

Два клинических случая глутаровой ацидурии I типа в Республике Башкортостан

Е.В. Сайфуллина^{1,2}, Р.В. Магжанов¹, А.И. Давлетова³, А.К. Марданова^{1,2}, Е.А. Тимофеева², М.В. Куркина⁴, Е.Ю. Захарова⁴

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия;

²ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр», Уфа, Россия;

³ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа, Россия;

⁴ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия

Глутаровая ацидурия I типа — аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене GCDH, кодирующем фермент глутарил-КоА-дегидрогеназу. Дефицит данного фермента приводит к накоплению в биологических жидкостях и тканях глутаровой и 3-ОН-глутаровой (3-гидроксиглутаровой) кислот, оказывающих нейротоксическое действие преимущественно на подкорковые структуры головного мозга. В статье приведено описание 2 клинических случаев глутаровой ацидурии I типа у детей, диагностированных после манифестации неврологической симптоматики. У одного пациента заболевание развилось остро, в виде энцефалитоподобного эпизода, что характерно для большинства клинических случаев болезни. У другого больного симптоматика развивалась подостро. Ведущим проявлением болезни у обоих пациентов являлся генерализованный дистонический гиперкинез. Данные анамнеза и клиники заболевания, наряду с результатами нейровизуализационного исследования, позволили врачам предположить правильный диагноз и подтвердить его с помощью биохимического, а затем и молекулярно-генетического анализа. В обоих случаях, несмотря на диетотерапию с использованием специализированного лечебного продукта, у больных сохранялись двигательные нарушения.

Ключевые слова: глутаровая ацидурия I типа; двигательные нарушения; диагностика; диетотерапия.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 450008, Уфа, ул. Ленина, д. 3. Башкирский государственный медицинский университет.
E-mail: riledin@mail.ru. Сайфуллина Е.В.

Для цитирования: Сайфуллина Е.В., Магжанов Р.В., Давлетова А.И., Марданова А.К., Тимофеева Е.А., Куркина М.В., Захарова Е.Ю. Два клинических случая глутаровой ацидурии I типа в Республике Башкортостан. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(2): 88–92.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.2.12

Поступила 29.03.2019 / Принята в печать 17.02.2020

Two clinical cases of glutaric aciduria type I in the Republic of Bashkortostan

Elena V. Saifullina^{1,2}, Rim V. Magzhanov¹, Anzhelika I. Davletova³, Al'bina K. Mardanova^{1,2}, Ekaterina A. Timofeyeva²,
Marina V. Kurkina⁴, Ekaterina Yu. Zakharova⁴

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²Republican Medical Genetic Center, Ufa, Russia;

³Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov, Ufa, Russia;

⁴Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

Glutaric aciduria type I is an autosomal recessive disease caused by mutations in the GCDH gene, which encodes the glutaryl-CoA-dehydrogenase enzyme. A lack of this enzyme leads to the accumulation of glutaric and 3-OH-glutaric (3-hydroxyglutaric) acids in biological fluids and tissues, which have a neurotoxic effect primarily on subcortical brain structures. We present two clinical cases of glutaric aciduria type I in children diagnosed after developing neurological symptoms. One patient had acute disease onset in the form of an encephalopathic crisis, which is typical for most clinical cases of the disease. The other patient developed subacute symptoms. Generalized dystonic hyperkinesia was a key sign of the disease in both patients. Information from the medical history and clinical presentation, together with the neuroimaging results, enabled us to suspect the right diagnosis and to confirm it using biochemical and then molecular genetic tests. In both cases, despite diet therapy using a specialized medicinal product, the patients continued to have motor disturbances.

Keywords: glutaric aciduria type I; motor disorders; diagnostics; diet therapy.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 450008, Russia, Ufa, Lenina str., 3. Bashkir State Medical University. E-mail: riledin@mail.ru. Saifullina E.V.

For citation: Saifullina E.V., Magzhanov R.V., Davletova A.I., Mardanov A.K., Timofeyeva E.A., Kurkina M.V., Zakharova E.Yu. [Two clinical cases of glutaric aciduria type I in the Republic of Bashkortostan]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(2): 88–92. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.2.12

Received 29.03.2019 / Accepted 17.02.2020

Введение

Глутаровая ацидурия I типа (ГАI) — аутосомно-рецессивное заболевание (OMIM #231670, МКБ X — E72.3), обусловленное мутациями в гене, кодирующем фермент глутарил-КоА-дегидрогеназу (GCDH). ГАI относится к редким болезням, частота этой патологии составляет в среднем 1 : 100 000 новорожденных [1]. Ген *GCDH* локализован на 19 хромосоме (19p13.13) [2], в нем описано более 200 мутаций [3, 4]. Фермент GCDH участвует в метаболизме аминокислот лизина и триптофана. При блокировании ферментативной реакции из-за дефекта GCDH происходит накопление глутаровой и 3-гидроксиглутаровой кислот в биологических жидкостях организма, которое можно определить с помощью газовой хроматографии или тандемной масс-спектрометрии (ТМС) [5]. Повышение концентрации этих кислот приводит к повреждению клеток мозга посредством активации NMDA-рецепторов, развития дисбаланса между глутаматергической и ГАМКергической системами головного мозга [6].

Дебют ГАI приходится на ранний детский возраст (3–36 мес), при этом у большинства заболевших детей с рождения отмечается макрокrania. В 90% случаев заболевание манифестирует по типу энцефалитоподобного криза после воздействия провоцирующего фактора: вакцинации, хирургического вмешательства, интеркуррентного заболевания с лихорадкой.

У 10% пациентов заболевание имеет подострое развитие. В случае развития криза у ребенка наблюдаются гипертермия, многократная рвота, эпилептические приступы, нарушение сознания и очаговая симптоматика в виде экстрапирamidных нарушений, таких как дистония и хореоатетоз. В случае подострого развития заболевания пациенты в течение 1-го года жизни наблюдаются по поводу задержки психомоторного развития, к которой в последующем присоединяются гиперкинезы [7, 8].

Характерным нейрорадиологическим симптомом ГАI является симметричное расширение силвиевых щелей с формированием «эффекта надкушенного яблока» или «крыльев летучей мыши». Кроме этого симптома у пациентов могут наблюдаться вентрикуломегалия, субдуральные гематомы, арахноидальные кисты, задержка миелинизации/демиелинизация и некроз базальных ганглиев [9, 10].

Метаболическая коррекция заболевания представляет собой диетотерапию с ограничением белка, добавкой карнитина, использованием специализированных смесей без лизина и триптофана [11]. В настоящее время болезнь включена в перечень жизнеугрожающих и хронических

прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний¹, включенные в Регистр пациенты обеспечиваются специализированной смесью.

Эффективность лечения определяется сроком начала терапии. Если терапия начинается после развития серьезного неврологического дефицита, то регресса симптоматики, как правило, не происходит [7, 8]. В ряде стран ГАI включена в программы неонатального скрининга: для этого определяют содержание глутарилкарнитина (C5DC) в пятне высушенной крови методом ТМС. В России неонатальный скрининг на данное заболевание проводится только в двух регионах: с 2017 г. — в Москве, с 2018 г. — во Владивостоке.

В статье приведено описание двух клинических случаев ГАI, диагностированных после манифестации неврологической симптоматики.

Клинический случай 1

Пациент М., 3 года, наблюдается в медико-генетической консультации с 13 мес. При обращении родители предъявляли жалобы на наличие у сына непроизвольных движений в руках, ногах, туловище, задержку моторного и психического развития.

Ребенок родился от 4-й беременности, 1-х родов на сроке 38–39 нед. Беременность протекала на фоне фетоплацентарной недостаточности, роды были осложнены преждевременным излитием околоплодных вод и первичной слабостью родовой деятельности. Вес ребенка при рождении 3240 г, рост 52 см, окружность головы 34 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. При рождении у мальчика выявлены кефалогематома и внутрижелудочковое кровоизлияние II степени. Ребенок выписан на 10-е сутки домой под наблюдение и лечение у невролога и педиатра по месту жительства.

Дальнейшее развитие мальчика происходило с темповой задержкой: голову держал с 3 мес, переворачивался с 5 мес, начал сидеть с 7 мес. Непроизвольные движения появились постепенно с 8,5 мес в виде вытягивания рук и заведения их за спину. К 11 мес непроизвольные движения наблюдались в мышцах шеи и туловища (вытягивание и запрокидывание головы назад), в ногах (вытягивание и формирование «перекрещенной» позы). Моторное развитие ребенка стало отставать. Предположен диагноз детского церебрального

¹ Постановление Правительства РФ от 26.04.2012 № 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента».

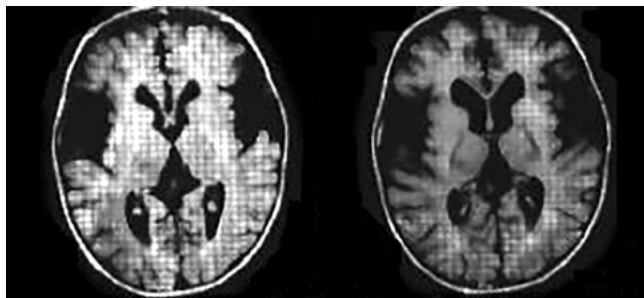


Рис. 1. МРТ пациента М. «Эффект надкушенного яблока»

Fig. 1. MRI of patient M. "Bitten apple effect"

паралича (спастико-гиперкинетическая форма). В возрасте 13 мес состояние мальчика резко ухудшилось, повысилась температура до фебрильных цифр, он стал вялым, сонливым, был экстренно госпитализирован с подозрением на нейроинфекционное заболевание. После указанного эпизода ребенок утратил все приобретенные ранее навыки: перестал сидеть, переворачиваться, держать голову, гиперкинезы усилились. После выписки из стационара пациент был направлен в медико-генетическую консультацию.

При объективном осмотре у мальчика выявлялась макрокrania: окружность головы 51 см. Взгляд на предмете фиксировал, но слежение взглядом было недостаточным. Голову удерживал слабо, не переворачивался, не сидел, опоры на ноги не было. Мышечный тонус был переменчивым из-за дистонического гиперкинеза, в который вовлекались мышцы лица, туловища, конечностей с формированием патологических поз. Глубокие сухожильные рефлексы были повышенными, фиксировались патологические стопные знаки с обеих сторон. Познавательные реакции были снижены.

Из результатов проведенных ранее исследований необходимо отметить данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, которая выполнялась ребенку трижды. На МРТ пациента в возрасте 1 мес были выявлены признаки кровоизлияния в область левого бокового желудочка, умеренное локальное расширение субарахноидальных пространств. В 10-месячном возрасте обнаружены субдуральная гигрома правой лобной области, нарушения миелинизации головного мозга, расширение сильвиевых щелей, симметричное поражение базальных ганглиев (рис. 1). После криза в возрасте 13 мес на МРТ регистрировалось нарастание увеличения субарахноидальных пространств, особенно сильвиевых щелей, вентрикуломегалия, нарушение миелинизации головного мозга, симметричное поражение базальных ганглиев.

С учетом данных анамнеза, клиники и нейровизуализационной картины было предположено наличие нейрометаболического заболевания и назначено дообследование: ТМС, по результатам которой выявлены повышение концентрации производного карнитина — C5DC — и, соответственно, изменение соотношения содержания его и других производных карнитина: C5DC/C6OH = 1 мкМ (норма до 0,350 мкМ); C5DC/C6OH/C8 = 34,2 (норма 9,99), вторичная недостаточность свободного карнитина: C0 = 2,65 мкМ (норма 10,0–90,0). Повышение концентрации глутаровой кислоты до 5286,54 мМ/М (норма до 2,0) в моче зафиксировано с помощью метода газовой хроматографии. По результатам ДНК-диагностики в 10-м экзоне гена *GCDH*

обнаружена частая мутация с.1204 G>T (p.Arg402Trp) в гетерозиготном состоянии. Вторая патогенная мутация секвенированием по Сенгеру не выявлена. Нужно отметить, что в силу ограничения секвенирования по Сенгеру крупные перестройки в гене (инсерции, делеции, дупликации), регуляторные замены, расположенные глубоко в интронах, могут не отмечаться.

У пациента подтвержден диагноз ГАИ, назначена низкобелковая диета (1,5–2,0 г/кг белка в день) с использованием специализированной смеси с низким содержанием триптофана и лизина (80–100 мг/кг в день) и добавки L-карнитина (100 мг/кг в день), а также симптоматическая терапия двигательных нарушений. На фоне проводимого лечения отмечалась положительная биохимическая динамика в виде уменьшения содержания глутаровой кислоты в моче до 1036,2 мМ/М, по данным ТМС сохранялся повышенный уровень C5DC. В клинической картине наблюдалась положительная динамика в виде улучшения познавательных функций, но гиперкинетический синдром сохранялся.

Клинический случай 2

Пациентка Ю. наблюдается генетиком с 16-месячного возраста. Родители девочки жаловались на непроизвольные движения рук, ног, туловища у ребенка, потерю ранее приобретенных навыков (перестала ходить, стоять, садиться), а также на беспокойное поведение и плаксивость. Девочка родилась от 6-й беременности, 3-х родов, на сроке 38–39 нед. Родители девочки состоят в эндогамном браке, ее два старших сибса здоровы. Беременность протекала на фоне угрозы прерывания. Вес девочки при рождении 3240 г, окружность головы 34 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Из роддома ребенок выписан в удовлетворительном состоянии на 4-е сутки. Дальнейшее психомоторное развитие девочки соответствовало возрастным нормативам до манифестации болезни, которая произошла остро в 14-месячном возрасте. Вечером девочка была помыта в бане, а ночью у нее появились повторные эпизоды рвоты, она стала вялой, заторможенной. Пациентка экстренно госпитализирована в реанимационное отделение по месту жительства с предполагаемым нейроинфекционным заболеванием. Ее состояние продолжало ухудшаться, появились повторные генерализованные эпилептические приступы, непроизвольные движения в конечностях, стала утрачивать приобретенные двигательные навыки (перестала стоять, сидеть, поворачиваться и удерживать голову).

По результатам исследования ликвора, крови нейроинфекционное заболевание было исключено. По данным нейрорадиологического исследования выявлено расширение субарахноидальных пространств головного мозга, особенно сильвиевой щели, очаговое поражение базальных ядер и мозжечка, истончение заднего отдела ствола мозолистого тела (рис. 2).

В течение месяца девочка без особого эффекта лечилась в детских стационарах. При объективном осмотре в возрасте 16 мес у ребенка генетиком выявлено: нормоцефалия (46 см), сходящийся страбизм, взглядом за предметами прослеживает, но к ним не тянется; глотание и фонация не нарушены; сухожильные рефлексы высокие, отмечены двусторонние стопные знаки, генерализованный дистонический гиперкинез с хореическим компонентом, вовлека-

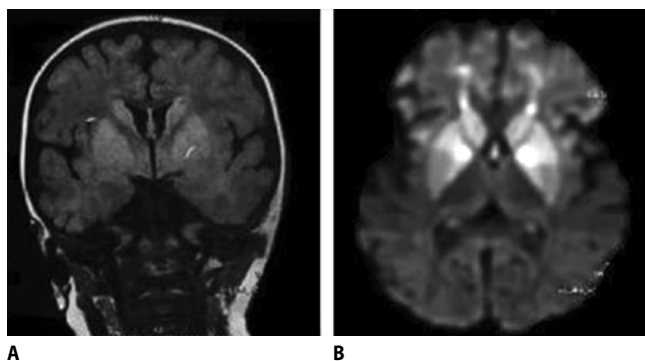


Рис. 2. МРТ пациентки Ю.

А — атрофия коры, расширение силвиевых щелей, повышение интенсивности сигнала от базальных ганглиев;
В — «эффект надкушенного яблока», повышение интенсивности сигнала от базальных ганглиев

Fig. 2. MRI of patient Yu.

A — cortical atrophy, widening of the Sylvian fissures, increased signal intensity from basal ganglia;
B — “bitten apple effect”, increased signal intensity from basal ganglia

ющий мышцы туловища и конечностей. Девочка голову не удерживала, не переворачивалась, не сидела и не стояла. Познавательные-ориентировочные реакции были снижены, отмечались беспокойство и плаксивость.

По данным ТМС у девочки выявлено повышение уровня C5DC: C5DC/C6OH = 5,16 мкМ (норма до 0,350 мкМ), C5DC/C6OH/C8 = 34,4 (норма 9,99). По данным газовой хроматографии обнаружено повышение содержания глутаровой кислоты в моче до 3347,64 мМ/М (норма до 2,0). По результатам ДНК-диагностики мутация в гене *GCDH* с.1204 G>T (p.Arg402Trp) у девочки выявлена в гомозиготном состоянии.

Пациентка переведена на низкобелковую диету со специализированной смесью с низким содержанием триптофана и лизина, добавкой карнитина, назначено симптоматическое лечение двигательных нарушений. По результатам ТМС отмечена положительная динамика: снижение содержания C5DC: C5DC/C6OH = 1,57 мкМ, C5DC/C6OH/C8 = 13,4; содержание глутаровой кислоты в моче снизилось до 2083,97 мМ/М. Положительная динамика в клинической картине связана с небольшим уменьшением степени гиперкинеза и улучшением познавательных функций: девочка стала брать в руки игрушки, голову удерживает слабо, самостоятельно сидеть не может.

Обсуждение

Диагноз ГАI является высоковероятным при наличии острой энцефалопатии с прогрессирующими экстрапирамидными нарушениями и характерной нейрорадиоло-

гической картиной, включающей лобно-височную атрофию головного мозга и симметричные некрозы базальных ганглиев [7].

Одним из ранних клинических признаков у большинства детей с ГАI является макрокrania, которая может отмечаться уже при рождении или появиться в первые месяцы жизни [12]. У обоих наблюдаемых нами пациентов размер головы при рождении был в пределах нормы, у мальчика макрокrania появилась в первые месяцы жизни.

В обоих описанных нами случаях манифестация болезни произошла в срок до 36 мес. В первом случае развитие заболевания у пациента характеризовалось подострым течением с медленным нарастанием экстрапирамидной симптоматики, такое развитие заболевания также встречается у пациентов с ГАI. По данным литературы, как и в нашем случае, ребенок с ГАI может наблюдаться у невролога со спастико-гиперкинетической формой детского церебрального паралича [7, 8]. После наступления метаболической декомпенсации («энцефалитоподобный» эпизод) состояние пациента значительно ухудшилось: усилился гиперкинез, были утрачены моторные навыки. Во втором случае заболевание развилось остро, как у большинства описанных ранее пациентов с ГАI, при этом наиболее вероятным провоцирующим фактором было перегревание. В обоих случаях при развитии «энцефалитоподобного» эпизода предполагался диагноз нейрореинфекции, которая была исключена после дообследования.

В обоих случаях результаты нейровизуализационного исследования представляли характерную нейрорадиологическую картину ГАI, включающую расширение субаракноидальных пространств лобных и височных долей («эффект надкушенного яблока»). Во втором случае МРТ головного мозга была проведена после эпизода метаболической декомпенсации, и регистрировалось поражение базальных ганглиев. Особенностью нейрорадиологической картины в первом случае явилось наличие гиромы. Гиромы, а также гематомы, нередко возникают у пациентов с ГАI в любом возрасте, но чаще в позднем инфантильном, когда формируется макрокrania [13–15]. У пациентов с ГАI часто имеется нарушение/задержка миелинизации, которая наблюдалась у первого пациента.

Таким образом, в описанных нами клинических случаях представлены два типа течения ГАI. Начатое после манифестации неврологических симптомов лечение не привело к регрессу симптомов заболевания в сравнении с пациентами, у которых диетотерапия начиналась на пресимптоматической стадии [7, 12, 16, 17]. Приведенные клинические случаи убедительно доказывают, что для предотвращения развития метаболической декомпенсации с тяжелыми неврологическими последствиями крайне важны ранняя диагностика и специфическая диетотерапия заболевания.

Список литературы/References

1. Lindner M., Kölker S., Schulze A. et al. Neonatal screening for glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis* 2004; 27(6): 851–859. DOI:10.1023/B:BOLI.0000045769.96657.af. PMID: 15505392.
2. Goodman S.I., Kratz L.E., DiGiulio K.A. et al. Cloning of glutaryl-CoA dehydrogenase cDNA, and expression of wild type and mutant enzymes in *Escherichia coli*. *Hum Molec Genet* 1995; 4: 1493–1498. PMID: 8541831.
3. Goodman S.I., Stein D.E., Schlesinger S. et al. Glutaryl-CoA dehydrogenase mutations in glutaric acidemia (type I): review and report of thirty-

- novel mutations. *Hum Mutat* 1998; 12: 141–144. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1998)12:3<141::AID-HUMU1>3.0.CO;2-K. PMID: 9711871.
4. Zschocke J., Quak E., Guldberg P., Hoffmann G.F. Mutation analysis in glutaric aciduria type I. *J Med Genet* 2000; 37: 177–181. PMID: 10699052.
5. Baric I., Wagner L., Feyh P., Liesert M. Sensitivity and specificity of free and total glutaric acid and 3-hydroxyglutaric acid measurements by stable-isotope dilution assays for the diagnosis of glutaric aciduria type I. *J Inher Metab Dis* 1999; 22: 867–881. PMID: 10604139.

6. Kölker S., Koeller D.M., Okun J.G., Hoffmann G.F. Pathomechanisms of neurodegeneration in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Ann Neurol* 2004; 55: 7–12. DOI: 10.1002/ana.10784. PMID: 14705106.
7. Hoffmann G.F., Athanassopoulos S., Burlina A.B. et al. Clinical course, early diagnosis, treatment, and prevention of disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics* 1996; 27: 115–123. DOI:10.1055/s-2007-973761. PMID:8837070.
8. Kölker S., Garbade S.F., Greenberg C.R., Leonard J.V. Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res* 2006; 59: 840–847. DOI: 10.1203/01.pdr.0000219387.79887.86. PMID: 16641220.
9. Desai N.K., Runge V.M., Crisp D.E. et al. Magnetic resonance imaging of the brain in glutaric acidemia type I: a review of the literature and a report of four new cases with attention to the basal ganglia and imaging technique. *Invest Radiol* 2003; 38: 489–496. DOI: 10.1097/01.rli.0000080405.62988.f6. PMID: 12874515.
10. Twomey E.L., Naughten E.R., Donoghue V.B., Ryan S. Neuroimaging findings in glutaricaciduria type I. *Pediatr Radiol* 2003; 33: 823–830. DOI: 10.1007/s00247-003-0956-z. PMID: 14534757.
11. Kölker S., Christensen E., Leonard J.V. et al. Diagnosis and management of glutaricaciduria type I — revised recommendations. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34:

- 677–694. DOI 10.1007/s10545-011-9289-5. PMID: 21431622.
12. Bjugstad K.B., Goodman S.I., Freed C.R. Age at symptom onset predicts severity of motor impairment and clinical onset of glutaricaciduria type I. *J Pediatr* 2000; 137: 681–686. DOI: 10.1067/mpd.2000.108954. PMID:11060535.
13. Brismar J., Ozand P.T. CT and MR of the brain in glutaricacidemia type I: a review of 59 published cases and a report of 5 new patients. *Am J Neuroradiol* 1995; 16: 675–683. PMID: 7611022.
14. Köhler M., Hoffmann G.F. Subdural haematoma in a child with glutaricaciduria type I. *Pediatr Radiol* 1998; 28: 582. DOI: 10.1007/s002470050420. PMID: 9716626.
15. Woelfle J., Kreft B., Emons D., Haverkamp F. Subdural hemorrhage as an initial sign of glutaricaciduria type I: a diagnostic pitfall. *Pediatr Radiol* 1996; 26: 779–781. DOI: 10.1007/BF01396200. PMID: 8929376.
16. Busquets C., Merinero B., Christensen E. et al. Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency in Spain: evidence of two groups of patients, genetically and biochemically distinct. *Pediatr Res* 2000; 48: 315–322. DOI: 10.1203/00006450-200009000-00009. PMID: 10960496.
17. Kyllerman M., Skjeldal O., Christensen E. et al. Long-term follow-up, neurological outcome and survival rate in 28 Nordic patients with glutaricaciduria type I. *Eur J Paediatr Neurol* 2004; 8: 121–129. DOI: 10.1016/j.ejpn.2003.12.007. PMID: 15120683.

Информация об авторах

Сайфуллина Елена Владимировна — к.м.н., доц. каф. неврологии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия; врач-невролог, генетик отделения медико-генетической консультации, ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр», Уфа, Россия
Магжанов Рим Валеевич — д.м.н., проф. каф. неврологии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия
Давлетова Анжелика Илдаровна — врач-невролог отд. неврологии с функцией Регионального сосудистого центра ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа, Россия
Марданова Альбина Кадимовна — к.м.н., врач-генетик отд. медико-генетической консультации ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр», Уфа, Россия; доц. каф. медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия
Тимофеева Екатерина Александровна — биолог лаборатории массового и селективного скрининга ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр», Уфа, Россия
Куркина Марина Владимировна — н.с. лаб. наследственных болезней обмена веществ, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», г. Москва, Россия
Захарова Екатерина Юрьевна — д.м.н., зав. лаб. наследственных болезней обмена веществ, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», г. Москва, Россия

Information about the authors

Elena V. Saifullina, PhD (Med.), Assoc. Prof., Department of neurology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; neurologist, geneticist, Department of medical genetic consultation, Republican Medical Genetic Center, Ufa, Russia
Rim V. Magzhanov, D. Sci. (Med.), Prof., Department of neurology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia
Anzhelika I. Davletova, neurologist, Department of neurology with the function of the Regional Vascular Center, Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov, Ufa, Russia
Al'bina K. Mardanova, PhD (Med.), geneticist, Medical Genetic Consultation, Republican Medical Genetic Center, Ufa, Russia; Assoc. Prof., Department of medical genetics and fundamental medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia
Ekaterina A. Timofeyeva, biologist, Laboratory of mass and selective screening, Republican Medical Genetic Center, Ufa, Russia
Marina V. Kurkina, researcher, Laboratory of hereditary metabolic diseases, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia
Ekaterina Yu. Zakharova, D. Sci. (Med.), Head, Laboratory of hereditary metabolic diseases, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia