки миелинизации белого вещества мозга и расширение субарахноидальных пространств; уменьшение размеров височных и лобных долей (рис. 1–4). Полученные данные послужили основанием для направления ребенка в медико-генетический центр. По результатам лабораторных исследований подтвержден диагноз ГА1. При исследовании мочи методом газовой хроматографии выявлено многократное превышение уровня глутаровой кислоты – 14 634 ммоль/моль (норма до 2 ммоль/моль). Данные ТМС без патологии. По результатам ДНК-диагностики в гене *GCDH* обнаружен вариант R402W (с.1204 G>T) в гомозиготном состоянии.

Таким образом, на основании жалоб, данных анамнеза заболевания, неврологического осмотра, лабораторно-инструментальных методов исследования, результатов молекулярно-генетического исследования гена *GCDH* поставлен клинический диагноз: «глутаровая ацидурия, тип I. Тетрапарез с преобладанием справа. Гиперкинетический синдром. Задержка психомоторного и речевого развития». Сопутствующий диагноз: «закрытая ЧМТ, ушиб головного мозга средней степени тяжести». Состояние после операции: дренирование СГ с двух сторон.

Пациентке рекомендовано совместное наблюдение специалистов, включая генетика, исследование аминокислот крови 1 раз в 3 месяца, соблюдение диеты с низким содержанием белка, метаболическая терапия с включением высоких доз L-карнитина и рибофлавина.

Через месяц после курса лечения состояние ребенка несколько улучшилось. Окружность головы (53 см) превышает показатель 95-го перцентиля. Увеличилась двигательная активность, пациентка стала кратковременно удерживать голову, лежа на животе, менее выражены дистонические нарушения.

### Обсуждение

ГА1 – редкое генетическое заболевание, вызванное дефицитом *GCDH*, которое проявляется повышением уровня глутаровой кислоты, 3-ОН-глутаровой кислоты и глутарилкарнитина в моче, плазме и ликворе. Органические кислоты накапливаются в головном мозге и приводят к повреждению нейронов, инфильтрации лимфоцитов, повышению концентрации воспалительных цитокинов и оксида азота, глиальной пролиферации, атрофии стриарных нейронов и прогрессирующему поражению ЦНС [7, 9].

Клинические проявления ГА1 характеризуются разнообразием симптомов, которые можно разделить на синдромокомплекс до и после энцефалитоподобного криза. Наиболее ранним признаком болезни является макрокrania [7, 28]. В нашем случае окружность головы при рождении была на верхней границе нормы, отмечалась легкая гипотония. При нейро-

визуализации (НСГ) выявлены аномальные изменения мозга в раннем младенческом возрасте, которые предрасполагали к развитию СГ [21]. Заболевание развилось остро в 11 месяцев. В результате острого развития СГ после травмы головы, подтвержденного КТ-исследованием головного мозга, состояние ребенка резко ухудшилось: появились рвота, сонливость, затем присоединились экстрапирамидные нарушения и утрата ранее приобретенных навыков. При ГА1 выдвинута гипотеза о микроэнцефалической макроцефалии, сопровождаемой расширением наружных ликворных пространств, приводящим к повышенному риску растяжения и разрыва мостовидных вен после незначительной травмы головы или спонтанно. В отличие от классической клинической картины с макроцефалией у нашей пациентки не было микроэнцефальной макроцефалии, что предполагает наличие других механизмов повреждения сосудов. Токсическое действие на нейроны головного мозга, вызванное дефицитом GCDH, может индуцировать артериальную дилатацию со снижением скорости и повышением объема церебральной крови. Это приводит к изменению ауторегуляции, перфузионного давления и развитию церебральной венозной гипертензии, что формирует повышенный риск кровотечения [28]. Признаки повышенного внутричерепного давления могут отсутствовать при клиническом обследовании. По данным литературы, более чем у 25% пациентов с СГ диагноз ставят с опозданием из-за неспецифичности симптомов заболевания (сонливости, раздражительности, бледности, вялости). Это подчеркивает важность проведения нейровизуализационного (МРТ) исследования головного мозга при подозрении на СГ, особенно у пациентов с ГА1 с микроэнцефалической макроцефалией, а также у пациентов с нормальной окружностью головы из-за измененной церебральной гемодинамики.

Развитие характерного клинко-неврологического синдрома комплекса, обнаружение типичных МРТ-признаков заболевания позволили провести дифференциальную диагностику с ГА1, которая была под-

тверждена молекулярным исследованием гена *GCDH*. Начатое патогенетическое лечение привело лишь к незначительному регрессу симптомов заболевания в отличие от пациентов, у которых терапия начиналась на доклинической стадии [9], что диктует необходимость раннего скрининга и патогенетического лечения детей для предотвращения развития метаболической декомпенсации с тяжелыми неврологическими последствиями [11, 24].

Таким образом, представлено наблюдение пациентки с доказанным генетическим исследованием диагнозом ГА1. Трудности диагностики связаны с редкостью заболевания, недостаточной информированностью специалистов о клинических проявлениях. При выявлении характерных нейровизуализационных (МРТ) аномалий мозга пациенты с СГ требуют проведения дифференциальной диагностики с ГА1.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

**Authors contribution:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.

**Competing interests:** the authors declare that they have no competing interests.

**Publisher's Note:** *Pediatrics* LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Tadtaeva Z.G.  0000-0002-5809-1457

Galustyan A.N.  0000-0001-9679-632X

Gromova O.A.  0000-0002-7663-710X

## Список литературы

1. Коршунов А.Е. Физиология ликворной системы и патофизиология гидроцефалии. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2010; 2: 45–50.
2. Jayawant S, Rawlinson A, Gibbon F, Price J, Schulte J, Sharpes P, et al. Subdural haemorrhages in infants: population based study. *BMJ (Clin. Res. Ed.)*. 1998; 317 (7172): 1558–1561.
3. Лухтерман Л.Б. Классификация черепно-мозговой травмы. Судебная медицина. 2015; 1 (4): 34–40.
4. Hahn YS, Raimondi AJ, McLone DG, Yamanouchi Y. Traumatic mechanisms of head injury in child abuse. *Childs Brain*. 1983; 10 (4): 229–241.
5. Hobbs C, Childs AM, Wynne J, Livingston J, Seal A. Subdural haematoma and effusion in infancy: an epidemiological study. *Arch. Dis. Child*. 2005; 90 (9): 952–955.
6. Boy N. Extrastriatal changes in patients with late-onset glutaric aciduria type I highlight the risk of long-term neurotoxicity. *Orphanet. J. Rare Dis*. 2017; 12 (1): 77.
7. Айкарди Ж., Бакс М., Гиллберг К. Метаболические и наследственно-дегенеративные заболевания центральной нервной системы. В кн.: Заболевания нервной системы у детей. Под ред. А.А. Скоромца. М.: БИНОМ, 2013: 259–360.
8. Zschocke J, Quak E, Guldberg P, Hoffman GF. Mutation analysis in glutaric aciduria type I. *J. Med. Genet*. 2000; 37 (3): 177–181.
9. Funk CB, Prasad AN, Frosk P, Sauer S, Kolker S, Greenberg CR, Del Bigio MR. Neuropathological, biochemical and molecular findings in a glutaric acidemia type 1 cohort. *Brain*. 2005; 128 (4): 711–722.
10. Morton DH, Bennett MJ, Seargeant LE, Nichter CA, Kelley RI. 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.
11. Lindner M, Kölker S, Schulze A, Christensen E, Greenberg CR, Hoffmann GF. Neonatal screening for glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J. Inherit. Metab. Dis*. 2004; 27 (6): 851–859.
12. Haworth JC, Booth FA, Chudley AE, deGroot GW, Dilling LA, Goodman SI, et al. Phenotypic variability in glutaric aciduria type I: report of fourteen cases in five Canadian Indian kindreds. *J. Pediatr*. 1991; 118 (1): 52–58.
13. Hoffmann GF, Zschocke J. Glutaric aciduria type I: from clinical, biochemical and molecular diversity to successful therapy. *J. Inherit. Metab. Dis*. 1999; 22 (4): 381–391.
14. Kolker S, Garbade SF, Greenberg CR, Leonard JV, Saudubray J-M, Ribes A, et al. Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr. Res*. 2006; 59 (6): 840–847.
15. Schwartz M, Christensen E, Superti-Furga A, Brandt NJ. The human glutaryl-CoA dehydrogenase gene: report of intronic

sequences and of 13 novel mutations causing glutaric aciduria type I. Hum. Genet. 1998; 102 (4): 452–458.

16. Harting I, Boy N, Heringer J, Seitz A, Bendszus M, Pouwels PJW, Kolker S. 1H-MRS in glutaric aciduria type 1: impact of biochemical phenotype and age on the cerebral accumulation of neurotoxic metabolites. J. Inherit. Metab. Dis. 2015; 38 (5): 829–838.

17. Twomey EL, Naughten ER, Donoghue VB, Ryan S. Neuroimaging findings in glutaric aciduria type 1. Pediatr. Radiol. 2003; 33 (12): 823–830.

18. Strauss KA, Morton DH. Type I Glutaric Aciduria, Part 2: A Model of Acute Striatal Necrosis. Am. J. Med. Genet. Part C (Semin. Med. Genet.). 2003; 121 (1): 53–70.

19. Osaka H, Kimura S, Nezu A, Yamazaki S, Saiton K, Yamaguchi S. Chronic subdural hematoma, as an initial manifestation of glutaric aciduria type-1. Brain Dev. 1993; 15 (2): 125–127.

20. Piatt JH, Frim D. Glutaric aciduria type 1 and nonaccidental head injury. Pediatrics. 2002; 109 (3): 554.

21. Vester EM, Vesser G, Wijburg FA, van Spronsen FJ, Williams M, van Rijn RR. Occurrence of subdural hematomas in Dutch glutaric aciduria type 1 patients. Eur. J. Pediatr. 2016; 175 (7): 1001–1006.

22. Hou LC, Veeravagu A, Hsu AR, Enns GM, Huhn SL. Glutaric acidemia type I: a neurosurgical perspective. Report of two cases. J. Neurosurg. 2007; 107 (2): 167–172.

23. Harting I, Boy N, Heringer J, Seitz A, Bendszus M, Pouwels PJW, Kolker S. 1H-MRS in glutaric aciduria type 1: impact of biochemical phenotype and age on the cerebral accumulation of neurotoxic metabolites. J. Inherit. Metab. Dis. 2015; 38 (5): 829–838.

24. Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemoller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: Results, outcome, and implications. Pediatrics. 2003; 111 (6) (Pt 1): 1399–1406.

25. Kolker S, Garbade SF, Boy N, Maier EM, Meissner T, Muhlhausen C, et al. Decline of acute encephalopathic crises in children with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency identified by newborn screening in Germany. Pediatr. Res. 2007; 62 (3): 357–363.

26. Bishop FS, Liu JK, McCall TD, Brockmeyer DL. Glutaric aciduria type 1 presenting as bilateral subdural hematomas mimicking nonaccidental trauma. Case report and review of the literature. J. Neurosurg. 2007; 106 (3) (Suppl.): 222–226.

27. Mehta N, Kaur G. Anesthetic Management for Fracture Head of Radius in a Child with Glutaric Aciduria type-1. Anesth. Essays Res. 2018; 12 (2): 601–603.

28. Strauss KA, Donnelly P, Wintermark M. Cerebral haemodynamics in patients with glutaryl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. Brain. 2010; 133 (1): 76–92.

© Байко С.В., 2021

DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-1-293-296  
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-1-293-296>

С.В. Байко

## ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОАНАЛОГА ОРИГИНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ЭКУЛИЗУМАБА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВОЗВРАТА АТИПИЧНОГО ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ПОЧЕЧНЫЙ ТРАНСПЛАНТАТ У РЕБЕНКА

1-я кафедра детских болезней Белорусского государственного медицинского университета, г. Минск,  
Республика Беларусь



В статье представлен клинический случай атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС), дебют которого протекал под маской типичного ГУС. После 4-месячного пребывания на гемодиализе последующие 9 месяцев ребенок не нуждался в заместительной почечной терапии. Развитие терминальной почечной недостаточности потребовало молекулярно-генетического исследования для уточнения диагноза. У ребенка выявлены мутации генов регуляторных белков системы комплемента – фактора I и MCP. Риск возврата аГУС в почечный трансплантат без проведения патогенетической профилактики при мутациях этих генов составляет до 80%. Применение российского биоаналога экулизумаба до и после трансплантации почки позволило предотвратить активацию комплемента и возврат заболевания в пересаженный орган.

**Ключевые слова:** атипичный гемолитико-уремический синдром, трансплантация почки, экулизумаб, профилактика возврата, дети.

**Цит.:** С.В. Байко. Первый опыт использования биоаналога оригинального препарата экулизумаба для профилактики возврата атипичного гемолитико-уремического синдрома в почечный трансплантат у ребенка. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (1): 293–296.

### Контактная информация:

**Байко Сергей Валерьевич** – д.м.н., проф.  
1-й кафедры детских болезней Белорусского государственного медицинского университета  
**Адрес:** Республика Беларусь, 220020, г. Минск,  
ул. Нарочанская, 17  
**Тел.:** (37517) 250-37-61  
baiko@yandex.ru  
Статья поступила 15.12.20  
Принята к печати 22.01.21

### Contact information:

**Baiko Sergey Valerievich** – MD, prof. of the  
1<sup>st</sup> Department of Pediatric Diseases,  
Belarusian State Medical University  
**Address:** Belarus, 220020, Minsk,  
ul. Narochanskaya, 17  
**Phone:** (37517) 250-37-61  
baiko@yandex.ru  
Received on Dec. 15, 2020  
Submitted for publication on Jan. 22, 2021