

УДК: 616.453

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ ИЗОВАЛЕРИАНОВОЙ АЦИДЕМИИ И ПЕРВИЧНОГО ГИПОКОРТИЦИЗМА У НОВОРОЖДЁННОГО

Головня Сергей Александрович, Филиппова Олеся Андреевна

Кафедра госпитальной педиатрии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница»

Екатеринбург, Россия

### Аннотация

**Введение.** Изовалериановая ацидемия — это редкое, но жизнеугрожающее заболевание, которое необходимо диагностировать на ранних этапах для своевременного назначения таргетной терапии с целью предотвращения накопления токсических метаболитов, вызывающих тяжёлые осложнения, в частности неврологические нарушения и не редко приводящих к смерти в следствие развития декомпенсации. Сочетание этого орфанного заболевания с первичным гипокортицизмом, ранние клинические проявления которого схожи с проявлениями изовалериановой ацидемии, приводит к его маскировке, более позднему назначению терапии и потенцированию его патологического влияния на организм, способствуя увеличению частоты осложнений и смертности. Поэтому необходимо проводить дифференциальную диагностику данных заболеваний. **Цель исследования** - проанализировать методы диагностики изовалериановой ацидемии и первичного гипокортицизма при их сочетании и тактику их наблюдения и лечения **Материал и методы.** Проведён ретроспективный анализ 1 истории болезни новорождённого ребёнка. **Результаты.** Пациенту проведён расширенный неонатальный скрининг и определены уровни органических кислот в моче. В плане полное секвенирование экзома пациента и его родственников. **Выводы.** Основой диагностики изовалериановой ацидемии служит расширенный неонатальный скрининг, проведённый методом тандемной масс-спектрометрии для определения производных изовалерил-КоА. Для исключения ложноположительных результатов необходим также анализ органических кислот в моче и секвенирование экзома.

**Ключевые слова:** изовалериановая ацидемия, первичный гипокортицизм, сочетание, тандемная масс-спектрометрия, новорождённые

## A CLINICAL CASE OF A COMBINATION OF ISOVALERIAN ACIDEMIA AND PRIMARY HYPOCORTICISM IN A NEWBORN

Golovnya Sergey Aleksandrovich, Filippova Olesya Andreevna

Department of Hospital Pediatrics

Ural State Medical University

Regional Children's Clinical Hospital

Yekaterinburg, Russia

### Abstract

**Introduction.** Isovaleric acidemia is a rare but life-threatening disease that must be diagnosed in the early stages for timely administration of targeted therapy in order to prevent the accumulation of toxic metabolites that cause severe complications, in particular neurological disorders and often lead to death as a result of the development of decompensation. The combination of this orphan disease with primary hypocortisolism, the early clinical manifestations of which are similar to those of isovaleric acidemia, leads to its masking, later administration of therapy and potentiation of its pathological effect on the body, contributing to an increase in the incidence of complications and mortality. Therefore, it is necessary to carry out differential diagnosis of these diseases. **The aim of the study** to analyze methods for diagnosing isovaleric acidemia and primary hypocortisolism when they are combined and the tactics of their observation and treatment. **Material and methods.** A retrospective analysis of 1 medical history of a newborn child was carried out. **Results.** The patient underwent extensive neonatal screening and the levels of organic acids in the urine were determined. The plan is for complete exome sequencing of the patient and his relatives. **Conclusion.** The basis for the diagnosis of isovaleric acidemia is extended neonatal screening carried out using tandem mass spectrometry to determine isovaleryl-CoA derivatives. To exclude false-positive results, analysis of organic acids in urine and exome sequencing are also necessary.

**Keywords:** isovaleric acidemia, primary hypocortisolism, combination, tandem mass spectrometry, newborns

### ВВЕДЕНИЕ

Изовалериановая ацидемия — это наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, относящееся к орфанным заболеваниям, частота которого варьирует от 1:60000-1:150000. При этом заболевании происходит нарушение синтеза фермента изовалерил-КоА дегидрогеназы вследствие мутации гена IVD. Нарушение синтеза этого фермента приводит к накоплению изовалерил-КоА, который является продуктом

катаболизма лейцина. В результате в организме накапливаются производные изовалерил-КоА, оказывающие токсическое действие, в том числе изовалерилкарнитин (C5) в крови и 3-гидроксиизовалериановая кислота (3-HIVA) и изовалерилглицин (IVG) в моче, на основе обнаружения которых методом tandemной масс-спектрометрии и газовой хроматографии-масс-спектрометрии основано скрининговое исследование данного заболевания. Среди пациентов, у которых заболевание не было диагностировано при проведении неонатального скрининга в 90-100% случаев отмечается развитие острой метаболической декомпенсации, а у пациентов, у которых было диагностировано - только в 50 % случаев, что связано с более ранним началом терапии, направленной на ограничение факторов приводящих в развитие этого состояния. Острая метаболическая декомпенсация провоцируется голоданием, воспалительными заболеваниями или повышенным потреблением белка и заключается в развитии кетоацидоза, гипераммониемии и лактатемии и проявляется рвотой, вялостью, развитием мышечной гипотонии в 5 % случаев и судорог в 15% случаев. При диагностике, основанной на клинических данных уровень смертности составляет 33%, а при диагностике, основанной на проведении скрининга - 0%. Ухудшение состояния может возникнуть до получения результатов скрининга в течение первых нескольких часов или суток жизни и будет проявляться отказом от еды, рвотой, мышечной гипотонией, в результатах лабораторных анализов будут отмечаться кетоацидоз, гипераммониемия и лактатемия. Это состояние может в течение нескольких часов смениться судорогами, комой и привести к смерти или тяжёлым неврологическим осложнениям. Для своевременной диагностики изовалериановой ацидемии необходимо оценить семейный анамнез - т.к. Наследование носит аутосомно-рецессивный характер, то близкородственные браки являются группой риска рождения ребёнка больного изовалериановой ацидемии применяется выявление изовалерилкарнитин (C5) в пятнах сухой крови при расширенном неонатальном скрининге путём проведения tandemной масс-спектрометрии. Для исключения ложноположительных результатов также анализируется уровень органических кислот - 3-гидроксиизовалериановая кислота (3-HIVA) и изовалерилглицин (IVG) в моче путём газовой хроматографии-масс-спектрометрии и определение биаллельных патогенных (или вероятно, патогенных) вариантов с помощью молекулярно-генетического тестирования. При изовалериановой ацидемии применяется таргетная терапия, которая заключается в диете с низким содержанием лейцина - снижение потребления белка с грудным молоком и смесями с помощью лечебных смесей, а также фармакологической дезинтоксикации путём применения комбинации карнитина и глицина, которые конъюгируют изовалерил-кофермент А.

Первичная надпочечниковая недостаточность — это эндокринное заболевание, которое развивается вследствие дефицита гормонов коры надпочечников - кортизола и альдостерона. Дефицит кортизола приводит к развитию гипогликемии, вялости и мышечной слабости, а дефицит альдостерона проявляется срыгиванием и рвотой, гипонатриемией и гиперкалиемией. С натрием из организма также выводится вода, что приводит к развитию эксикоза, снижению объёма циркулирующей плазмы, метаболическому ацидозу и снижению АД. Также по механизму обратной связи повышается уровень АКТГ, который проявляется гиперпигментацией кожных покровов из-за увеличения синтеза проопиомеланокортина, который является предшественником АКТГ, и увеличением размеров надпочечников. У первичного гипокортицизма есть схожие клинические проявления с изовалериановой ацидемии - срыгивания, рвота, вялость, мышечная гипотония, метаболический ацидоз, что затрудняет клиническую диагностику данных состояний. При сочетании этих патологий проявления первичного гипокортицизма могут не только маскировать, но и потенцировать воздействие изовалериановой ацидемии на организм, препятствуя раннему началу таргетной терапии и увеличивая риск смерти от развития острой метаболической декомпенсации. Разберём на примере клинического случая, при котором сочетались два этих заболевания, тактику диагностики и наблюдения заболеваний со схожими клиническими проявлениями и методы их лечения.

**Цель исследования** - проанализировать методы диагностики изовалериановой ацидемии и первичного гипокортицизма при их сочетании и тактику их наблюдения и лечения.

#### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.**

Проведён ретроспективный анализ 1 истории болезни новорождённого ребёнка проходившего лечение в ГАУЗ СО "Областная детская клиническая больница".

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Ребёнок от 2 беременности 1 родов, родился 21.01.2024 в ЕКПЦ в сроке 40 недель с массой 3105 г. и ростом 50 см. от срочных оперативных (вакуум-экстракция - показания: дистресс плода, разрыв слизистой правой боковой стенки влагалища) вагинальных родов. Отягощённый акушерский анамнез (1 беременность - самопроизвольный выкидыш, кровнородственный брак: мать - двоюродная тётя мужу). Беременность протекала на фоне анемии I степени, маловодия. При рождении оценка по шкале Апгар: 8/9. Переведён в палату МИД. Взят расширенный неонатальный скрининг: в tandemной масс-спектрометрии (ТМС) повышение C5 - 3,49 мкмоль/л (N - 0-0,560 мкмоль/л) и C5/C2 - 0,190 мкмоль/л (N - 0-0,030 мкмоль/л). Через 18 часов обильное срыгивание разлитой цианоз, вялое сосание со слов матери. Переведён в ПИТ. При поступлении состояние тяжёлое за счёт метаболических нарушений, неврологической симптоматики, реакция на осмотр вялая, кожа серого цвета, отмечается дистальный акроцианоз, чистая, умеренной влажности, гипотермия - 35,2, гипотонус, гипорефлексия, тургор снижен, биомеханика дыхания удовлетворительная, ритм правильный, аскультативно определяется ослабленное везикулярное дыхание, ЧД - 44 в мин., StO<sub>2</sub> - 93-96%, тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС -112-120 с тенденцией к брадикардии, симптом белого пятна - менее 3 с., живот не вздут, печень не увеличена, селезёнка не увеличена, почки не пальпируются. Биохимический анализ крови: глюкоза 0,7 ммоль/л (гипогликемия), СРБ - 2,3 мг/л (N) - Назначен 10% раствор глюкозы в дозе 2 мл/кг внутривенно болюсно в течении 10 минут. Был установлен венфлон, взят посев крови и начата инфузионная и стартовая антибактериальная терапия. Энтеральное питание через зонд (ГМ+адаптированная молочная смесь). Переведён в ОРИТ. При поступлении состояние тяжёлое за счёт неврологической недостаточности (вялая реакция на осмотр, ослабление рефлексов, мышечная гипотония), метаболических расстройств (гипогликемия), гипотермии (35,2 С). Реакция на осмотр вялая, кожа серого цвета, чистая, умеренной влажности, гипотермия - 35,2, гипотонус, гипорефлексия, тургор снижен, биомеханика дыхания удовлетворительная, ритм правильный, аскультативно определяется везикулярное дыхание, ЧД - 44 в мин., StO<sub>2</sub> - 98%, тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС -110-115 с тенденцией к брадикардии, симптом белого пятна - менее 3 с. КОС - в пределах референсных значений. ОАК - в пределах референсных значений. Биохимический анализ крови - СРБ: 2,3 мг/л, гипогликемия купирована: глюкоза - 7,1 ммоль/л. В дальнейшем состояние без динамики. Удалён венфлон, установлен ГВЛ. ОАК: тенденция к лейкопении: снижение с 8,9 до 7,7 10<sup>9</sup>/л. Биохимический анализ - ПКТ повышен до 41 нг/мл. Поставлен диагноз: инфекция, специфичная для перинатального периода, неуточнённая. 26.01.2024 проведён контроль ТМС аминокислот и ацилкарнитинов: повышение C5 - 2,239 мкмоль/л (N - 0-0,560 мкмоль/л) и C5/C2 - 0,165 мкмоль/л (N - 0-0,030 мкмоль/л). Произведён забор биоматериала на подтверждающую диагностику и направлен в ФГБНУ МГНЦ из КДЦ ОЗМР. Проведена ТМК с врачом-генетиком из КДЦ ОЗМР: Заключение: Группа высокого риска по наследственным жизнеугрожающим заболеваниям обмена веществ - изовалериановая ацидурия, глутаровая ацидурия тип 2. Даны рекомендации: низкобелковая диета (1,77 г/кг), восполнение ккал за счёт раствора глюкозы, ежедневный контроль КОС, лактата, глюкозы крови, контроль ТМС аминокислот и ацилкарнитинов 27.01.2024 и консультация генетика по результату (рассматривается вопрос о назначении L-карнитина 30% 50 мг/кг/сут перорально), контроль состояния (угнетение или возбуждение, отказ от еды, рвота, судороги), перевод в ОДКБ. При поступлении в ОДКБ состояние состояние тяжёлое за счёт метаболических расстройств, неврологической недостаточности. Ребёнок вялый, реакция на осмотр болезненная,

негативная, бронзовая окраска кожи с серым оттенком, чистая, умеренной влажности, гипотонус, гипорефлексия, тургор снижен, биомеханика дыхания нарушена: участие вспомогательной мускулатуры, втяжение межрёберных промежутков, тахипноэ - 86, аскультативно определяется везикулярное дыхание, ЧД - 44 в мин., StO<sub>2</sub> - 85%, тоны сердца ясные, ритмичные, тахикардия, слабый систолический шум, симптом белого пятна - менее 3 с. ЭхоКГ - вторичный ДМПП. ОАП. Дилатация обоих предсердий, лёгочная гипертензия, гипертрофия миокарда. Консультация генетика (ТМС 27.01 - повышение С5 - 1,959 мкмоль/л (N - 0-0,560 мкмоль/л), 30.01. - повышение С5 - 1,919 мкмоль/л (N - 0-0,560 мкмоль/л)) - полученных лабораторных данных недостаточно для установления нозологической формы. Требуется результаты исследования органических кислот мочи, молекулярно-генетическая диагностика (в работе). Заключение: Группа высокого риска по наследственным жизнеугрожающим заболеваниям обмена веществ - изовалериановая ацидурия, глутаровая ацидурия тип 2. Даны рекомендации: Мониторинг КОС, лактата, глюкозы, аммиака, АСТ, АЛТ, КФК, контроль ЭхоКГ, ЭКГ. Низкобелковая, высокоуглеводная диета. Запрещены аминокислотные смеси внутривенно, жировые эмульсии, источники среднецепочечных жирных кислот, ТМК с НМИЦ им. Кулакова. Переведён в ОАРИИТНИНД. При поступлении в ОАРИИТНИНД состояние тяжёлое за счёт ДН, неврологической недостаточности. Реакция на осмотр - оглушение, гримаса плача, бронзовая окраска кожи с серым оттенком, чистая, умеренной влажности, гипотонус, гипорефлексия, тургор снижен, биомеханика дыхания нарушена: участие вспомогательной мускулатуры, втяжение межрёберных промежутков, тахипноэ - 80, аскультативно определяется жесткое дыхание, ЧД - 44 в мин., StO<sub>2</sub> - 88%, тоны сердца ясные, ритмичные, тахикардия, слабый систолический шум, симптом белого пятна - менее 3 с. Переведён на ИВЛ. Начата инсуффляция Оксид азота. В динамике снижение дыхательной недостаточности, купирована кислородозависимость - перевод с ИВЛ на ВНСРАР. Отменена АБ терапия. Проведена консультация эндокринолога: гликемия в динамике - 2-2,4 ммоль/л, натрий - 130-128 ммоль/л, калий - 4-5,9 ммоль/л, отмечается гиперпигментация в области наружных гениталий и сосков, в динамике нарастает - для исключения гипокортицизма необходимы дообследования: АКТГ - 1250 нг/мл, кортизол - 33 нмоль/л, гипонатриемия до 124-128 ммоль/л, калий - 4,5-5,9 ммоль/л. Заключение: первичный гипокортицизм. Назначена терапия (Таблица 1), Контроль АД, калия, натрия, 1 раз в 2 -3 дня, АКТГ через 2-3 нед. Проведена консультация кардиолога: дилатационная кардиомиопатия на фоне генетического заболевания. ВПС: Вторичный дефект межпредсерной перегородки. ОАП. НК 2Б Стражеско-Василенко-Лангу. Лёгочная гипертензия 0-1 ст. Назначена терапия (Таблица 1). 02.02.2024 проведена консультация генетика: Заключение: Группа высокого риска по наследственным жизнеугрожающим заболеваниям обмена веществ - изовалериановая ацидурия. Угрожаем по метаболическому кризу. Даны рекомендации по диете: 1 вариант - низкобелковая диета из расчёта минимально безопасного уровня белка 1,77 г/кг/сут; 2 вариант - диета с применением специализированного продукта лечебного питания, лишённого лейцина (патогенетически значимой аминокислоты для изовалериановой ацидурии) - Нутрилак+СПЛН без лейцина (Нутриген 14-Leu), при угрозе метаболического криза увеличение доли СПЛП или полная замена на СПЛП, при отсутствии противопоказаний - глицин 150 мг/кг/сут перорально.

05.02.2024 проведена ТМК с НМИЦ им. Кулакова, даны рекомендации: контроль аммиака в динамике до результатов уточняющей диагностики, спектр органических кислот в моче, низкобелковая диета (1,5-1,7 г/кг/сут) за счёт энтерального питания адаптированной молочной смесью, повысить суточную калорийность питания на 10 % от ФП за счёт растворов глюкозы под контролем глюкозы в крови, при гипераммониемии: бензоат натрия 250 мг/кг/сут. В дальнейшем динамика положительная за счёт купирования дыхательной недостаточности: отмена респираторной поддержки. Переведён в ОПН. При поступлении в ОПН состояние тяжёлое за счёт неврологической недостаточности. Метаболические нарушения скорректированы. Реакция на осмотр снижена, негативная, кожа иктеричная (2 степени по Крамеру) с бронзовым оттенком, пигментация ареол, мошонки, чистая, умеренной

влажности, гипотонус, гипорефлексия, тургор снижен, биомеханика дыхания удовлетворительная, ЧД - 46, аскультативно определяется везикулярное дыхание, ЧД - 44 в мин., StO<sub>2</sub> - 98%, тоны сердца приглушены, ритмичные, тахикардия, слабый систолический шум, симптом белого пятна - менее 3 с. За этапный период 08.02.2024-19.02.2024 состояние с незначительной положительной динамикой. Купирована желтуха, бронзовая окраска кожи. Повысилась активность. Продолжена заместительная гормональная терапия. Продолжена специализированная диета. Проведена консультация невролога: Заключение: Церебральная недостаточность на фоне НБО. Проведена консультация кардиолога: Транзиторная ишемия миокарда новорождённого: постгипоксическая кардиомиопатия, улучшение. НК 0 ст. по Стражеско-Василенко-Лангу. Даны рекомендации (Таблица 1). 13.02.2024 проведена консультация генетика: результаты подтверждающей диагностики ФГБНУ МГНЦ: повышение уровня изовалерилкарнитина и аланина; повышение концентрации изовалерилкарнитина в моче; молекулярно-генетическая диагностика - в работе. Даны рекомендации: контроль ТМС аминокислот и ацилкарнитинов, диетотерапия, левокарнитин, глицин, лечение и наблюдение эндокринологом и кардиологом, контроль КЩС, аммиака крови - по показаниям и перед выпиской, полное секвенирование экзома. За этапный период с 20.02.2024 по 29.02.2024. состояние стабильное, с положительной динамикой за счёт купирования неврологической недостаточности (нормализация мышечного тонуса, рефлексов). С 22.02.2024 по 27.02.2024, учитывая снижение С5 до 0,827 мкмоль/л, по согласованию с генетиком решено планомерно перевести ребёнка на Нутрилак. На контроле ТМС отмечается повышение С5 до 2,294 мкмоль/л - ребёнку скорректировано лечебное питание - Нутриген Лиш+Нутрилак. КОС: К - 6,27 ммоль/л (гиперкалиемия), Na - гипонатриемия. - Проведена консультация с эндокринологом: увеличена доза зифлукорта - 0,05+0,025+0,025 (6-14-20), контроль калия, натрия, даны рекомендации на дом - мед. отвод от прививок до 6 мес., наблюдение эндокринолога в ОЦДЭ. Проведена консультация генетика: молекулярно-генетическая диагностика - патогенных и вероятно-патогенных вариантов не обнаружено; учитывая данные биохимических исследований, значительное повышение изовалерилглицина в моче установлен диагноз: НБО - изовалериановая ацидурия. Показано полное секвенирование генома. Даны рекомендации: консультация в КДЦ ЗЗМР после выписки, забор крови всех членов семьи на полное секвенирование, контроль ТМС не реже 1 раза в мес. Ребёнок выписан домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение участковой службы, эндокринолога и генетика.

Таблица 1.

Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии

Обоснование	Препарат	Группа препаратов	Дозировка	
Сердечная недостаточность	Левоканитин 30%	метаболическое средство	100 мг/кг/сут в 3 приёма	
	Спиронолактон, с последующей отменой	диуретик; антагонист альдостерона	2 мг/кг/сут в 2 приёма	
	Гидрохлортиазид, с последующей отменой	Диуретик	Гидрохлортиазид 2 мг/кг/сут в 2 приёма	
Первичный гипокортицизм - заместительная терапия	Кортеф - Гидрокортизон	Глюкокортикостероид	по 2,5 мг 3р/сут после еды (6-14-22)	Контроль АД, калия, натрия, 1 раз в 2-3 дня, АКТГ через 2-3 нед.
	Зифлукорт - Флудрокортизон	Минералокортикостероид	0,05 утром + 0,025 вечером после еды (6-20)	
Изовалериановая ацидемия - таргетная терапия	Глицин	Метаболическое средство - конъюгирует изовалерил-кофермент А	150 мг/кг/сут перорально	Низкобелковая диета - 1,77 г/кг/сут
	Левоканитин 30%		100 мг/кг/сут в 3 приёма	

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Из приведённого клинического случая можно заключить, что основная роль в диагностике данных заболеваний принадлежит расширенному неонатальному скринингу

проведённому методом тандемной масс-спектрометрии, благодаря которому удаётся на ранних этапах определить накопление токсических метаболитов изовалерил-КоА, заподозрить наличие изовалериановой ацидемии, дифференцировать с другими состояниями, которые проявляются на ранних этапах схожими клиническими проявлениями, в частности с первичным гипокортицизмом и вовремя начать таргетную терапию, для предотвращения развития острой метаболической декомпенсации и снижения риска смертности. Необходимо обращать внимание и на семейный анамнез - при близкородственных браках увеличивается риск наследования аутосомно-рецессивных заболеваний, к которым относится и изовалериановая ацидемия, что в совокупности с клиническими данными может помочь сориентироваться в диагнозе. Несмотря на безусловную необходимость проведения неонатального скрининга, что подтверждается и данным клиническим случаем, нужно помнить и о возможности ложноположительных результатов, поэтому данные скрининга необходимо подтверждать исследованием уровня содержания органических кислот в моче - 3-гидроксиизовалериановая кислота (3-HIVA) и изовалерилглицин (IVG) методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии и полным секвенированием экзона пациента и членов семьи. При изовалериановой ацидемии необходимо контролировать в динамике ТМС аминокислот и ацилкарнитинов, КОС, аммиак крови.

### **ВЫВОДЫ**

Для диагностики изовалериановой ацидемии на ранних стадиях применяется расширенный неонатальный скрининг, проведённый методом тандемной масс-спектрометрии для выявления изовалерилкарнитин (C5) в пятнах сухой крови. Ложноположительные результаты исключаются определением органических кислот (3-гидроксиизовалериановая кислота (3-HIVA) и изовалерилглицин (IVG)) в моче методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии. Для подтверждения диагноза изовалериановой ацидемии необходимо проведение полного экзомного секвенирования. При выявлении изовалериановой ацидемии необходимо как можно более раннее назначение таргетной терапии, направленной на исключение лейцина и медикаментозное конъюгирование изовалерил-кофермента А. В динамике необходимо контролировать ТМС аминокислот и ацилкарнитинов, КОС, аммиак крови. Для установления диагноза первичного гипокортицизма необходимо определение уровня АКТГ, кортизола, калия и натрия. При выявлении первичного гипокортицизма необходимо начать проведение заместительной гормональной терапии. В динамике необходимо контролировать уровень АКТГ, кортизола, калия и натрия.

### **СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Classic Isovaleric Acidemia/Ulrike Mütze, Anna Reischl-Hajjabadi, Stefan Kölker [et al.]. - Text: direct//GeneReviews Seattle (WA): University of Washington, Seattle. - 2024. - URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK601614/#\\_isovaleric-a\\_References\\_](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK601614/#_isovaleric-a_References_) (дата обращения: 20.03.2024)
2. Newborn screening and disease variants predict neurological outcome in isovaleric aciduria /Ulrike Mütze, Lucy Henze, Florian Gleich [et al.]. - Text: direct//Journal of Inherited Metabolic Disease. - 2021. - Vol. 44, № 4. - P. 857-870. - URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jimd.12364> (дата обращения: 20.03.2024)
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Изовалериановая ацидемия/ацидурия». – 2023. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/405\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/405_2). – Текст: электронный.
4. Володин, Н.Н. Неонатология: национальное руководство: в 2 т./ под ред. Н.Н. Володиной, Д.Н. Дегтярева. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. - Т. 2. - 768 с.: ил.
5. Дедов, И.И. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 1112 с.: ил. - 1112 с.

### **Сведения об авторах**

С.А. Головня\* - ординатор

Филиппова Олеся Андреевна - кандидат медицинских наук, ассистент кафедры

### **Information about the authors**

S.A. Golovnya\* - Postgraduate student

O.A. Filippova - candidate of Sciences (Medicine), department assistant

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

GolSerAlexandr@yandex.ru