

И.А. Беляева^{1, 2, 3}, А.Л. Карпова^{4, 5, 6}, М.Г. Дегтярева³, А.Ю. Кругляков¹, М.М. Каменев¹, Т.А. Теновская¹, А.В. Шереметьева^{1, 7}

¹ Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

² НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

⁴ Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова, Москва, Российская Федерация

⁵ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

⁶ Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Российская Федерация

⁷ Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация

Редкое наследственное нарушение обмена с антенатальной манифестацией — 3-метилглутаконовая ацидурия, тип VIIВ: клинический случай

Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор Российской академии наук, заведующая отделом пренатальной, антенатальной и неонатальной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), врач-неонатолог Морозовской детской городской клинической больницы

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, к. 1, e-mail: irinaneo@mail.ru

Статья поступила: 12.02.2025, принята к печати: 16.04.2025

Обоснование. 3-метилглутаконовая ацидурия (3-МГА), тип VIIВ — редкое наследственное заболевание с манифестацией в антенатальном периоде, крайне тяжелым течением и неблагоприятным исходом. В России эта форма ацидурии ранее не описана. **Описание клинического случая.** У новорожденного ребенка тяжелая неонатальная форма 3-МГА, вызванная патогенным аллелем гена *CLPB*, проявилась неэпилептическими двигательными нарушениями (тремор, миоклонус) в сочетании с приступами судорог, резистентными к терапии, и выраженной нейтропенией. Наблюдалось присоединение бактериальной инфекции с развитием пневмонии и хилоторакса. Особенностью случая является отсутствие свойственного 3-МГА, тип VIIВ катаракты и одновременно наличие гипопаратиреоза, ранее не описанного в числе проявлений этого заболевания. Диагноз 3-МГА, тип VIIВ подтвержден методом полногеномного секвенирования. В гене *CLPB* (NM_001258392.3) обнаружен вариант HG38 (*chr11-72301838C>CT, c.1293dup*) в гетерозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания и формированию преждевременного стоп-кодона (*p.Asp432Argfs*11*), а также ранее не описанный в литературе вариант HG38 (*chr11-72294617T>TA, c.1560+2dup*) в гетерозиготном состоянии, приводящий к изменению донорного сайта сплайсинга. Несмотря на интенсивное многокомпонентное лечение в возрасте ребенка 1 мес 6 сут наступил летальный исход. **Заключение.** Патологическая двигательная активность внутриутробного ребенка в сочетании с неонатальными двигательными нарушениями и нейтропенией являются достаточным основанием для проведения полногеномного секвенирования с целью установления этиологического диагноза. Типы наследования 3-МГА ассоциированы с разным прогнозом заболевания, в связи с чем необходимым является обследование родителей пробанда для оценки рисков повторного рождения больных детей.

Ключевые слова: 3-метилглутаконовая ацидурия, ген *CLPB*, фетальные судороги, энцефалопатия, неонатальная нейтропения, катаракта, гипопаратиреоз, полногеномное секвенирование

Для цитирования: Беляева И.А., Карпова А.Л., Дегтярева М.Г., Кругляков А.Ю., Каменев М.М., Теновская Т.А., Шереметьева А.В. Редкое наследственное нарушение обмена с антенатальной манифестацией — 3-метилглутаконовая ацидурия, тип VIIВ: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2025;24(2):96–104. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i2.2892>

ОБОСНОВАНИЕ

Внедрение расширенного неонатального скрининга позволило добиться ранней диагностики и, как следствие, успешной коррекции большого количества случаев наследственных метаболических нарушений. Тем не менее, проблемы наследственной патологии сохраняют

свою актуальность, поскольку в России ежегодно рождаются около 25 тыс. детей с такими заболеваниями [1].

3-метилглутаконовые ацидурии (3-МГА) — группа редких наследственных заболеваний с, как правило, тяжелыми неврологическими расстройствами и полиорганной недостаточностью. В некоторых случаях отме-

чены легкое течение болезни, а также бессимптомные варианты ацидурии, выявляемые при неонатальном скрининге и связанные с патогенными аллелями в гене *AUH* [2–4]. С другими генетическими вариантами могут быть связаны негрубые нарушения психомоторного развития [5]. 3-МГА, тип VIIIB вызвана сложными гетерозиготными и гомозиготными вариантами гена *CLPB*, расположенного на 11-й хромосоме в локусе *11q13*, который кодирует митохондриальный белок казеинолитической пептидазы, выполняющий функцию молекулярного шаперона и участвующий в обеспечении нормального митохондриального метаболизма. Нарушения последнего приводят к накоплению и повышенному выделению с мочой 3-метилглутаконовой кислоты [6, 7]. Сообщается, что все описанные случаи болезни с этим типом зиготности вызваны первичными изменениями в гене [7]. Распространенность 3-МГА, тип VIIIB оценивается < 1 случая на 1 млн новорожденных [6, 8].

Клиническая картина дефекта белка *CLPB* полиморфна и определяется патогенным аллелем соответствующего гена. Вместе с тем, типичными проявлениями 3-МГА являются неврологические нарушения различной степени выраженности, катаракта и нейтропения [9]. В 2015–2017 гг. были описаны три основных фенотипа 3-МГА, которые различаются выраженностью симптомов, возрастом манифестации заболевания и скоростью прогрессирования [7, 9]. Острая неонатальная форма (тяжелый фенотип) — самая тяжелая и ранняя форма заболевания. Симптомы проявляются сразу после рождения или еще внутриутробно. Характеризуется выраженными метаболическими нарушениями, такими как метаболический ацидоз, гипогликемия, имеют место нейтропения, гипотония (слабость мышц) или гипертонус (скованность), несудорожный миоклонус, судороги, катаракта, микроцефалия с летальным исходом на первом месяце жизни

(средняя продолжительность жизни — 35 сут) [7, 9, 10]. При поздней детской форме (умеренно тяжелый фенотип) симптомы болезни появляются на втором-третьем году жизни, имеют место умеренные метаболические нарушения, такие как периодическая рвота, слабость, утомляемость, задержка роста и развития. Неврологические симптомы могут быть выражены в меньшей степени, но возможны когнитивные и/или двигательные нарушения. Эта форма отличается более благоприятным течением по сравнению с неонатальной формой болезни, при поддерживающей терапии возможно улучшение состояния здоровья. Медиана продолжительности жизни составляет 3 года (от 1,5 до 19 лет). Бессимптомная форма (легкий фенотип) выявляется, как правило, случайно, при обследовании в связи с другими состояниями или в рамках семейного генетического тестирования. При этой форме возможны минимальные неврологические нарушения, а также отсутствие неврологических расстройств, но наличие почечных кист и нефрокальциноза [7, 9, 11].

В России случаи ранней диагностики 3-МГА, тип VIIIB до настоящего времени не описаны. В этой связи целью представленного далее описания клинического случая является ознакомление врачей с редкой и относительно недавно расшифрованной генетической патологией — ее тяжелой формой с антенатальной манифестацией.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Девочка Б., родилась в перинатальном центре г. Москвы у матери 25 лет с привычным невынашиванием в анамнезе, от третьей беременности, протекавшей с угрозой прерывания в I триместре. Пренатальный скрининг I триместра показал низкий риск хромосомных аномалий, во II триместре — задержку развития внутриутробного ребенка, многоводие. Акушерско-гинекологический

Irina A. Belyaeva^{1, 2, 3}, Anna L. Karpova^{4, 5, 6}, Maria G. Degtyareva³, Andrey Yu. Kruglyakov¹, Mikhail M. Kamenev¹, Tatyana A. Tenovskaya¹, Anastasiya V. Sheremeteva^{1, 7}

¹ Morozovskaya Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation

² Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ City Clinical Hospital No. 67 named after L.A. Vorokhobov, Moscow, Russian Federation

⁵ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

⁶ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

⁷ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

3-Methylglutaconic Aciduria Type VIIIB — Rare Hereditary Metabolic Disorder with Antenatal Onset: Clinical Case

Background. 3-methylglutaconic aciduria (3-MGA), type VIIIB is a rare hereditary disease with onset in the antenatal period, extremely severe course, and unfavorable outcome. This form of aciduria has not been previously described in Russian Federation. **Clinical case description.** Severe neonatal 3-MGA caused by pathogenic allele in the *CLPB* gene manifested in a newborn child with non-epileptic motor disorders (tremor, myoclonus) along with seizures resistant to therapy, and severe neutropenia. Bacterial infection with pneumonia and chylothorax development was observed. The specific feature of this case is the absence of cataract typical for 3-MGA, type VIIIB, but presence of hypoparathyroidism, that was not previously described as the manifestations of this disease. Diagnosis 3-MGA, type VIIIB, was confirmed by whole-genome sequencing. Two variants of the *CLPB* gene (NM_001258392.3) were revealed: HG38 variant (chr11-72301838C>CT, c.1293dup) in heterozygous state leading to frameshift and premature stop codon (p.Asp432Argfs*11), and novel HG38 variant (chr11-72294617T>TA, c.1560+2dup) in heterozygous state leading to changes in splice donors. The child died at the age of 1 month and 6 days despite intensive multicomponent management. **Conclusion.** Pathological motor activity of the intrauterine child combined with neonatal motor impairment and neutropenia are sufficient basis for whole-genome sequencing to establish etiological diagnosis. The types of 3-MGA inheritance correlate with different disease prognosis, thus, it is crucial to examine proband's parents to evaluate the risks of sick children birth. **Keywords:** 3-methylglutaconic aciduria, *CLPB* gene, fetal seizures, encephalopathy, neonatal neutropenia, cataract, hypoparathyroidism, whole-genome sequencing

For citation: Belyaeva Irina A., Karpova Anna L., Degtyareva Maria G., Kruglyakov Andrey Yu., Kamenev Mikhail M., Tenovskaya Tatyana A., Sheremeteva Anastasiya V. 3-Methylglutaconic Aciduria Type VIIIB — Rare Hereditary Metabolic Disorder with Antenatal Onset: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(2):96–104. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i2.2892>

анамнез матери: первая беременность — неразвивающаяся, вторая — завершилась самопроизвольным абортом при сроке 4 нед. При третьей беременности выявлен антифосфолипидный синдром (носительство антител к бета-2-гликопротеину). Со слов матери, с 32 нед беременности и до родов она отмечала необычные движения внутриутробного ребенка, при этом живот «напрягался и дрожал». Девочка от первых родов, проведено плановое кесарево сечение при сроке гестации 38 нед в связи с ягодичным предлежанием, масса тела при рождении — 2770 г, длина — 50 см. Оценка по шкале APGAR — 5/6/7 баллов. Состояние при рождении тяжелое: не закричала, отмечались слабые попытки к самостоятельному дыханию, врач акушер-гинеколог отметил, что ребенок при извлечении из полости матки был «как деревянный», наблюдалась геморрагическая (петехиальная) сыпь по всему телу. С 3-й мин жизни манифестировали патологические пароксизмальные двигательные феномены, кинематика которых не позволяла характеризовать их как клонические или миоклонические приступы. Клинические патологические двигательные пароксизмы характеризовались размахистыми стереотипными билатерально-симметричными синхронными высокоамплитудными частыми раскачиваниями согнутых в тазобедренных суставах и выпрямленных в коленных суставах ног, находящихся в тоническом напряжении. Руки находились в согнутом в локтевых суставах тоническом напряжении. При этом имело место отсутствие реакции на осмотр и манипуляции, что требовало проведения дифференциальной диагностики с приступами неонатальных судорог с неклассифицированной семиотикой.

Выполнена интубация трахеи, начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Ребенок переведен из родильного зала в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) перинатального центра. Учитывая отягощенный анамнез (выраженное многоводие — 4 л, желтоватый цвет вод), клиническую симптоматику (судороги, нарастающая в динамике с первых часов жизни геморрагическая сыпь), результаты лабораторных и инструментальных методов исследования (при рождении — лейкопения, абсолютная нейтропения ($0,01 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения ($125 \times 10^9/\text{л}$ в 1-е сут жизни), нарастание концентрации интерлейкина 6, рентгенологические признаки двусторонней пневмонии), в возрасте 2 сут уставлен клинический диагноз: «Врожденная инфекционная или паразитарная болезнь неуточненная». Начата стартовая эмпирическая комбинированная антибактериальная терапия — ампициллин + сульбактам и нетилмицин.

Пароксизмальные патологические двигательные феномены и тоническое напряжение конечностей носили упорный характер и сопровождалось снижением сатурации. По данным непрерывного мониторинга церебральных функций методом амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии (аЭЭГ), начатой с первых часов жизни, паттернов судорожной активности на фоне описанных выше двигательных феноменов, напоминающих судороги, зарегистрировано не было. Одновременно с этим выявлены нарушения функционального состояния центральной нервной системы (ЦНС) тяжелой степени (доминирующий фоновый паттерн «изолиния» → «вспышка – подавление+» → «прерывистый»). К концу первых — началу 2-х сут жизни отмечалось появление прерванной, незрелой циклической вариабельности биоэлектрической активности головного мозга, однако в целом фоновые характеристики биоэлектрической активности не соответствовали возрасту и степени гестационной зрелости и свидетельствовали о нарушении функционального состояния ЦНС тяжелой степени.

С целью купирования патологических пароксизмальных двигательных феноменов, которые трактовались как неонатальные судороги, несмотря на отсутствие судорожной активности по данным аЭЭГ, с первых часов жизни начато титрование мидазолама, без эффекта, поэтому терапия была усилена назначением бромизовала + кальций глюконат + кофеин + папаверин + фенobarбитал перорально. Сохраняющееся выраженное тоническое напряжение конечностей (крепко прижатые к груди и согнутые в локтевых суставах руки), на фоне которого сформировались контрактуры в локтевых суставах, и тоническое напряжение грудной клетки, которое препятствовало проведению ИВЛ, удавалось уменьшить только внутривенным непрерывным введением миорелаксанта (рокуроний) с необходимостью постоянного повышения дозы препарата. В связи с персистенцией вышеописанных пароксизмальных двигательных феноменов в сочетании с тоническим напряжением конечностей проведена коррекция противосудорожной терапии, назначен препарат 2-го выбора 1-й линии терапии неонатальных судорог леветирацетам.

На 3-и сут жизни выполнена люмбальная пункция — признаков нейроинфекции не выявлено. Результат обследования на TORCH-инфекции (токсоплазмоз, цитомегаловирусная и герпетическая инфекции) крови и ликвора отрицательный. При нейросонографии, выполненной на 4-е сут жизни, обнаружены признаки перенесенного внутрижелудочкового кровоизлияния I–II степени справа, субependимальная киста слева, выраженное повышение эхогенности в перивентрикулярной области с 2 сторон.

По результатам неонатального скрининга отмечено повышение отношения пропионилкарнитина (C3) к свободному карнитину до 0,18 (норма 0,0–0,3). Исследование на наследственные болезни обмена не выявило отклонения от нормы, поэтому на 5-е сут жизни ребенка начато энтеральное питание сцеженным грудным молоком матери. Однако на фоне увеличения энтерального объема питания до возрастной нормы к 10-м сут жизни при регистрации аЭЭГ отмечены появление и неуклонное нарастание патологической активности головного мозга вплоть до регистрации паттерна *status epilepticus*. В этой связи назначены максимальные возрастные дозы противосудорожных препаратов без стойкого эффекта (мидазолам, леветирацетам, фенobarбитал, вальпроевая кислота). Предпринималась попытка применения лидокаина с целью купирования статусного течения неонатальных судорог — с кратковременным эффектом на период его титрования. Энтеральное питание было отменено.

При поступлении в ОРИТН перинатального центра в возрасте 1 ч жизни зафиксирован единичный эпизод гипогликемии (снижение концентрации глюкозы в крови до 0,9 ммоль/л, норма 2,8–4,4 ммоль/л), в пуповинной крови концентрация глюкозы составила 2,4 ммоль/л (норма в венозной пуповинной крови 2,9–5,9 ммоль/л [12]). В дальнейшем углеводная нагрузка составляла 5–6 мг/кг/мин, эпизодов гипогликемии не отмечали. Концентрация инсулина в крови на 2-е сут жизни составляла 7,7 мкЕд/мл, на 4-е сут — 6,2 мкЕд/мл. Предполагалось, что патологические двигательные феномены могли возникнуть на фоне гипогликемии, однако нормализация концентрации глюкозы в крови не привела к их купированию.

В 1-е сут жизни выявлена гипокальциемия (концентрация общего кальция в крови 1,3 ммоль/л, норма 1,9–2,6 ммоль/л), концентрация ионизированного кальция составила 0,82 ммоль/л (норма 1,05–1,30 ммоль/л); проводилась коррекция, максимальная дотация кальция — до 12 ммоль/кг/сут. На фоне непрерывного внутривенного введения кальция глюконата постепенно уда-

лось достичь повышения уровня ионизированного кальция в крови ко 2-м сут жизни до 1,2 ммоль/л и выше, однако это не привело к положительной динамике неврологических нарушений. На 3-и сут жизни исследовали концентрацию паратиреоидного гормона в крови, которая составила 0,4 пмоль/л (норма 1,17–7,63 пмоль/л) с дальнейшим снижением к 7-м сут жизни до 0,1 пмоль/л. Проведено определение количества кальция в суточной моче, концентрация в пределах референсных значений (0,9 ммоль/24 ч). Кроме того, в 1-е сут жизни определяли концентрацию фосфора в крови, которая была повышена до 3,72 ммоль/л (норма 1,45–3,1 ммоль/л), а также активность щелочной фосфатазы в крови (минимальный показатель 34,1 Ед/л, норма 75–316 Ед/л). К 9-м сут жизни активность щелочной фосфатазы повысилась до 178 Ед/л, концентрация фосфора к 5-м сут жизни снизилась до 0,99 ммоль/л.

На 7-е сут жизни определяли концентрацию фолиевой кислоты в крови, которая составила более 20 нмоль/л (норма 3,0–16,0 нмоль/л), концентрация витамина B₁₂ была в пределах референсных значений.

Результаты исследований на волчаночный антикоагулянт, антинуклеарные и антинейтрофильные антитела на 9-е сут жизни — отрицательные.

С 1-х сут жизни отмечали персистенцию агранулоцитоза, в связи с чем проведено исследование показателей гуморального иммунитета (анализ выполнен после трансфузии плазмы): концентрация иммуноглобулина (Ig) A — 0,52 г/л (норма 0,02–0,50 г/л), IgG — 5,26 г/л (норма 2,5–9,0 г/л), IgM — 0,35 г/л (норма 0,2–0,8 г/л), компонента комплемента C3 — 1,18 г/л (норма 0,9–1,8), компонента комплемента C4 — 0,28 г/л (норма 0,1–0,4 г/л).

Консультация офтальмолога: выявлены ксерофтальмия и синдром расширенной экскавации диска зрительного нерва, а также врожденная периферическая дистрофия сетчатки обоих глаз.

С первых дней жизни подозревали наличие у ребенка наследственной патологии (синдром Ди Джорджи? Врожденный иммунодефицит?). Исследован кариотип — 46XX — нормальный, женский. С целью диагностики наследственной патологии взята кровь на анализ для полногеномного секвенирования.

В связи с необходимостью расширенного диагностического поиска в условиях многопрофильного детского стационара в возрасте 12 сут жизни ребенок переведен в ОРИТН Морозовской детской городской клинической больницы (г. Москва).

Физикальная диагностика

При поступлении состояние ребенка крайне тяжелое: оценка по шкале комы Глазго — 3 балла (глубокая кома), по педиатрической шкале органических дисфункций pSOFA (Sequential organ failure assessment) — 6 баллов (жизнеугрожающая инфекция). Находится на ИВЛ с 40% фракцией кислорода во вдыхаемом воздухе и постоянной инфузией мидазолама. Энтеральное питание не проводится.

Отмечены стигмы дизэмбриогенеза: брахицефалия, короткий вздернутый нос, высокое небо, относительно короткая шея, гипертелоризм, низкорасположенные ушные раковины, клинодактилия пятых пальцев кистей. Кожный покров бледно-розовый с сероватым оттенком, акроцианоз, рассеянные экхимозы, петехиальная сыпь, мраморный рисунок — больше на верхней половине груди и конечностях. Общая отечность тканей (плотные позиционные отеки по всему телу, преимущественно на грудной клетке). Самостоятельных попыток дыхания не было. Аускультативно дыхание жесткое, проводится симметрично по всем полям. Тоны сердца приглушены, тахикардия до 200 уд./мин. Артериальное давление: систолическое — 82 мм рт. ст., диастолическое — 48 мм рт. ст., среднее — 60 мм рт. ст., пре- и постдуктального градиента нет. Живот не увеличен, плотный за счет отека, доступен поверхностной пальпации, пупочная ранка под гемостатической корочкой, стула при осмотре не было. Мочеиспускание по катетеру, цвет мочи желтый (обычный). Неврологический статус: поза атоничная, выраженное угнетение ЦНС на фоне медикаментозной седации, реакции на осмотр нет, рефлексы новорожденных угнетены, сухожильные рефлексы высокие с расширением зон. Глаза приоткрыты, зрачки средних размеров, D = S, фотореакция отсутствует. Большой родничок 1,5 × 1,5 см, не напряжен, малый родничок не пальпируется.

Предварительный диагноз

Основное заболевание: «P90 Судороги новорожденного неуточненные». **Конкурирующее заболевание:** «P37.9 Врожденная инфекционная или паразитарная болезнь неуточненная». **Осложнение основного заболевания:** «P28.5 Дыхательная недостаточность у новорожденного. P83.3 Другие и неуточненные отеки, специфичные для плода и новорожденного. Гидроторакс». **Сопутствующие заболевания:** «Cеребральная депрессия. P52.0 Внутривentricularное кровоизлияние 1-й степени. P54.5 Кровоизлияние в кожу. Тромбоз верхней полой вены. Тромбоз правого сигмовидного и поперечного синусов. P71.4 Гипопаратиреоз. D70 Врожденный агранулоцитоз неуточненный. Синдром Ди Джорджи?».

Динамика и исход

В первые дни пребывания ребенка в ОРИТН Морозовской больницы его состояние было стабильно тяжелым, сохранялись кома и миоклонические судороги, проявления дыхательной недостаточности (при проведении рентгенографии легких подтверждено наличие воспалительных изменений, признаки правостороннего, затем двустороннего гидроторакса). Данные лабораторных анализов продемонстрировали сохранение ранее выявленных изменений в анализе крови: лейкопения — $3,91 \times 10^9/\text{л}$ (норма $6,0\text{--}17,5 \times 10^9/\text{л}$), абсолютная нейтропения — $0,77 \times 10^9/\text{л}$ (норма $2,04\text{--}5,80 \times 10^9/\text{л}$), снижен показатель относительного количества нейтрофилов: сегментоядерные — 29% (норма 31–40%), палочкоядерные — 2% (норма 0,5–5,0%). В биохимическом анализе крови признаки значительных нарушений метаболизма: гиперлактаемия — 10,7 ммоль/л (норма 0,7–2,5 ммоль/л), гипопроteinемия 34,3 г/л (норма 52–79 г/л), гипоальбуминемия 20,9 г/л (норма 31,0–43,0 г/л), снижение активности щелочной фосфатазы сыворотки до 47 ЕД/л (норма 91–281 ЕД/л), снижение концентрации фосфора до 0,86 ммоль/л (норма 1,87–3,74 ммоль/л) и кальция до 1,71 ммоль/л (норма 2,25–2,75 ммоль/л). Отмечено значительное увеличение концентрации прокальцитонина (ПКТ) — с 0,11 нг/мл в 1-е сут жизни и 3,77 нг/мл на 3-и сут жизни до 8,27 нг/мл (норма 0,0–0,5 нг/мл) и С-реактивного белка (СРБ) — до 13,3 мг/л (норма 0,0–5,0 мг/л) к 14-м сут жизни, что свидетельствовало о развитии инфекционно-воспалительного процесса на фоне массивной антибактериальной терапии. На развитие полиорганной недостаточности (печеночной, почечной) указывали нарастающая гипоальбуминемия, олигурия, гиперурикемия: мочевина — 15,68 ммоль/л (норма 1,10–8,20 ммоль/л), прогрессирующий отечный синдром — преимущественно в области грудной клетки и верхних конечностей, потребовавший стимуляции диуреза.

В связи с наличием у ребенка полисистемных нарушений проводили консультации с участием невролога, эндокринолога, иммунолога, гематолога, генетика. Эндокринологом на основании имеющихся электролитных

нарушений (гипокальциемия, гипофосфатемия) и снижения концентрации паратиринина до 0,4–0,1 пмоль/л (норма 1,17–7,63 пмоль/л) в динамике первых 10 сут жизни заподозрен врожденный гипопаратиреоз, не исключался синдром Ди Джорджи (с учетом агранулоцитоза и гипоплазии вилочковой железы 2-й степени по данным УЗИ).

Наряду с urgentной инфузионной коррекцией электролитного дисбаланса назначены препараты кальция, альфакальцидол. При исследовании клеточного иммунитета были выявлены нормальные показатели KREC (каппа-делеционное рекомбинационное эксцизионное кольцо) и TREC (T-рецепторное эксцизионное кольцо), однако имели место лимфоцитопения и сниженные показатели субпопуляции В-лимфоцитов, а также снижение количества Т-лимфоцитов, что было расценено иммунологом как признаки синдрома Ди Джорджи.

По данным многоканальной ЭЭГ, выполненной при поступлении в ОПИТН Морозовской больницы (12-е сут жизни), отмечена депрессия биоэлектрической активности головного мозга со снижением амплитуды фоновой активности до 15–20 мкВ во вспышках и менее 10 мкВ в межвспышечных интервалах; зарегистрированы редкие одиночные и сгруппированные патологические графоэлементы, не сопровождавшиеся клиническими эквивалентами приступов, типичных ЭЭГ-паттернов приступов не зарегистрировано. Таким образом, генез неонатальных судорог нуждался в уточнении.

По результатам нейросонографии в этот период были выявлены субэпидемальная киста слева (6 мм), признаки незрелости мозговых структур и внутрижелудочковое кровоизлияние 1-й степени в стадии лизиса. В возрасте 16 сут жизни проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, выявлено диффузное интенсивное повышение МР-сигнала от белого вещества больших полушарий, обусловленное незавершенной миелинизацией и явлениями перивентрикулярной лейкопатии. Отмечались нарушения сулькации, дизигрия, сглаженность борозд и извилин обеих лобных долей, возможно, обусловленные лиссэнцефалией (агирия/пахигирия). Выявлено умеренное расширение височных и задних рогов боковых желудочков, в заднем роге правого бокового желудочка отложение гемосидерина. Конвексимальное субарахноидальное пространство диффузно расширено. Сильвиевы щели расширены, «открытого типа». Расширение арахноидальных мозжечковых пространств. Правый сигмовидный и поперечный синусы визуализировались фрагментарно, сужены, резко асимметричны в сравнении с контралатеральной стороной, сигнал от них повышен за счет замедления кровотока, обусловленного наличием тромботических масс. Аналогичные изменения отмечены в видимом сегменте правой внутренней яремной вены. Заключение по результатам МРТ: перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза. Врожденный порок развития головного мозга. Лиссэнцефалия? Перивентрикулярная лейкопатия. Тромбоз правого сигмовидного и поперечного синусов. Внутрижелудочковое кровоизлияние 1-й ст.

На фоне проводимой комбинированной противосудорожной терапии у ребенка отмечались легко индуцируемые при манипуляциях клонические подергивания конечностей. При пролонгированном аЭЭГ-мониторинге регистрировались низкоамплитудный паттерн биоэлектрической активности головного мозга без регистрации паттерна судорожных приступов.

При проведении эхокардиографии отмечены признаки высокой легочной гипертензии и пристеночного тромбоза верхней полой вены; была согласована антикоагулянтная терапия.

Ребенок постоянно получал респираторную поддержку — проводилась ИВЛ с динамическим изменением ее режимов. Для устранения гидроторакса выполнен пассивный дренаж плевральной полости. В связи с полисистемными нарушениями, в том числе гемостаза, и необходимостью проведения гепаринотерапии выявленных тромбозов ребенок наряду с гепарином получал трансфузии свежзамороженной плазмы, криопреципитата, тромбоконцентрата, отмытых эритроцитов, альбумина; с иммунозаместительной целью — препараты внутривенных иммуноглобулинов.

На 3-й нед жизни ребенка была отмечена тенденция к уменьшению дыхательных и гемодинамических нарушений, приступы неонатальных судорог не отмечались, что позволило перевести его на менее «жесткие» режимы ИВЛ, периодически вводить трофическое энтеральное питание, отменить вазопрессорные препараты. Однако периоды стабилизации состояния были кратковременными, периодически усиливались лактатемия и электролитные нарушения, на фоне уменьшения выраженности нейтропении (увеличение абсолютного числа нейтрофилов до $2,82 \times 10^9$ /л). Обращал на себя внимание высокий моноцитоз — 76% (норма 5–9%), что подтверждало течение инфекционно-воспалительного процесса на фоне постоянной резервной антибактериальной и противогрибковой терапии.

К концу 3-й нед жизни состояние ребенка начало прогрессивно ухудшаться: выросла дыхательная недостаточность (отмечались стойкие эпизоды десатурации) в сочетании с брадикардией. На рентгенограмме органов грудной клетки выявлено увеличение плеврального выпота и появление признаков субсегментарных ателектазов. Из плевральной полости получена хилезная жидкость (95% — лимфоциты), установлен диагноз двустороннего хилоторакса. В связи с выявлением при УЗИ признаков распространения венозного тромбоза на брахицефальные вены была вынужденно усилена антитромботическая терапия, что сопровождалось нарастанием гипокоагуляции.

На фоне повторной волны активации инфекционного процесса у ребенка отмечался транзиторный компенсаторный нормоцитоз: уровень лейкоцитов — $9,6 \times 10^9$ /л, количество нейтрофилов — $3,1 \times 10^9$ /л при умеренно повышенных показателях маркеров воспаления (СРБ, ПКТ). Динамика основных лабораторных показателей представлена в табл. 1, обращают на себя внимание значительное «омоложение» нейтрофильного пула клеток на фоне инфекционной «стимуляции», а также сохраняющийся моноцитоз.

В возрасте 23 сут было выполнено исследование пунктата костного мозга, подтвердившее резистентный характер нарушения гранулоцитопоза с преимущественным поражением созревания нейтрофилов (табл. 2).

В динамике по данным многоканальной ЭЭГ в возрасте 26 сут сохранялось выраженное угнетение биоэлектрической активности головного мозга на фоне низкоамплитудного паттерна с отсутствием зональных различий. Были зарегистрированы единичные разряды эпилептиформной активности с градуальным изменением частоты и амплитуды в передних отделах правого полушария, по амплитуде практически не превышающие фоновую активность, и единичные патологические графоэлементы без четкой топографической специфичности.

По согласованию с генетиком дифференциальная диагностика проводилась среди наследственных болезней обмена, моногенных синдромов (синдром гипопаратиреоза — задержки развития — дисморфизма (OMIM #241410), врожденного гипопаратиреоза и др.), хромосомных аномалий (в том числе синдром Ди Джорджи и др.). Для уточнения диагноза взяты образцы крови для полногеномного секвенирования.

Таблица 1. Данные лабораторных исследований пациента в динамике**Table 1.** Patient's laboratory results over time

Показатели	Возраст			
	1–10 сут	12–14 сут	18–21 сут	27 сут
Количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ Референсные значения	4,1–7,7 8,04–15,40	3,9–4,0 6,00–17,50	4,05–6,59 6,00–17,50	4,0 7,8–15,91
Количество нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$ Референсные значения	0,01 1,6–6,75	0,77 2,04–5,80	3,1–1,53 2,04–5,80	4,47 2,04–5,80
Доля нейтрофилов, % Референсные значения	1–2 43–83,5	9,5 31–40	19,8–23,2 31–40	29,1 31–40
Доля с/я нейтрофилов, % Референсные значения	0–1 39–52	29 47–72	3,0–18,0 47–72	6,0 47–72
Доля п/я нейтрофилов, % Референсные значения	0 1–7	2 1–6	1–12 1–6	12 1–6
IgA Референсные значения	0,52 г/л 0,02–0,50	н/д 0,02–0,50	62 мг/дл 1,4–5,0	15 мг/дл 1,4–5,0
IgG Референсные значения	5,26 г/л 2,5–9,0	н/д 2,5–9,0	310 мг/дл 614–1536	229 мг/дл 320–1536
IgM Референсные значения	0,35 г/л 0,2–0,8	н/д 0,20–0,80	47 мг/дл 6,0–24,0	11 мг/дл 6,0–24,00
С-реактивный белок, мг/л Референсные значения	2,9 0,0–5,0	12,6 0,0–5,0	15,5 0,0–5,0	13,2 0,0–5,0
Прокальцитонин, нг/мл Референсные значения	0,11–3,77 0,00–0,50	8,27 0,00–0,50	3,63 0,00–0,50	14,55 0,00–0,50
АЧТВ, с Референсные значения	н/д 27,6–45,6	25,6–40,4 27,6–45,6	92 27,6–45,6	> 300 24,8–40,7

Примечание. АЧТВ — активированное частичное тромбoplastиновое время; п/я — палочкоядерные; с/я — сегментоядерные; н/д — нет данных.

Note. aPPT (АЧТВ) — activated partial thromboplastin time; RNC (п/я) — rod nuclear cells; SC (с/я) — segmented cells; NA (н/д) — not available.

Таблица 2. Миелограмма костного мозга в возрасте 23 сут**Table 2.** Bone marrow myelogram at 23 days of age

Показатели	Значения пациента	Референсные значения
Промиелоциты, %	3,0	0,4–5,8
Миелоциты нейтрофильные, %	2,4	6,2–12,6
Палочкоядерные нейтрофилы, %	0,6	11,2–33,8
Сегментоядерные нейтрофилы, %	0,4	6,2–22,6
Гранулоцитопоз	созревание	нарушено
Морфология гранулоцитопоза	признаки дисгранулоцитопоза	

Несмотря на проводимую поликомпонентную интенсивную терапию, включавшую в терминальном периоде болезни массивную противошоковую (гормональную, вазопрессорную терапию, коррекцию нарушений гемостаза и легочной гипертензии), у пациентки прогрессивно нарастала полиорганная недостаточность, и в возрасте 1 мес 6 сут был зафиксирован летальный исход.

Посмертный клинический диагноз был сформулирован следующим образом.

Основное заболевание: «Q04.3 Врожденная аномалия развития мозга (лиссэнцефалия)». **Осложнения основного заболевания:** «I27.2 Другая вторичная легочная гипертензия. I89.8 Другие уточненные неинфекционные болезни лимфатических сосудов и лимфатических узлов: хилоторакс. P28.5 Дыхательная недостаточность у новорожденного. P83.3 Другие и неуточненные отеки, специфичные для плода и новорожденного. P61.6 Другие переходящие неонатальные расстройства коагуляции (гипофибриноге-

немия, угнетение протромбинового комплекса). Тромбоз системы верхней полой вены. Тромбоз правого сигмовидного и поперечного синуса. P29.0 Сердечная недостаточность у новорожденных. G40.2 Структурная фокальная эпилепсия». **Сопутствующие заболевания:** «P52.0 Внутрижелудочковое (нетравматическое) кровоизлияние 1-й степени у плода и новорожденного. P37.9 Врожденная инфекционная или паразитарная болезнь неуточненная. P54.5 Кровоизлияние в кожу у новорожденного. P71.4 Гипопаратиреоз. Синдром Ди Джорджи? P91.8 Перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза. Экстрапирамидный синдром».

При патоморфологическом исследовании были выявлены признаки редукционной деформации головного мозга (микроцефалия, лиссэнцефалия, вентрикуломегалия, отсутствие дифференцировки мозгового вещества — послонная гистоархитектоника коры практически отсутствует, глиоз, лейкомаляция). Выраженная дистрофия паренхи-

матозных органов и миокарда, холестаза и фиброз печени, в легких — воспалительная инфильтрация, кровоизлияния, признаки легочной гипертензии 2–3-й степени. Отмечены также гипоплазия и акцидентальная инволюция тимуса, отсутствие (гипоплазия?) параситовидных желез. Красный мозг клеточный, представлены все ростки кроветворения.

После наступления летального исхода были получены результаты молекулярно-генетического исследования: в гене *CLPB* (NM_001258392.3) в экзоне 11 из 16 обнаружен ранее описанный в литературе вариант (*HG38, chr11-72301838C>CT, c.1293dup*) в гетерозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания и формированию преждевременного стоп-кодона (*p.Asp432Argfs*11*), с глубиной покрытия 46%. Вариант аннотирован в базе данных ClinVar как патогенный (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/RCV000142987.3>). Вариант описан в литературе в компаунд-гетерозиготе с другими вариантами у пациентов с 3-МГА, тип VIIIB. Вариант упоминается в базе данных популяционных частот gnomAD v. 4.1.0 с частотой 0,0015% (гомозиготы отсутствуют). По совокупности сведений найденный вариант расценивается как патогенный, являющийся вероятной причиной заболевания. Кроме того, в гене *CLPB* (NM_001258392.3) в экзоне 13 из 16 обнаружен ранее не описанный в литературе вариант (*HG38, chr11-72294617T>TA, c.1560+2dup*) в гетерозиготном состоянии, приводящий к изменению донорного сайта сплайсинга, с глубиной покрытия 52%. Вариант расположен в высококонсервативной позиции. Компьютерные алгоритмы предсказания эффекта вариантов на прохождение сплайсинга оценивают данный вариант как патогенный (SpliceAI — 0.68). Вариант не упоминается в базе данных популяционных частот gnomAD v. 4.1.0. По совокупности сведений найденный вариант расценивается как вариант с неопределенной клинической значимостью. Выявленные варианты могут находиться в транс-положении и формировать компаунд-гетерозиготный вариант. Гетерозиготные варианты в гене *CLPB* описаны у пациентов с 3-МГА, тип VIIIB (#616271) с аутосомно-рецессивным типом наследования.

На основании результатов молекулярно-генетического исследования посмертно установлен диагноз (основной): «3-метилглутаконовая ацидурия, тип VIIIB (недостаточность казеинлитической пептидазы В) (код МКБ-10: E71.1)».

Прогноз

Ожидаемо неблагоприятный в связи с тяжелым фенотипом заболевания.

Временная шкала

Хронология основных событий у пациентки Б. представлена на рисунке.

ОБСУЖДЕНИЕ

Патогенез 3-метилглутаконовой ацидурии

3-МГА — это группа редких наследственных заболеваний, общим фенотипическим признаком которых является выделение 3-метилглутаконовой кислоты с мочой [13]. Первичная ацидурия с экскрецией этой кислоты вызвана нарушением катаболизма лейцина, что приводит к накоплению продуктов его неполного гидролиза; при вторичной ацидурии механизмы накопления 3-метилглутаконовой кислоты связаны с изменением переноса электронов и нарушением функционирования АТФ-синтазы, а также с замедлением окисления ацетил-коэнзима А, что приводит к нарушению функции митохондрий [14]. Различают 10 разных форм 3-МГА, каждая из которых сопровождается повышенным выделением 3-метилглутаконовой кислоты с мочой и нарушениями двигательной активности, однако они отличаются по структуре других клинических проявлений, прогнозу и генотипу [9, 10, 13]. Большинство типов 3-МГА дебютируют в младенчестве, однако 3-МГА типов I и V могут манифестировать в более старшем возрасте [5, 15, 16].

3-МГА, тип VIIIB этиологически связана с патогенным аллелем гена *CLPB* (казеинлитической пептидазы В). Ген кодирует синтез белка теплового шока — белок-шаперон («нянька»), который обеспечивает метаболизм митохондриальных и цитозольных белков, поэтому снижение его активности нарушает функции митохондрий, причем в разной степени — в зависимости от варианта [17, 18]. Эти нарушения были смоделированы на аквариумных рыбках Данио-Рерио. При разрушении митохондриальных белков у рыбок возникали аномалии развития нервной системы и двигательные расстройства, идентичные наблюдаемым у больных с дефицитом белка *CLPB*, что связывают с повышенной возбудимостью в нейронных цепях [7, 9, 19].

Рисунок. Хронология основных событий у пациентки Б. с 3-метилглутаконовой ацидурией, тип VIIIB

Figure. Patient B. with 3-methylglutaconic aciduria, type VIIIB: key events chronology



Примечание. НС — неонатальные судороги; ПСП — противосудорожные препараты; ДН — дыхательная недостаточность; ПОН — полиорганная недостаточность.

Note. NS (НС) — neonatal seizures; ASM (ПСП) — anti-seizure medications; RF (ДН) — respiratory failure; MSF (ПОН) — multisystem failure.

Методы диагностики

Метаболический скрининг (включая анализ органических кислот мочи) — один из первых методов диагностики, доступный с рождения. В образцах мочи обнаруживается повышенный уровень не только лактата, но также 3-метилглутаконовой кислоты и 3-метилглутаровой кислоты. Этот метод рекомендуется при наличии подозрений на метаболические нарушения, не выявленные при неонатальном скрининге [10, 19, 20]. Исследования мочи на обменные нарушения доступны в России.

Молекулярно-генетический анализ подтверждает наличие патологических аллелей в генах, ассоциированных с заболеванием, в частности в гене *CLPB*. Этот анализ также можно провести в нашей стране с рождения, если есть отягощенный семейный анамнез. Молекулярно-генетическая диагностика позволяет определить вариант гена и тип заболевания [7]. По данным на 2017 г., описаны 22 варианта гена *CLPB* у 31 пациента из 18 семей [9].

Анализ активности митохондрий может проводиться в биоптатах тканей, например кожи, для оценки функциональности митохондрий. Этот метод может быть использован в любом возрасте, но его выполнение требует специализированных лабораторных условий [10].

Пренатальная диагностика возможна при использовании фетальной ДНК, полученной при амниоцентезе или биопсии хориона. Этот метод применяется в семьях с высоким риском передачи заболевания с 10–12-й нед беременности [10, 21]. Помимо этого, должно насторожить выявление многоводия и аномальных движений внутриутробного ребенка по типу «фетальных судорог» (дрожание верхних конечностей, постоянно согнутые суставы, закрытый рот) при видеоультразвуковом исследовании [9].

Диагностика тяжелой, бурно манифестирующей с первых минут жизни (а иногда и антенатально) недостаточности *CLPB* затруднена в связи с неспецифичностью клинической картины, хотя отдельные симптомы могут насторожить врача. Эти признаки были сгруппированы по этапам онтогенеза, и их предлагают оценивать в баллах для определения показаний к молекулярно-генетическому исследованию и суждения о прогнозе болезни [9]. В антенатальном периоде важное диагностическое значение имеют нарушения двигательной активности внутриутробного ребенка — при тяжелом фенотипе она чаще снижена, но может быть и повышена; возможно развитие внутриутробных контрактур. В неонатальном периоде у 92% пациентов с тяжелой формой болезни имеет место нейтропения, у 44% — катаракта, у 86% — генерализованный гипертонус/скованность, у 40% — судорожные приступы. У большинства пациентов с 3-МГА (62%) по результатам МРТ выявляют прогрессирующую атрофию головного мозга [9].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика 3-МГА, тип VIII, особенно при тяжелой неонатальной форме, представляет значительную сложность. Это обусловлено редкостью заболевания, отсутствием патогномичных симптомов и схожестью клинической картины с рядом других патологий. Преобладание неспецифических проявлений, таких как метаболический ацидоз, гипотония, судороги, полиорганная недостаточность и нарушения гемостаза, затрудняет раннее распознавание и требует междисциплинарного подхода [10]. В процессе дифференциальной диагностики 3-МГА, тип VIII необходимо принимать во внимание митохондриальные заболевания, включая синдром Лея и митохондриальные миопатии, которые сопровождаются выраженным энергетическим дефицитом и неврологическими нарушениями, органические ацидурии, а также сепсис [10].

Лечение

Этиотропного лечения 3-МГА, тип VIII не разработано. Проводится только патогенетическая (симптоматическая) коррекция нарушений у детей с тяжелой фенотипом. Это противосудорожная терапия, респираторная и кардиотоническая поддержка, инфузионная терапия (коррекция метаболических нарушений). Для коррекции нейтропении используют колониестимулирующие препараты, для снижения избыточного слюноотделения — удаление слюнных желез или введение в них ботулотоксина [10].

Прогноз

Прогноз заболевания определяется тяжестью фенотипа — при тяжелой неонатальной форме прогноз неблагоприятен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенностью представленного случая является наличие у ребенка ранее не описанного при 3-МГА, тип VIII гипопаратиреоза. Вместе с тем, отсутствовала врожденная катаракта, типичная для тяжелого фенотипа болезни. Обращало на себя внимание недостижение клинико-энцефалографической ремиссии неонатальных судорог, несмотря на временный частичный эффект комбинированной противосудорожной терапии. Инфекционный процесс на фоне частично корригируемой нейтропении способствовал быстрому развитию полиорганной недостаточности. Посмертно выявленные изменения головного мозга подтвердили прогрессирующую дегенерацию нервной ткани вследствие основного генетического заболевания.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя пациента получено информированное добровольное согласие на использование медицинских данных в научных целях.

INFORMED CONSENT

Patient's legal representative has given informed voluntary consent to use medical data for research purposes.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

И.А. Беляева — чтение лекций для компаний АО «Прогресс», Bayer, «АстраЗенека», ООО «Эбботт Лэбораториз», ООО «ХИРОУ РУС», ООО «СвитМилк».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Irina A. Belyaeva — lecturing for pharmaceutical companies Progress, Bayer, AstraZeneca, Abbott Laboratories, Hero Rus, SVITMILK.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ВКЛАД АВТОРОВ

И.А. Беляева — руководство исследованием, определение концепции, проведение исследования, анализ данных, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

А.Л. Карпова — проведение исследования, написание черновика рукописи.

М.Г. Дегтярева — проведение исследования, написание черновика рукописи.

А.Ю. Кругляков — анализ данных.
М.М. Каменев — проведение исследования.
Т.А. Теновская — пересмотр и редактирование текста рукописи.
А.В. Шереметьева — написание черновика рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Irina A. Belyaeva — study guidance, concept, conducting the study, data analysis, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Anna L. Karpova — conducting the study, manuscript draft writing.

Maria G. Degtyareva — conducting the study, manuscript draft writing.

Andrey Yu. Kruglyakov — data analysis.

Mikhail M. Kamenev — conducting the study.

Tatyana A. Tenovskaya — manuscript review and editing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Флора В. Главный неонатолог Минздрава рассказал, чем чаще всего болеют российские младенцы // *Российская Федерация сегодня*. — 2023. — № 4. — С. 82–85. [Flora V. Glavnyi neonatolog Minzdrava rasskazal, chem chashche vsego bolelyut rossiiskie mladentsy. *Rossiiskaya Federatsiya segodnya*. 2023;(4):82–85. (In Russ).]
2. Ling SY, Yu Y, Qiu WJ, et al. Analysis of six children with 3-methylglutaconic aciduria. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2021;59(8):695–699. doi: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112140-20210202-00094>
3. Itonaga T, Maeda M, Koga H, et al. Asymptomatic 3-methylglutaconic aciduria type 1 detected by high C5-OH on newborn screening. *Mol Genet Metab Rep*. 2023;38:101024. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygmgr.2023.101024>
4. Bizjak N, Zerjav Tansek M, Avbelj Stefanija M, et al. Precocious puberty in a girl with 3-methylglutaconic aciduria type 1 (3-MGA-I) due to a novel AUH gene mutation. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;25:100691. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygmgr.2020.100691>
5. Nardecchia F, Caciotti A, Giovannello T, et al. 3-Methylglutaconic Aciduria Type I Due to AUH Defect: The Case Report of a Diagnostic Odyssey and a Review of the Literature. *Int J Mol Sci*. 2022;23(8):4422. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23084422>
6. #616271. 3-METHYLGLUTACONIC ACIDURIA, TYPE VIIB. In: OMIM — *Online Mendelian Inheritance in Man*: Official website. Available online: <https://omim.org/entry/616271>. Accessed on January 14, 2025.
7. Wortmann SB, Ziętkiewicz S, Kousi M, et al. CLPB mutations cause 3-methylglutaconic aciduria, progressive brain atrophy, intellectual disability, congenital neutropenia, cataracts, movement disorder. *Am J Hum Genet*. 2015;96(2):245–257. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.12.013>
8. 3-Methylglutaconic Aciduria Overview. Genetic and Rare Diseases Information Center. In: *GARD — Genetic and Rare Diseases Information Center*: Official website. Available online: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/17767/x>. Accessed on January 14, 2025.
9. Pronicka E, Ropacka-Lesiak M, Trubicka J, et al. A scoring system predicting the clinical course of CLPB defect based on the foetal and neonatal presentation of 31 patients. *J Inherit Metab Dis*. 2017;40(6):853–860. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-017-0057-z>
10. Wortmann SB, Wevers RA. CLPB Deficiency. In: *GeneReviews® [Internet]*. Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK396257>. Accessed on January 14, 2025.
11. Kanabus M, Shahni R, Saldanha JW, et al. Bi-allelic CLPB mutations cause cataract, renal cysts, nephrocalcinosis and 3-methylglutaconic aciduria, a novel disorder of mitochondrial

Anastasiya V. Sheremetyeva — manuscript draft writing.

ORCID

И.А. Беляева

<https://orcid.org/0000-0002-8717-2539>

А.Л. Карпова

<https://orcid.org/0000-0002-1024-0230>

М.Г. Дегтярева

<https://orcid.org/0000-0002-1118-7304>

А.Ю. Кругляков

<https://orcid.org/0000-0001-5055-0885>

М.М. Каменев

<https://orcid.org/0000-0003-2653-4441>

Т.А. Теновская

<https://orcid.org/0000-0001-6431-8681>

А.В. Шереметьева

<https://orcid.org/0009-0009-2626-8076>

protein disaggregation. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(2):211–219. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9813-0>

12. Карпова А.Л., Нароган М.В., Мостовой А.В. и др. Уровень глюкозы в пуповинной крови у доношенных новорожденных // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2014. — Т. 59. — № 2. — С. 54–56. [Karpova AL, Narogan MV, Mostovoy AV, et al. Umbilical cord blood glucose levels in full-term newborns. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2014;59(2):54–56. (In Russ).]

13. 3-Methylglutaconic Aciduria Type VII. In: *Orphanet*. Available online: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/445038?name=%23%20616271&mode=omim>. Accessed on January 14, 2025.

14. Jones DE, Klacking E, Ryan RO. Inborn errors of metabolism associated with 3-methylglutaconic aciduria. *Clin Chim Acta*. 2021;522:96–104. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.08.016>

15. Гамисония А. 3-метилглутаконовая ацидурия, тип I // *Генокарта: генетическая энциклопедия: официальный сайт*. [Gamisoniya A. 3-metilglutakonovaya atsiduriya tip I. *Genokarta: geneticheskaya entsiklopediya*: Official website.] Доступно по: https://www.genokarta.ru/disease/3_metilglutakonovaya_aciduriya_tip_I. Ссылка активна на 14.01.2025.

16. Гамисония А. 3-метилглутаконовая ацидурия, тип V // *Генокарта: генетическая энциклопедия: официальный сайт*. [Gamisoniya A. 3-metilglutakonovaya atsiduriya tip V. *Genokarta: geneticheskaya entsiklopediya*: Official website.] Доступно по: https://www.genokarta.ru/disease/3_metilglutakonovaya_aciduriya_tip_V. Ссылка активна на 14.01.2025.

17. Rivalta B, Torraco A, Martinelli D, et al. Biallelic CLPB mutation associated with isolated neutropenia and 3-MGA-uria. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33(5):e13782. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.13782>

18. Wortmann SB, Ziętkiewicz S, Guerrero-Castillo S, et al. Neutropenia and intellectual disability are hallmarks of biallelic and de novo CLPB deficiency. *Genet Med*. 2021;23(9):1705–1714. doi: <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01194-x>

19. Capo-Chichi JM, Boissel S, Brustein E, et al. Disruption of CLPB is associated with congenital microcephaly, severe encephalopathy and 3-methylglutaconic aciduria. *J Med Genet*. 2015;52(5):303–311. doi: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2014-102952>

20. Huang Z, Liu Y, Huang X, et al. Newborn screening for 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria using direct analysis in real-time mass spectrometry. *J Mass Spectrom*. 2019;54(2):134–140. doi: <https://doi.org/10.1002/jms.4314>

21. Wanders RJ, Schutgens RB, Zoeters BH. Prenatal diagnosis of 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria via enzyme activity measurements in chorionic villi, chorionic villous fibroblasts or amniocytes using a simple spectrophotometric method. *J Inherit Metab Dis*. 1988;11(4):430. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01800436>