

Клинические рекомендации

## **Другие виды нарушения обмена аминокислот с разветвленной цепью (Пропионовая ацидемия /ацидурия)**

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **E71.1 -**

Возрастная группа: Дети/взрослые

Год утверждения: **201\_**

Разработчик клинической рекомендации:

- **Союз педиатров России**
- **Ассоциация медицинских генетиков**

## Оглавление

Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний).....	5
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	5
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	5
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	6
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.....	6
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	7
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	7
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики .....	8
2.1 Жалобы и анамнез .....	8
2.2 Физикальное обследование .....	9
2.3 Лабораторные диагностические исследования.....	10
2.4 Инструментальные диагностические исследования.....	12
2.5 Иные диагностические исследования .....	14
2.5.1 Консультации и наблюдение специалистов .....	14
2.5.2 Дифференциальная диагностика .....	15
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения .....	16
3.1 Консервативное лечение .....	16
3.1.1 Диетотерапия .....	16
3.1.2 Медикаментозное лечение.....	19
3.1.3 Лечение детей в период метаболического криза .....	20
3.2 Хирургическое лечение .....	27
3.3 Иное лечение.....	27
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации .....	28
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	28
5.1 Профилактика .....	28
5.2 Диспансерное наблюдение .....	29
6. Организация оказания медицинской помощи .....	34
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) .....	36
Критерии качества оказания медицинской помощи детям с пропионовой ацидурией .....	37

Список литературы .....	39
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций .....	42
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	45
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата .....	48
Приложение В. Информация для пациента .....	60
Приложение Г1. Схема метаболических процессов при пропионовой ацидемии .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
Приложение Г2. Нормы физиологической потребности в основных пищевых веществах и энергии для здоровых детей .....	64
Приложение Г3. Потребность в метионине, треонине, валине, изолейцине у пациентов с пропионовой ацидезией в зависимости от возраста .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
Приложение Г4. Примерный суточный набор продуктов, его химический состав и энергетическая ценность для детей дошкольного возраста с пропионовой ацидезией .....	65
Приложение Г5. Метаболический контроль, мониторинг диетического лечения, нутритивного статуса и возможных отдаленных осложнений заболевания* .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
Приложение Г6. Расшифровка примечаний .....	66

## Список сокращений

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

КЩС – кислотно-щелочное состояние

МРТ – магнитно-резонансная томография

ТМС - метод tandemной масс-спектрометрии

ПА – пропионовая ацидемия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

ЭЭГ – электроэнцефалография

## Термины и определения

**Гемодиализ** – метод внепочечного очищения крови, во время которого происходит удаление из организма токсических продуктов обмена веществ, нормализация нарушений водного и электролитного балансов, при этом очищение крови осуществляется через искусственную мембрану с применением аппарата «искусственная почка».

**Метаболический криз**– критическое, угрожающее жизни состояние, спровоцированное неблагоприятными факторами, обуславливающими усиление процессов клеточного катаболизма с накоплением токсичных пропионовых производных и проявляющееся остро возникшей энцефалопатией, приступами рвоты, судорогами.

**Перитонеальный диализ** - метод внепочечного очищения крови, во время которого происходит удаление из организма токсических продуктов обмена веществ, нормализация нарушений водного и электролитного балансов, при этом очищение крови производится за счёт смены специальных растворов в брюшной полости, а в качестве мембраны выступает брюшина пациента.

### **1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)**

#### **1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Пропионовая ацидемия (ацидурия) – генетически гетерогенное наследственное заболевание из группы органических ацидурий, обусловленное дефицитом пропионил-КоА карбоксилазы, что ведет к блокированию обмена пропионатов на уровне перехода пропионил-КоА в метилмалонил-КоА и нарушению метаболизма ряда аминокислот (изолейцин, валин, треонин, метионин), а также жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и холестерина.

#### **1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Выделяют два генетически гетерогенных, но клинически сходных варианта пропионовой ацидемии (тип I и тип II), обусловленных дефицитом  $\alpha$ - или  $\beta$ -субъединиц пропионил-КоА-карбоксилазы, которая участвует в метаболизме изолейцина, валина, треонина, метионина, жирных кислот с нечетным числом углеродных атомов и холестерина.

Ген *PCCA*, кодирующий  $\alpha$ -субъединицу, локализован на длинном плече хромосомы 13 - 13q32, ген *PCCB*, кодирующий  $\beta$ -субъединицу - на длинном плече хромосомы 3 - 3q21-q22 [1].

Тип наследования пропионовой ацидемии I и II типа – аутосомно-рецессивный.

Патогенез заболевания связан с накоплением производных пропионовой кислоты вследствие блокирования обмена на уровне перехода пропионил-КоА в метилмалонил-КоА. Предшественниками пропионатов в организме служат аминокислоты изолейцин, валин, треонин и метионин (50% общего количества пропионатов), жирные кислоты с нечетным числом атомов углерода и холестерин (25%); остальная часть пропионатов образуется в кишечнике в результате деятельности эндогенной флоры. Накопление пропионовой, гидроксипропионовой, метиллимонной кислот и их производных приводит к метаболическому кетоацидозу и оказывает токсическое воздействие на различные ткани, приводя к жировой дегенерации печени, кардиомиопатии, атрофии различных отделов головного мозга, угнетению функции костного мозга. Как следствие возникает гипераммониемия, гиперглицинемия, гипогликемия. Повышенный уровень в крови и высокая почечная экскреция пропионилкарнитина обуславливают истощение запасов карнитина и его вторичный дефицит. Схема метаболических нарушений, наблюдающихся при пропионовой ацидемии, представлена в Приложении А3.1.

### **1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Заболевание встречается в различных популяциях. Частота среди новорожденных в странах Европы 1:100 000 и США - 1:242 741. В части стран Азии и Ближнего Востока, в которых распространены близкородственные браки – от 1:2 000 до 1:40 000 (например, в Саудовской Аравии) частота достигает 1:2000 [2, 3,].

### **1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10)**

E71.1 - Другие виды нарушения обмена аминокислот с разветвленной цепью.

### **1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Выделяют два генетически гетерогенных (клинически сходных) варианта пропионовой ацидемии - тип I (мутации гена *PCCA*) и тип II (мутации гена *PCCB* – встречаются чаще). Кроме того, заболевание имеет две клинические формы в зависимости от сроков манифестации и тяжести проявлений, что, по-видимому, связано со степенью метаболического дефекта – неонатальная и младенческая (или поздняя) формы.

### **1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Неонатальная форма ПА манифестирует на первой неделе жизни, характеризуется острым началом, кризовым течением. Наблюдается отказ от еды, рвота, обезвоживание, потеря веса, диффузная мышечная гипотония, гипотермия. Достаточно быстро развивается нарушение сознания (летаргия, кома), судороги. При лабораторном исследовании выявляется выраженный метаболический ацидоз, гиперкетонемия, гипераммониемия. Вероятность летального исхода в период метаболического криза при неонатальной форме около 40%.

При младенческой (инфантильной) форме заболевание проявляется метаболическими кризами, которые провоцируются приемом большого количества белковой пищи, ОРВИ, кишечными инфекциями и другими факторами, активирующими процессы катаболизма. Ранними признаками метаболического криза являются вялость, сонливость или раздражительность, отказ от еды, рвота. Неврологические расстройства прогрессируют вплоть до сопора или комы, которые могут привести к летальному исходу. Тяжесть состояния, главным образом, определяется выраженным метаболическим кетоацидозом, гипераммониемией, в ряде случаев – гипогликемией.

По данным литературы, у большинства пациентов с ПА выявляется задержка физического развития и психомоторного развития, частыми проявлениями ПА является экстрапирамидная симптоматика (хорея, тремор, тики, баллизм и др.), инсультоподобные эпизоды. У 50% детей развивается судорожный синдром: тонико-клонические судороги, абсансы, миоклонии. У 20—30% пациентов наблюдается дилатационная или гипертрофическая кардиомиопатия, нарушения ритма сердца – удлинённый интервал QT. Также описан острый панкреатит, атрофия зрительных нервов, эритематозный дерматит. Дети часто болеют ОРВИ, кишечными инфекциями. У пациентов старшего возраста развивается микроцефалия, умственная отсталость, симптоматическая эпилепсия,

резистентная к проводимой фармакотерапии, спастический тетрапарез, экстрапирамидные нарушения. Возможно развитие внутричерепных кровоизлияний [1].

## **2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики**

*Диагностика ПА основана на анализе родословной, оценке данных анамнеза, клинических проявлений, результатах определения концентрации аминокислот (изолейцина, валина, метионина, треонина, глицина) в крови, пропионилкарнитина (C3) и свободного карнитина (C0) в крови, почечной экскреции органических кислот - 3-гидроксипропионовой, метиллимонной, пропионил- и тиглилглицина.*

### **2.1 Жалобы и анамнез**

*При сборе анамнеза и жалоб рекомендовано обратить внимание на следующие жалобы и анамнестические события:*

- отягощенный семейный анамнез (наличие в семье больного с ПА, случаи внезапной смерти детей в раннем возрасте)*
- внезапное ухудшение состояния на фоне полного здоровья или ОРВИ,*
- нарушения вскармливания;*
- частые срыгивания/рвоту;*
- угнетение сознания;*
- вялость, слабость, сонливость;*
- судороги;*
- беспокойное поведение, плаксивость;*
- повышенное потоотделение;*
- мышечную гипотонию/мышечный гипертонус*
- произвольные/насиленные движения;*

*Начало заболевания в детском возрасте может быть связано со следующими факторами:*

- употребление большого количества белковой пищи*
- длительное голодание, неоправданные ограничения в диете, низкая калорийность пищевого рациона,*



- интеркуррентные респираторные или желудочно-кишечные инфекционные заболевания;
- физическая или психоэмоциональная нагрузка.

## **2.2 Физикальное обследование**

*При осмотре необходимо обратить внимание на следующие основные клинические проявления:*

### ***неонатальный период***

- срыгивания/рвота, отказ от еды
- задержка физического развития
- задержка моторного развития;
- вялость, сонливость;
- угнетение сознания;
- мышечная гипотония/мышечный гипертонус
- пирамидные нарушения (повышение сухожильных рефлексов);
- тремор;
- судороги;

### ***дети первых лет жизни***

- эпизодически возникающая рвота
- задержка психомоторного и психоречевого развития;
- изменение мышечного тонуса (мышечная гипотония/мышечный гипертонус)
- периодическая атаксия, тремор;
- судороги;
- инсультоподобные состояния,
- кардиомиопатия,
- нарушения ритма сердца,
- острый панкреатит.

*Подробно данные физикального обследования описаны в разделе «клиническая картина».*

### **2.3 Лабораторные диагностические исследования**

**Рекомендовано** пациентам с клиническими признаками ПА проведение количественного определения уровня аминокислот в крови (Комплексное определение концентрации аминокислоты и ацилкарнитины в крови, Комплексное определение концентрации аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом тандемной масс-спектрометрии) с целью подтверждения диагноза ПА биохимическими методами и дифференциальной диагностики с другими наследственными нарушениями обмена веществ [1, 4, 5, 6, 7].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** В плазме крови (или в пятнах высушенной крови) выявляют концентрацию аминокислот и ацилкарнитинов: при пропионовой ацидурии наблюдается повышение концентрации пропионилкарнитина (C3), низкое содержание свободного карнитина (C0), повышение соотношения C3/C0 и C3/C2. Уровень лейцина, изолейцина, валина, метионина в крови у пациентов может находиться в пределах нормы, что не позволяет на основании анализа аминокислот подтвердить или исключить заболевание. У многих пациентов повышен уровень глицина. Однако это не является специфичным и наблюдается при других наследственных нарушениях обмена веществ.

- **Рекомендовано** пациентам с клиническими признаками ПА проведение количественного определения органических кислот в моче (Комплексное определение содержания органических кислот в моче, Комплекс исследований для диагностики органических ацидурий) с целью подтверждения диагноза ПА биохимическими методами и дифференциальной диагностики с другими наследственными нарушениями обмена веществ [1, 8].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** Характерным для ПА является повышение концентрации 3-гидроксипропионовой, метиллимонной, 3-гидрокси-п-валериановой кислот, тиглилглицина, нормальная концентрация метилмалоновой кислоты.

- **Рекомендовано** пациентам с выявленными биохимическими изменениями, характерными для ПА, для подтверждения диагноза проводить молекулярно-генетическое исследование с целью выявления мутаций в генах *PCCA*, *PCCB* (Комплекс исследований для диагностики органических ацидурий) с целью молекулярно-генетического подтверждения диагноза ПА [1, 4, 5, 6].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** В большинстве случаев выявляют биаллельные патогенные варианты в генах *PCCA*, *PCCB*, что является основанием для молекулярно-генетического подтверждения диагноза. Однако, если обнаружен только один патогенный аллель или изменений в данных генах не выявлено, диагноз не может быть исключен, если присутствуют клинические и биохимические данные, указывающие на ПА. Изменения в генах могут представлять крупные перестройки, мутации сайта-сплайсинга, которые сложно выявить с применением стандартных методов молекулярно-генетического анализа.

**Рекомендовано** пациентам с клиническими признаками ПА исследование общего (клинического) анализа крови развернутого с целью выявления нейтропении, тромбоцитопении, панцитопении, анемии [1].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)**

**Комментарии:** проводится при первичной диагностике и в динамическом наблюдении, особенно у пациентов с нарушенной почечной функцией.

**Рекомендовано** пациентам с клиническими признаками ПА при подозрении на развитие метаболического криза провести оценку уровня рН крови (Исследование уровня водородных ионов (рН) крови, Исследование уровня буферных веществ в крови), кетоновых тел (Обнаружение кетоновых тел в моче, Обнаружение кетоновых тел в моче экспресс-методом) с целью своевременной коррекции терапии [1, 4, 5, 6].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** лабораторными предвестниками развития метаболического криза являются тенденция к метаболическому ацидозу с дефицитом оснований, уменьшение содержания

*свободного карнитина, повышение уровня пропионилкарнитина в крови, почечной экскреции органических кислот.*

**Рекомендовано** пациентам с клиническими признаками ПА и при подозрении на метаболический ацидоз исследование уровня аммиака, лактата в крови (Исследование уровня молочной кислоты в крови), исследование уровня мочевины, исследование уровня глюкозы крови с целью диагностики и своевременной коррекции терапии [1].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)**

#### **2.4 Инструментальные диагностические исследования**

- **Рекомендовано** пациентам с клиническими признаками ПА проведение компьютерной томографии головного мозга (Компьютерная томография головного мозга) и/или магнитно-резонансной томографии головного мозга (Магнитно-резонансная томография головного мозга,) с целью оценки состояния головного мозга, дифференциальной диагностики с другими наследственными заболеваниями и выявления изменений характерных для ПА [4, 9, 10].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** При проведении КТ/МРТ головного мозга у пациентов с ПА выявляют корково-подкорковую атрофию, расширение желудочков мозга, задержку миелинизации, повышение интенсивности сигнала в области базальных ганглиев. Следует отметить, что данные нарушения не являются высокоспецифичными и могут наблюдаться при митохондриальных болезнях, метилмалоновой ацидурии, других заболеваниях.

*Проведение наркоза проводится по показаниям.*

**Рекомендовано** проведение электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ) всем пациентам с подозрением на ПА для диагностики кардиомиопатии и нарушений ритма сердца. [4, 9, 10],

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** при необходимости, при наличии показаний для исследования - Холтеровского мониторирования сердечного ритма, и/или суточного мониторирования артериального давления (согласно соответствующим клиническим рекомендациям по нарушениям ритма сердца и/или артериальной гипертензии).

- **Рекомендовано** пациентам с клиническими признаками ПА проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и почек (Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), Ультразвуковое исследование почек) с целью диагностики панкреатита и поражения почек [4, 9, 10, 11, 12, 13]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Рекомендован** пациентам с клиническими признаками ПА осмотр врача-офтальмолога (офтальмоскопия, визометрия, рефрактометрия, периметрия компьютерная, офтальмотонометрия, исследование цветоощущения, электрофизиологическое исследование (регистрация зрительных вызванных потенциалов коры головного мозга), Биомикрофотография глазного дна с использованием фундус-камеры, Биомикроскопия глазного дна, Оптическое исследование головки зрительного нерва и слоя нервных волокон с помощью компьютерного анализатора и др.) по показаниям, при наличии подозрений на поражение органа зрения [1, 8, 10].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** интервалы между визитами должны определяться индивидуально с учетом возраста, тяжести заболевания, стабильности обмена веществ и соблюдения диетотерапии.

- **Рекомендовано** пациентам с клиническими признаками ПА проведение электроэнцефалографии (при диагностике и далее при судорожном синдроме) с целью своевременной диагностики и контроля лечения судорожного синдрома [1].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** также проводится электроэнцефалография с видеомониторингом.

- **Рекомендовано** пациентам с клиническими признаками ПА и подозрением на снижение слуха/при снижении слуха исследование слуха (проведение отоакустической эмиссии (Тональная аудиометрия, Речевая аудиометрия, Игровая аудиометрия, Регистрация вызванных акустических ответов мозга на постоянные модулированные тоны (ASSR тест)) (при отсутствии экссудативного отита) с целью своевременной диагностики [1Baumgartner, M.R., Hörster, F., Dionisi-Vici, C. et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. Orphanet J Rare Dis 9, 130 (2014). <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0130-8>].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** исследования проводятся в зависимости от клинической ситуации. ¶

## **2.5 Иные диагностические исследования**

### **2.5.1 Консультации и наблюдение специалистов**

**Рекомендуется** для наблюдения пациентов с установленным диагнозом ПА применять мультидисциплинарный подход в виду того, что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей [4, 6, 9, 10, 14].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** показаны первичные и повторные консультации врача-генетика, врача-офтальмолога, врача-невролога, врача-сурдолога-оториноларинголога, врача-гастроэнтеролога, врача-эндокринолога, врача-кардиолога, врача-детского кардиолога, врача-нефролога, врача-педиатра/врача-терапевта/врача общей практики (семейного врача), а также врачей других специальностей пациентам с ПА, имеющим нарушения функций соответствующих органов и систем.

- **Рекомендуется** консультация врача-диетолога или врача-генетика всем детям с ПА для назначения патогенетической диетотерапии и далее при необходимости с целью коррекции диетотерапии [4, 6, 9, 10, 14]

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** интервалы между визитами должны определяться индивидуально с учетом возраста, тяжести заболевания, стабильности обмена веществ и соблюдения диетотерапии.

- **Рекомендуется** консультации первичная и повторные врача-психиатра при подозрении или наличии психических расстройств (психозы, биполярное расстройство и др.) с целью своевременной диагностики и лечения выявленной патологии [4, 6, 9, 10, 13, 14].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** появление психических расстройств связывают с токсичными метаболитами, коррекция диетотерапии способствует разрешению симптомов нарушения психики.

*Интервалы между визитами должны определяться индивидуально с учетом возраста тяжести заболевания, стабильности обмена веществ и соблюдения диетотерапии.*

- **Рекомендуется** консультации первичная и повторные врача-реабилитолога, медицинского психолога и логопеда-дефектолога для планирования индивидуальной реабилитационной программы психолого-педагогической поддержки пациентам с ПА и их семьям [4, 6, 10,14, 16].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *Разработка индивидуальной программы дефектологической реабилитации, Разработка индивидуальной программы логопедической реабилитации. Пациентам необходимо тестирование по утвержденным методикам для определения интеллектуального развития. Психологическая помощь пациентам может потребовать курс занятий – в зависимости от индивидуальных особенностей пациента и семьи.*

*Услуги логопеда:*

*Медико-логопедическое исследование при дисфагии*

*Медико-логопедическое исследование при афазии*

*Медико-логопедическое исследование при дизартрии*

*Медико-логопедическая процедура при дисфагии*

*Медико-логопедическая процедура при афазии*

*Медико-логопедическая процедура при дизартрии*

*Медико-логопедическая тонально-ритмическая процедура*

*Медико-логопедическая процедура с использованием интерактивных информационных технологий*

#### **2.5.2 Дифференциальная диагностика**

- **Рекомендовано** проводить дифференциальную диагностику с гипоксическими поражениями нервной системы, внутриутробными инфекциями, поствакцинальными осложнениями, сахарным диабетом (при выявлении гипергликемии), наследственными нарушениями обмена веществ, в частности с другими формами органических ацидурий и с

дефектами цикла синтеза мочевины, с митохондриальными заболеваниями, нарушениями гликозилирования, гликогенозами и др. [4, 6, 9, 10, 14].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

### **3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения**

*Стратегия лечения пациентов заключается в снижении образования пропионатов, предупреждении развития кетоацидоза, гипераммониемии, токсического поражения тканей головного мозга и внутренних органов с обеспечением процессов анаболизма, нормального роста и нутритивного статуса детей. Основными компонентами комплексного лечения пациентов служат малобелковая диета и специализированные продукты без патогенетически значимых аминокислот, препараты левокарнитина, биотина (в случаях, когда подтверждается чувствительность к биотину). Терапию дополняют назначением глицина, противомикробных препаратов для системного использования, витаминов (группы В) (тиамин\*\*, пиридоксин\*\*, цианокобаламин\*\* и другие формы витамина В12 для внутримышечного и перорального введения). По показаниям назначают противоэпилептические препараты, симптоматическую терапию.*

#### **3.1 Консервативное лечение**

##### **3.1.1 Диетотерапия**

- **Рекомендовано** пациентам с клиническими проявлениями, характерными для ПА, ограничить поступление белка (в том числе до получения лабораторных результатов, подтверждающих заболевание) с целью предотвращения развития метаболического криза [4, 6, 9, 10, 14].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *поскольку развитие метаболического криза может привести к необратимым изменениям со стороны нервной системы, при подозрении на ПА следует собрать биоматериал для проведения биохимического тестирования и затем перевести пациента на питание с низким содержанием белка. Для детей первого полугодия жизни грудное вскармливание или вскармливание детскими молочными смесями с низким*



содержанием белка (1,2 -1,3 г/100 мл восстановленного продукта). Для детей старше 6 месяцев - исключение высокобелковых продуктов (мясо, творог, рыба) из рациона. Биохимические тесты проводятся в течение 3-7 дней, а Молекулярно-генетические исследования могут потребовать около 2-3 недель. Поэтому необходимо, чтобы в этот период ребенок находился на низкобелковой диете.

- **Рекомендовано** всем пациентам после подтверждения диагноза ПА строгое ограничение белка натуральных пищевых продуктов с целью сведения к необходимому минимуму поступление в организм аминокислот метионина, треонина, валина, изолейцина. [4, 10, 16, 17, 18].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

##### **Комментарии:**

*После подтверждения диагноза тактика диетотерапии основана на следующих принципах:*

- *ограничение поступления изолейцина, валина, треонина и метионина с пищей до минимальной потребности; Для детей первого полугодия жизни ограничение распространяется на материнское молоко или детские молочные или соевые смеси, для детей второго полугодия жизни – запрет на введение в качестве прикорма высокобелковых продуктов (мяса, рыбы, творога, яиц, молочных продуктов, бобовых и т.д.), для пациентов старше одного года – строгие ограничения в использовании высокобелковых продуктов*
- *обеспечение физиологической потребности в других аминокислотах и необходимых нутриентах для предупреждения их недостаточности и поддержания анаболизма;*
- *ограничение потребления жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и холестерина;*
- *исключение голодания, предупреждение активации процессов катаболизма;*  
*общий белок лечебного рациона рассчитывается исходя из возрастных потребностей ребенка (Приложение А3.2), а также с учетом толерантности пациента к белку в зависимости от формы и тяжести течения заболевания [4, 18]:*
- *квота белка натуральных продуктов назначается с учетом минимальной потребности в патогенетически значимых аминокислотах – метионине, треонине, валине, изолейцине (Приложение А3.3);*

- с целью компенсации дефицита белка используются специализированные продукты на основе аминокислот без метионина, треонина, валина, изолейцина (Приложение А3.3).

*Следует пользоваться одними справочными материалами по химическому составу продуктов (в разных справочниках данные могут отличаться) с целью предотвращения ошибок в расчетах*

- В Приложении А3.5 представлен суточный набор продуктов для детей дошкольного возраста с пропиевой ацидезией.

- **Рекомендована** всем пациентам обязательная компенсация дефицита белка за счет специализированных смесей на основе аминокислот, соответствующих возрастным потребностям в основных пищевых веществах и энергии, но не содержащих метионин, треонин, валин, изолейцин с целью поддержания адекватного нутритивного статуса. [4, 10, 16, 17, 18].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Рекомендовано** всем пациентам обеспечение достаточной энергетической ценности рациона в основном за счет углеводов с целью поддержания процессов анаболизма и предотвращения развития процессов катаболизма [4, 10, 17, 19].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Рекомендовано** всем пациентам ограничение квоты жиров до 50-60% от возрастных суточных потребностей во избежание накопления пропиевой кислоты - продукта  $\beta$ -окисления жирных кислот с нечетным числом атомов углерода. [4, 10, 16, 17, 18].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *В качестве источника жира предпочтительнее использовать растительные масла, содержащие полиненасыщенные жирные кислоты (рапсовое, льняное, оливковое, подсолнечное и др.)*

- **Рекомендовано** обеспечение всех пациентов достаточным количеством жидкости с целью профилактики нарушения водно-электролитного баланса [4, 10, 16, 18].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Рекомендовано** всем пациентам дробный прием пищи без длительных ночных перерывов во избежание голодания, особенно детям грудного и раннего возраста [4, 10, 16, 18].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *перерыв между кормлениями, включая ночные, не более 3 часов*

### **3.1.2 Медикаментозное лечение.**

- **Рекомендовано** всем пациентам проведение пробного лечения биотином для выявления чувствительности к этому кофактору при установленном диагнозе ПА с целью определения чувствительности к препарату и определения показаний к назначению [4, 10, 16, 18].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** *в период пробного лечения в течение двух недель назначают курс биотина в дозе 1-2 мг/сут под контролем уровня пропионилкарнитина в крови и экскреции 3-гидроксипропионовой, метиллимонной кислот. Снижение этих показателей свидетельствует о чувствительности к биотину. В таком случае продолжают кофакторную терапию, доза биотина обычно составляет 5 мг/сут.*

- **Рекомендовано** всем пациентам назначение больших доз #левокарнитина с целью повышения выведения токсичной пропионовой кислоты и ликвидации карнитиновой недостаточности карнитина [4, 10, 16, 18].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** *дети раннего возраста получают #левокарнитин из расчета 100-150 мг/кг массы тела в сутки за 2-3 приема, дети более старшего возраста - 60-80 мг/кг/сут. Суточная доза не должна превышать 3 г. Терапия проводится практически непрерывно.*

- **Рекомендовано** всем пациентам с ПА назначение антибактериальной терапии с целью коррекции обмена веществ путем нормализации кишечной микробиоты [4, 10, 16, 18].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *учитывая, что около 25% пропионатов образуются под влиянием жизнедеятельности кишечной микробиоты, дополнительным способом коррекции обмена*

*является антибактериальная терапия с целью подавления активности патогенных и условно патогенных микроорганизмов. Назначают курсы метронидазола\*\* в дозе 10-15 мг/кг/сут в течение 10-14 дней; через 3-4 недели курс при необходимости повторяют.*

- **Рекомендовано** всем пациентам с ПА применение глицина, который, подобно #левокарнитину, обладает способностью конъюгировать производные органических кислот, с целью связывания метаболитов пропионовой кислоты[4, 10, 16, 18].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии.** *Суточная доза глицина составляет 300-600 мг/сут в течение длительного времени (4-6 мес.), также назначают изолейцин и валин при их низких концентрациях в крови.*

- **Рекомендованы** пациентам с ПА по показаниям противосудорожные препараты и препараты группы «Другие психостимуляторы и ноотропные препараты» в возрастных дозировках с целью купирования и предотвращения судорожного синдрома, и витамины и витаминominеральные комплексы (колекальциферол\*\*, цианокобаламин\*\*, фолиевая кислота\*\*, цинк, селен и другие) в возрастных дозировках с целью коррекции нутритивного статуса[4, 10, 16, 18].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии.** *У пациентов с симптоматической эпилепсией или изменениями на ЭЭГ ноотропные препараты назначают с осторожностью во избежание провокации эпилептических приступов.*

### **3.1.3 Лечение пациентов в период метаболического криза**

*При угрозе или в случае развития метаболического криза лечение должно начинаться незамедлительно.*

*Лечебные мероприятия направлены на прекращение образования и накопления токсичных органических соединений и выведение их из организма. Тактика лечения детей в период криза включает коррекцию диетотерапии, выведение накапливающихся органических кислот, коррекцию метаболического ацидоза, гипераммониемии и водно-электролитных нарушений, энергетическую поддержку и снижения интенсивности процессов катаболизма.*

*[1, 2, 4, 14].*

- **Рекомендована** экстренная госпитализация пациентов с ПА при угрозе или в случае развития метаболического криза с целью незамедлительного проведения интенсивной терапии и предотвращения жизнеугрожающих осложнений [4, 10, 16, 18].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *факторы, способные спровоцировать метаболический криз:*

- *прием пищевых белков и жиров в количестве, превышающем толерантность организма больного ребенка;*
  - *недоедание, низкая калорийность рациона;*
  - *интеркуррентные респираторные или желудочно-кишечные инфекционные заболевания;*
  - *вакцинация;*
  - *физическая или психоэмоциональная нагрузка;*
  - *хирургические вмешательства.*
- 
- **Рекомендовано** пациента с метаболическим кризом на фоне ПА перевести на питание исключительно смесью аминокислот без изолейцина, метионина, треонина и валина, но не более чем на 24-72 часа с целью снижения образования токсичных метаболитов [4, 10, 16, 18]
- Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**
- Комментарии:** *при наличии срыгиваний, рвоты, отказа от еды – кормление через назогастральный зонд или гастростому (установка гастростомы) [1]. Соблюдать режим дробных и частых кормлений с промежутками между кормлениями 2-3 часа, возможно непрерывное капельное вскармливание через инфузомат или обеспечение ночной гипералиментации с использованием специальной помпы для постоянного введения питания, декстрозы\*\*, глюкозополимерных растворов (мальтодекстрина) и других растворов.*
- 
- **Рекомендовано** через 24-72 часа после отмены натурального белка (в период метаболического криза) пациентам с ПА постепенно вводить продукты, содержащие натуральный белок целью предотвращения нутритивной недостаточности [2, 4, 10, 16, 18].
- Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Комментарии:** белки вводятся из расчета  $\frac{1}{4}$  необходимого суточного объема – в первый день,  $\frac{1}{2}$  - на 2-3-й день,  $\frac{3}{4}$  - 3-4-й день, далее в полном объеме. Источником натурального белка для детей первых шести месяцев жизни является материнское молоко/детская молочная смесь, для детей второго полугодия жизни – также низкобелковые продукты прикорма, для детей старше года - низкобелковые натуральные продукты (крупы, овощи, фрукты, растительные масла) и специализированные низкобелковые продукты на основе крахмалов; В период выхода из метаболического криза пациентов с ПА пища со щадящей кулинарной обработкой. Последующее увеличение квоты натурального белка в рационе проводить по мере стабилизации метаболических нарушений, в соответствии с нутритивным статусом пациента и его двигательной активностью. [1].

- **Рекомендовано** пациентам в метаболическом кризе снизить потребление общего пищевого белка в рационе пациентов с ПА, но не ниже безопасного уровня, при этом обеспечить высококалорийное питание (таблица 1) с целью снижения образования токсичных метаболитов [4, 10, 16, 18].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** энергоценность пищи и вводимой жидкости повышают за счет использования 5-10% декстрозы\*\*, глюкозополимерных растворов (мальтодекстрин) в дополнение к смеси на основе аминокислот; расчет производится исходя из калорийности 1 г углеводов = 4 ккал, 1 г мальтодекстрина приравнивается к 1 г углеводов. Возможно парентеральное введение углеводов (5-10% декстрозы\*\*), а также липидов до 1 г/кг/сутки;

**Таблица 1** - Безопасный уровень потребления белка и потребность в энергии у детей различного возраста с пропионовой ацидемией в период метаболического криза\*

Возраст	0-12мес	1-3 года	4-6 лет	7-10 лет	11-18
Общий белок г/кг/сут	1,8 – 1,31	1,3 – 1,2	1,1 -1,0	1,01 –0,99	1,14-0,99
Энергия Ккал/кг/сутки	150-120	110-80	80-70	60-40	60-50
Жидкость (в т.ч. вода, глюкозосолевые, глюкозополимерные	120 мл/кг/сут	100 мл/кг/сут	1200- 1500 мл/сут	1500- 2000 мл/сут	от 2000 мл/сут

растворы)					
-----------	--	--	--	--	--

*\*- адаптировано из Matthias R Baumgartner et al. 2014 [10].*

- **Рекомендовано** пациентам с метаболическим кризом на фоне ПА применять *глюкозополимерных растворов* (мальтодекстрин), а также низкобелковые продукты на основе крахмала для поддержания соответствующей энергетической ценности рациона [2, 4, 10, 16, 18].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Рекомендована** в период выхода из метаболического криза пациентов с ПА пища со щадящей кулинарной обработкой. Последующее увеличение квоты натурального белка в рационе проводить по мере стабилизации метаболических нарушений, в соответствии с нутритивным статусом ребенка и его двигательной активностью (таблица 1) [1].
- **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Рекомендовано** увеличение дозы #левокарнитина и биотина (в случае доказанной чувствительности к терапии биотином) пациентам в метаболическом кризе на фоне ПА для повышения эффективности терапии [2, 4, 10, 14, 16, 18, 20].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** #левокарнитин назначают болюсно не менее 100 мг/кг массы тела и далее оставляют поддерживающую дозу 100 мг/кг/сутки. Для повышения эффективности предпочтительно внутривенное или внутримышечное введение препарата с целью поддержания содержания свободного карнитина в крови выше нормальных значений. Показатель свободного карнитина поддерживают на высоком уровне, превышающем границы нормы. Это обеспечивает детоксикационную функцию карнитина, улучшает связывание и выведение из организма токсичных пропионовых производных. При использовании высоких доз возможно развитие эффектов в виде тошноты и неприятного запаха (моча, дыхание, пот). Указанные явления проходят после снижения дозы.

- **Рекомендована** коррекция метаболического ацидоза у пациентов с ПА путем проведения внутривенной инфузионной терапии [2, 4, 10, 14, 16, 18, 20].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

#### **Комментарии:**

*Внутривенное введение раствора декстрозы из расчета: новорожденные и дети до 3-х лет 10-12 мг/кг/мин, от 3 до 10 лет 8-10 мг/кг/мин, старше 10 лет 5-8 мг/кг/мин. При снижении глюкозы ниже 2,5 ммоль/л в крови необходимо внутривенное струйное введение 10%-25% декстрозы\*\* из расчета 2-3 мл/кг, далее переходят на внутривенное капельное введение 10% декстрозы\*\* со скоростью 7 - 9 мг/кг/мин до нормализации уровня глюкозы в крови.) Назначение декстрозы\*\* не только восполняет тканевой энергетический дефицит, но и подавляет липолиз и снижает продукцию токсичных дериватов жирных кислот.*

*Неотложную внутривенную терапию следует начинать как можно раньше при более тяжелых состояниях, с высокой температурой, повторяющейся рвотой или тяжелым гастроэнтеритом.*

*Растворы для внутривенных инфузий, содержащие 10% декстрозу\*\* (или более) следует использовать даже при нормальном уровне глюкозы в крови. Пациенты с FAOD полностью зависят от глюкозы для своих энергетических потребностей и ее запас может быстро истощаться. Если у пациента развивается значительная гипергликемия (например, уровень глюкозы в крови больше 250 мг/дл) с глюкозурией и имеются признаки метаболической декомпенсации, то следует рассмотреть возможность начала инфузии инсулина (инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный) \*\*) вместо снижения скорости инфузии , декстрозы\*\*, способствуя анаболическому состоянию. Начальная доза для инфузии инсулина составляет 0,01 МЕ/кг/мин. Уровень инсулина следует титровать, чтобы поддерживать уровень глюкозы в крови между 100 и 150 мг/дл.*

*Следует отметить, что инфузия более концентрированного раствора декстрозы\*\* (15-25%) при более низкой скорости инфузии посредством центрального катетера может потребоваться при недостаточной сердечной функции. Кроме того, следует соблюдать осторожность при прекращении внутривенной инфузии - необходимо медленно снижать скорость, чтобы избежать состояния реактивной гипогликемии.*



- **Рекомендовано** для устранения гипогидратации внутривенное введение сбалансированных электролитных растворов Натрия хлорида 0,9% (физиологического раствора)\*\* , используя следующий расчет в зависимости от массы ребенка: 100 мл/кг/сут (масса <10 кг.); 1000 мл + 50 мл/кг на последующий килограмм после 10 кг (масса 10-20 кг); 1500 мл + 20 мл/кг на последующий килограмм после 20 кг (масса >20 кг) [2, 4, 10, 14, 16, 18, 20]. Однако необходимо иметь в виду, что главным мероприятием в комплексе интенсивной терапии является введение растворов декстрозы и щелочных растворов.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Рекомендовано** с целью устранения энергетического дефицита и снижения уровня аммиака в крови пациентам с метаболическим кризом на фоне ПА внутривенное введение 10-20% раствора декстрозы\*\* из расчета 20 мл/кг с инсулином\*\* (инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный) ) [2, 4, 10, 14, 16, 18, 20].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Рекомендовано** назначение аргинина или цитруллина малата и\или натрия бензоата при уровне аммиака в крови выше 200 мкмоль/л пациентам с ПА при развитии метаболического криза [16, 21, 22, 23].

**Уровень убедительности доказательств С (уровень достоверности рекомендации – 2).**

**Комментарии:** дополнительное назначение 250-300 мг/кг аргинина или 350 мг/кг цитруллина малата стимулирует работу цикла мочевины. Натрия бензоат от 250 мг\кг \в сутки. При повышении уровня аммония в крови выше 200 мкмоль/л назначение бензоата натрия из расчета 250мг/кг/сут (максимально до 500мг/кг/сут, если масса тела превышает 20кг до 5,5г/м<sup>2</sup>/сут) и\или аргинина/цитруллина из расчета 250мг/кг/сут.

- **Рекомендовано** пациентам в метаболическом кризе на фоне ПА в случае тяжелой интоксикации для лучшей элиминации накапливающихся пропионатов использовать метод форсированного диуреза с дополнительным введением жидкости и назначением фуросемида\*\* в дозе 1-3 мг/кг 1-2 раза в сутки (с интервалом не менее 6-8 часов) [2, 4, 10, 14, 16, 18, 20].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарий:** не следует назначать петлевые диуретики при уровне лактата выше 3 ммоль/л (необходимо уточнить, с какой целью и лит. источники).

- **Рекомендовано** пациентам в метаболическом кризе на фоне ПА контролировать содержание лактата (Исследование уровня молочной кислоты в крови), аммиака и глюкозы в крови, кислотно-основного состояния крови (Исследование уровня буферных веществ в крови, Исследование уровня водородных ионов (рН) крови), не позднее 2-х часов от начала проведения инфузионной терапии с целью контроля лечения [2, 4, 10, 14, 16, 20].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** допустимо поддерживать уровень глюкозы выше 3,3 ммоль/л у новорожденных и 5,5 ммоль/л – у детей и взрослых, уровень аммиака не должен превышать 200 мкмоль/л.

**Рекомендуется** продленное внутривенное введение инсулина в дозировке 0,05 ЕД\кг\час при гликемии выше 14 мм\л на фоне проводимой инфузионной терапии с целью поддержания адекватного уровня глюкозы крови.

- **Рекомендована** пациентам в метаболическом кризе на фоне ПА дополнительная медикаментозная коррекция при уровне аммиака в крови выше 200 мкмоль/л с целью выведения избыточного количества данного метаболита [2, 4, 10, 14, 16, 20, 21, 22, 23].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии.** При уровне аммиака в крови выше 200 мкмоль/л для стимуляции его выведения через цикл мочевины показано введение аргинина (250-300 мг/кг) или цитруллина (350 мг/кг). Назначают фолиевую кислоту\*\* 0,1 мг/кг/сут, пиридоксин\*\* 5 мг/сут. Осуществляют обязательный контроль уровня натрия и калия в крови не реже 1 раза в 2 часа.

Согласно международным рекомендациям по лечению гипераммониемии показано внутривенное введение препаратов, связывающих аммиак, однако в настоящее время на территории Российской Федерации данные лекарственные средства не зарегистрированы. Бензоат натрия для перорального введения зарегистрирован, но по другим показаниям. Поэтому все препараты, связывающие аммиак, являются препаратами off-label и требуют оформления врачебной комиссии и согласия родителей/законных представителей и пациента с 15 лет.. Прием данных препаратов при гипераммониемии необходим по жизненным показаниям.

### **3.2. Хирургическое лечение**

- **Рекомендовано** пациентам с ПА при прогрессирующем течении патологического процесса в печени рассмотреть возможность трансплантации печени по жизненным показаниям [4, 10, 16, 18, 24].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *проводится согласно рекомендациям по трансплантации печени*

- **Рекомендовано** пациентам с ПА во время подготовки к хирургическим вмешательствам, проведения анестезиологических пособий и в случаях, когда требуется удлинить период голодания использовать внутривенное введение растворов декстрозы\*\* и электролитов растворы, влияющие на водно-электролитный баланс (калия хлорид + натрия ацетат + натрия хлорид\*\*) с целью предотвращения развития метаболического криза [2, 4, 10, 14, 16, 20].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *инфузионная терапия в случаях, требующих удлинение периода голодания, растворы декстрозы\*\* и растворы, влияющие на водно-электролитный баланс, вводятся из расчета 8-10 мг/кг/мин для детей первого года жизни, 6-7 мг/кг/мин – для детей от года до 10 лет, 5-6 мг/кг/мин – для детей старше 10 лет.*

- **Рекомендована** установка гастростомы или назогастрального зонда пациентам с метаболическим кризом на фоне ПА при наличии рвоты и срыгивания или отказе от приема пищи с целью кормления смесью аминокислот без изолейцина, метионина, треонина и валина [1].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

### **3.3 Иное лечение**

- **Рекомендовано** пациентам с ПА рассмотреть вопрос о необходимости проведения перитонеального диализа или гемодиализа при отсутствии быстрой положительной реакции на интенсивную терапию, сохраняющемся кетоацидозе и гипераммониемии с целью коррекции данных состояний [4, 10, 16, 18, 24].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** перитонеальный диализ или гемодиализ проводятся с целью более эффективного выведения токсичных метаболитов.

#### **4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации**

- **Рекомендовано** пациентам с ПА проведение реабилитационных мероприятий, направленных на социальную адаптацию, поддержание и развитие когнитивных и интеллектуальных функций [1, 10].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Рекомендовано** пациентам с ПА проведение психологической поддержки и обучения родителей правилам организации помощи и диетотерапии в межприступный период и в период угрозы метаболического криза [4, 10, 16, 18].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

#### **5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики**

##### **5.1 Профилактика**

Неонатальный скрининг в Российской Федерации проводится в г.Москва и Приморском крае.

**Рекомендована** консультация врача-генетика семьям после установления диагноза пациентам с ПА с целью разъяснений генетического риска, обсуждения возможностей пренатальной и преимплантационной диагностики [1, 10]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5).**

**Комментарии:** учитывая аутосомно-рецессивный тип наследования ПА, для каждой беременности риск рождения ребенка с ПА составляет 25%. С целью проведения пренатальной и преимплантационной диагностики супружеской паре предварительно необходимо пройти обследование на гетерозиготное носительство мутаций в генах *PSSA* и *PSSB*, обратившись в специализированные диагностические лаборатории и медицинские центры. Пренатальная диагностика проводится молекулярно-генетическими методами, путем исследования ДНК, выделенной из биоптата ворсин хориона и/или клеток амниотической жидкости и/или плодной крови.

• **Рекомендовано** с целью профилактики развития метаболических кризов информирование родителей (или законных представителей) пациента с ПА о характере заболевания, провоцирующих факторах и предвестниках криза, возможных его последствиях. [1, 10].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

• **Рекомендовано** пациентам с ПА проводить профилактическую вакцинацию в соответствии с национальным календарем профилактических прививок, включая вакцинацию против гриппа и ротавирусной инфекции с соблюдением возрастных ограничений иммунобиологических препаратов на фоне строгого выполнения диетических и лечебных назначений с целью формирования эффективного иммунного ответа от инфекций и предотвращения развития метаболических кризов [1, 10].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *вакцинацию целесообразно проводить под контролем специалистов, имеющих опыт работы с пациентами с метаболическими болезнями.*

*В поствакцинальном периоде следует пристально наблюдать за привитыми с повторным измерением температуры тела, что необходимо для незамедлительного назначения жаропонижающей терапии при диагностировании лихорадки  $>38,0^{\circ}\text{C}$ , (парацетамол\*\* или ибупрофен\*\*).*

## **5.2 Диспансерное наблюдение**

• **Рекомендовано** в процессе комплексного лечения пациентов с ПА осуществлять контроль показателей общего (клинического) анализа крови развернутого, общего белка, Исследование уровня альбумина в крови, преальбумин, глюкозы, сывороточного железа, лактата (молочной кислоты), количественного определения уровня аминокислот (глицин, лейцин, изолейцин, валин, треонин) в крови (Комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови, Комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом tandemной масс-спектрометрии), свободного карнитина и пропионилкарнитина. Контролировать параметры кислотно-основного состояния крови (Исследование уровня водородных ионов (pH) крови, Исследование уровня буферных веществ в крови). [1, 10] **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** общий (клинический) анализ крови развернутый контролируется не реже 1 раза в год.

Уровни метионина, треонина, валина, изолейцина в крови в результате лечения должны быть приближены к референсным возрастным значениям (таблица 2). Особенно важно обеспечивать нормальный сывороточный уровень аминокислот с разветвленной углеродной цепью. Так, недостаточное потребление белка и дефицит изолейцина являются причиной развития тяжелого акродерматита и служат основанием для дополнительного введения в рацион питания L-изолейцина в дозе 50-100 мг/сут в зависимости от степени дефицита. Содержание глицина в крови может быть умеренно повышенным.

**Таблица 2** - Референсные значения изолейцина, метионина, треонина и валина в плазме крови детей

Аминокислота	Уровень в плазме крови	
	мкмоль/л	мг/100 мл
Изолейцин	25 – 105	0,3 – 1,4
Метионин	18 – 45	0,3 – 0,7
Треонин	45 – 250	0,5 – 3,0
Валин	65 – 250	0,8 – 2,9

● **Рекомендовано** в процессе комплексного лечения с ПА проводить определение почечной экскреции 3-гидроксипропионовой, метиллимонной кислот (Комплексное определение содержания органических кислот в моче) с целью своевременного предотвращения развития метаболического криза. [1, 10].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** Кратность проведения анализов зависит от состояния пациента.

Количественное определение уровня аминокислот (глицин, лейцин+изолейцин, валин, треонин) в крови (Комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови, Комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом тандемной масс-спектрометрии) – при стабильном состоянии - каждые 3-6 мес.

В период инфекционных заболеваний, метаболического криза определение уровня аминокислот в крови и карнитинов (Комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови, Комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом тандемной масс-спектрометрии)

осуществляют не реже 1 раза в 7-10 дней, КЩС (Исследование уровня водородных ионов (рН) крови, Исследование уровня буферных веществ в крови) - ежедневно до стабилизации показателей.

- **Рекомендовано** определение уровня общего кальция, ионизированного кальция неорганического фосфора в крови, общего магния в сыворотке крови, активность щелочной фосфатазы, Исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови, Исследование уровня паратиреоидного гормона в крови – с целью оценки метаболизма кальция и контроля остеопении [1, 10].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** исследования проводятся ежегодно

- **Рекомендовано** Определение уровня витамина В12 (цианокобаламин) в крови, Исследование уровня фолиевой кислоты, Исследование уровня ферритина в крови с целью оценки нутритивного статуса – ежегодно [1, 10].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Рекомендовано** Определение активности липазы в сыворотке крови, Определение активности панкреатической амилазы в крови – не реже 1 раза в 6 мес с целью контроля функции поджелудочной железы и своевременного выявления панкреатита [1, 10].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Рекомендовано** пациентам с ПА исследование уровня креатинина в крови, Исследование уровня мочевины в крови, Исследование уровня мочевой кислоты в крови, Исследование уровня цистатина С в крови, Исследование уровня кальция в моче, Исследование уровня фосфора в моче, Определение белка в моче, Определение альбумина в моче, Определение количества белка в суточной моче с целью оценки почечной функции – не реже 1 раза в год, начиная с 6-летнего возраста или ранее – при нарушении функции почек. Исследование функции нефронов по клиренсу креатинина (проба Реберга) – при отклонениях от нормы вышеуказанных параметров [1, 10].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** клиренс креатинина (скорость клубочковой фильтрации) следует рассчитывать по формуле (расчетная по формуле Шварца, при повышенной массе тела – по формуле Кокрофта-Голда) – (услуги отсутствуют в Номенклатуре медицинских услуг)

- **Рекомендовано** для оценки эффективности длительного лечения использовать референсные показатели содержания патогенетически значимых аминокислот в крови и патологических метаболитов в моче [2, 4, 10, 14, 16, 18, 20].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)**

- **Рекомендовано** осуществлять контроль нутритивного статуса с коррекцией питания в зависимости от состояния пациента и его толерантности к белку [2, 4, 10, 14, 16, 18, 20].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *контроль фактического питания (химического состава рациона) для предупреждения развития дефицитных состояний проводят у детей в реанимационном периоде – ежедневно, у детей первого года жизни - не реже 1 раза в 7-10 дней, у пациентов старше 1 года – 1 раз в 1-3 месяца.*

- **Рекомендовано** своевременно корректировать дисфункцию желудочно-кишечного тракта у пациента с ПА, сопровождающуюся рвотой, запором с целью предотвращения развития метаболического криза [1, 10].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *дети с ПА часто попадают в отделение патологии детей раннего возраста, инфекционное отделение или реанимацию в состоянии метаболического криза, развившегося на фоне метаболического ацидоза и гипогликемии.*

*Продолжительность госпитализации зависит от скорости верификации диагноза, коррекции метаболических нарушений путем проведения интенсивной терапии и начала патогенетической диетотерапии, а также от сроков появления положительной динамики со стороны центральной нервной системы и других органов, скорости восстановления показателей глюкозы крови и кислотно-щелочного состояния, ответ на лечение отмечается в течение 5-7 дней. Пребывание в стационаре в среднем составляет 21 день.*

- **Рекомендовано** проведение электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ) всем пациентам с ПА ежегодно, при необходимости чаще для диагностики кардиомиопатии и нарушений ритма сердца и проведения лечения согласно соответствующим клиническим рекомендациям [4, 9, 10],



**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *при необходимости, при наличии показаний для исследования - Холтеровского мониторирования сердечного ритма, и/или суточного мониторирования артериального давления (согласно соответствующим клиническим рекомендациям по нарушениям ритма сердца и/или артериальной гипертензии)*

- **Рекомендовано** пациентам с ПА проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и почек (Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), Ультразвуковое исследование почек) по показаниям, в том числе при болях в животе, в связи с возможностью развития панкреатитов и поражения почек [4, 9, 10, 12, 13]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *кратность проведения определяется индивидуально*

**Рекомендовано** пациентам с ПА осмотр врача-офтальмолога при наличии подозрений на поражение органа зрения, в том числе, возможного развития атрофии зрительного нерва ежегодно после 6 лет [4, 9, 10].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Рекомендовано** наблюдение пациента с ПА после выписки из стационара в амбулаторно-поликлинических условиях врачом-педиатром/врачом-терапевтом/врачом общей практики (семейным врачом), врачом-неврологом, врачом-диетологом, с целью своевременной коррекции терапии при необходимости [1, 10].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)**

- **Рекомендуется** консультация врача-генетика детям с ПА с целью назначения и коррекции диетотерапии, осуществления контроля за её соблюдением; семьям, имеющим родственников с ПА, для планирования деторождения [6, 9, 10, 14].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *интервалы между визитами должны определяться индивидуально с учетом возраста, тяжести заболевания, стабильности обмена веществ и соблюдения диетотерапии.*

**Рекомендован** мультидисциплинарный подход к наблюдению и лечению пациентов с ПА специалистами разных профилей (врачом-педиатром, врачом-терапевтом, семейным врачом, врачом-генетиком, врачом-неврологом, врачом-диетологом, врачом-травматологом-ортопедом, врачом-эндокринологом/врачом-детским эндокринологом, врачом-кардиологом/врачом-детским кардиологом, врачом-офтальмологом, врачом-сурдологом-оториноларингологом, врачом-стоматологом/врачом-детским стоматологом, врачом-гастроэнтерологом, врачом-аллергологом-иммунологом, врачом-гематологом/врачом-детским гематологом, врачом-психиатром, врачом-реабилитологом, медицинским психологом, логопедом-дефектологом и другими) с целью обеспечения комплексной терапии и своевременной её коррекции при необходимости [1, 10].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** *пациенты с симптоматической эпилепсией нуждаются в наблюдении врача-невролога с опытом работы с пациентами с эпилепсией, а также врача-кардиолога (врача-детского кардиолога), врача-гастроэнтеролога, врача-офтальмолога в связи с высоким риском развития кардиомиопатии, нарушений ритма сердца, острого панкреатита, атрофии зрительных нервов. Необходим контроль ЭЭГ, ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, УЗИ внутренних органов (1-2 раза в год по показаниям).*

*Ежегодно пациенты должны проходить углубленную диспансеризацию, где также осуществляются необходимые реабилитационные мероприятия (Приложении А3.5).*

*Родители должны быть обучены правилам организации терапии в межприступный период и в период угрозы метаболического криза. У ребенка при себе всегда должна находиться памятка с указанием неотложных мероприятий в период начинающегося метаболического криза*

### **6. Организация оказания медицинской помощи**

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

1. проведение диагностики и лечения, требующие продолжительного (дневное или круглосуточное пребывание) медицинского наблюдения и мониторинга клинико-лабораторных показателей;

2. необходимость проведения различных видов экспертиз или обследования в медицинской организации при невозможности проведения их в амбулаторных условиях (в том числе оформление заключения федерального консилиума/врачебной комиссии).

Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию:

1. острые угрожающие для жизни и развития осложнений состояния, требующие неотложного лечения, в том числе интенсивной терапии, а также круглосуточного медицинского наблюдения и проведения специальных видов обследования и лечения.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1. отсутствие угрозы для жизни пациента и угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения при завершение диагностических мероприятий.
2. стабилизация состояния и основных клинико-лабораторных показателей патологического процесса, отсутствие необходимости в продолжительном медицинском наблюдении (дневное или круглосуточное пребывание);
3. выполнен план обследования и лечения пациента, даны рекомендации по дальнейшему наблюдению и лечению.
4. необходимость перевода пациента в другое медицинское учреждение или учреждение социального обеспечения.

## **6.2 Принципы организации медицинской помощи пациентам с ПА**

*Постановка диагноза ПА ставит много вопросов перед родственниками пациента и перед специалистами, работающими с такими пациентами. Многочисленные проблемы, возникающие при обнаружении и развитии заболевания, требуют грамотной организации процесса оказания медицинской помощи при участии мультидисциплинарной команды специалистов и соблюдения основных принципов и подходов к ее оказанию.*

*Данные принципы должны соблюдаться на любом этапе оказания медицинской помощи, как в момент постановки диагноза, так и на любом этапе наблюдения пациента.*

- 1) Пациент и его представители должны получать полную информацию о заболевании, его течении, патогенезе, прогнозах, осложнениях и методах возможной терапии.
- 2) Диагноз ПА подразумевает возможность оказания первичной, специализированной и паллиативной помощи на всех этапах заболевания.

- 3) При постановке диагноза ПА, семья должна быть направлена к специалисту, имеющему опыт работы с пациентами с ПА, обладающего современной информацией о течении заболевания и возможности участия в клинических испытаниях (новых лекарственных препаратов и/или технических устройств). Также важным является информирование семей о существующих общественных организациях, работающих с этой группой пациентов.
- 4) К наблюдению за пациентом с ПА должна быть привлечена мультидисциплинарная команда специалистов в составе: врача-педиатра, врача-терапевта, семейного врача, врача-генетика, врача-невролога, врача-диетолога, врача-травматолога-ортопеда, врача-эндокринолога/врача-детского эндокринолога, врача-кардиолога/врача-детского кардиолога, врача-офтальмолога, врача-сурдолога-оториноларинголога, врача-стоматолога/врача-детского стоматолога, врача-гастроэнтеролога, врача-аллерголога-иммунолога, врача-гематолога/врача-детского гематолога, врача-психиатра, врача-реабилитолога, медицинского психолога, логопеда-дефектолога и других. Другие специалисты должны привлекаться по мере возникновения специфических проблем.

**Комментарии:** *В круг обязанностей врача-генетика входит обследование и постановка диагноза, информирование семьи о заболевании, составление плана многопрофильного наблюдения, наблюдение за пациентом, оценка динамики и степень прогрессирования заболевания при регулярных осмотрах, назначение поддерживающей терапии.*

## **7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)**

Без патогенетического лечения в период метаболического криза подавляющее большинство детей погибает. При своевременной коррекции и профилактике метаболических кризов, соблюдении и строгом контроле патогенетической диетотерапии и симптоматического лечения прогноз для жизни благоприятный.

Прогноз состояния и уровня психического развития пациента зависит от тяжести заболевания, наличия инсультоподобных состояний, вовлечения в патологический процесс внутренних органов (почки, сердце, поджелудочная железа), а также сроков начала специализированной терапии и качества лечения, способного предупредить приступы метаболической декомпенсации.

## Критерии качества оказания медицинской помощи детям с пропионовой ацидурией

**Таблица 1** - Организационно-технические условия оказания медицинской помощи.

<b>Вид медицинской помощи</b>	специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь
<b>Возрастная группа</b>	дети
<b>Условия оказания медицинской помощи</b>	стационарно, в дневном стационаре
<b>Форма оказания медицинской помощи</b>	плановая

**Таблица 2** - Критерии качества оценки медицинской помощи

<b>№</b>	<b>Критерии качества</b>	<b>Оценка выполнения</b>
1	Выполнено определение уровня аминокислот и органических кислот в сыворотке крови (пропионилкарнитина (C3), свободного карнитина (C0) (Исследование уровня свободного L-карнитина методом tandemной масс-спектрометрии в крови), глицина в крови; количественного определения 3-гидроксипропионовой, метиллимонной, 3-гидрокси-п-валериановой кислот в моче (Комплекс исследований для диагностики органических ацидурий)) и патологических метаболитов в моче (Комплексное определение содержания органических кислот в моче, Комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови, Комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом tandemной масс-спектрометрии) при установлении диагноза и далее не реже 1 раз в год	да/нет
	Молекулярно-генетический анализ	да/нет
	Консультация врача- генетика	да/нет
	Консультация врача-гастроэнтеролога	да/нет
2	Назначена диетотерапия при установленном диагнозе ПА, далее контроль не реже 1 раза в год	да/нет
3	Назначено лечение #левокарнитином при наличии	да/нет

	медицинских показаний и отсутствии противопоказаний	
	Назначен метронидазол**	да/нет
4		
6	Выполнены мероприятия по коррекции диетотерапии и проведению интенсивной терапии при метаболическом кризе	да/нет

## Список литературы

1. Baumgartner, M.R., Hörster, F., Dionisi-Vici, C. *et al.* Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis* **9**, 130 (2014).
2. Chapman K.A., Gramer G., Viall S. *et al.* Incidence of maple syrup urine disease, propionic acidemia, and methylmalonic aciduria from newborn screening data *Mol. Genet. Metab. Rep.*, **15** (2018), pp. 106-109
3. Saudubray J.M., Baumgartner M.R., Walter J. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment* (6th ed.), Springer, Berlin, Germany (2016) 658p
4. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Бушуева Т.В., Маслова О.И., Кузенкова Л.М., Журкова Н.В., Звонкова Н.Г. и др. Диетотерапия при наследственных болезнях аминокислотного обмена Методическое письмо. Москва. 2013. 97 с.
5. Grünert S.C., Müllerleile S., de Silva L. *et al.* Propionic acidemia: neonatal versus selective metabolic screening. *J Inherit Metab Dis* 2012, **35**:41–49.
6. Grünert S.C., Müllerleile S., De Silva L. *et al.* Propionic acidemia: clinical course and outcome in 55 pediatric and adolescent patients. *Orphanet J Rare Dis* 2013, **8**:6.
7. С.В. Михайлова, Е.Ю. Захарова, А.С. Петрухин: Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. Москва, издательство «Литтерра» 2019, 34-36 с.
8. Shchelochkov OA, Carrillo N, Venditti C. Propionic Acidemia. 2012 May 17 [updated 2016 Oct 6]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. PMID: 22593918.
9. Chapman K.A., Gropman A., MacLeod E. *et al.* Acute management of propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2012, **105**:16–25.
10. Matthias R.Baumgartner, Hörster F., Carlo Dionisi-Vici *et al.* Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic academia Baumgartner *et al.* *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, **9**:130.

11. Çaltık Yılmaz A, Kiliç M, Büyükkaragöz B. et al. Urolithiasis in an infant with propionic acidemia: answer. *Pediatr Nephrol*. 2015 Jan;30(1):77-8
12. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
13. Haijes HA, Jans JJM, Tas SY. Et al. Pathophysiology of propionic and methylmalonic acidemias. Part 1: Complications. *J Inherit Metab Dis*. 2019 Sep;42(5):730-744
14. Dweikat IM, Naser EN, Abu Libdeh AI OJN, et al. Propionic acidemia mimicking diabetic ketoacidosis. *Brain Dev* 2011, 33:428–431.
15. Haberlandt E, Canestrini C, Brunner-Krainz M, Moslinger D, Mussner K, Plecko B, Scholl-Burgi S, Sperl W, Rostasy K, Karall D: Epilepsy in patients with propionic acidemia. *Neuropediatrics* 2009, 40:120–125.
16. Picca S, Bartuli A, Dionisi-Vici C: Medical management and dialysis therapy for the infant with an inborn error of metabolism. *Semin Nephrol* 2008, 28:477–480. Chapman KA, Summar ML: Propionic acidemia consensus conference summary. *Mol Genet Metab* 2012, 105:3–4.
17. Jurecki E., Ueda K., Frazier D. et al. Nutrition management guideline for propionic acidemia: An evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab*. 2019 Apr;126(4):341-354
18. Carrillo-Carrasco N, Venditti C: Propionic Acidemia. University of Washington: Seattle; 2012.
19. МР 2.3.1.2432-08 "Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации" (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.).
20. Sass JO, Hofmann M, Skladal D, Mayatepek E, Schwahn B, Sperl W: Propionic acidemia revisited: a workshop report. *Clin Pediatr (Phila)* 2004, 43:837–843.
21. Kiykim E, Oguz O, Duman C, Zubarioglu T, Cansever MS, Zeybek ACA. Long-term N-carbamylglutamate treatment of hyperammonemia in patients with classic organic acidemias. *Mol Genet Metab Rep*. 2021 Jan 30;26:100715.



22. Orphanet Journal of Rare Diseases <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-014-0130-8/tables/7>
23. UCD GUIDELINE – 1st REVISION 2018 – AWMF  
[https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/027-006l\\_S3\\_Diagnostik-Therapie-Harnstoffzyklusstoerungen\\_2018-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-006l_S3_Diagnostik-Therapie-Harnstoffzyklusstoerungen_2018-06.pdf)
24. Arbeiter AK, Kranz B, Wingen AM. et al. Continuous venovenous haemodialysis (CVVHD) and continuous peritoneal dialysis (CPD) in the acute management of 21 children with inborn errors of metabolism. Nephrol Dial Transplant 2010, 25:1257–1265.

## **Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций**

**Багаева Мадлена Энверовна**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии Клиники ФГБУН "ФИЦ питания и биотехнологии"

**Байдакова Галина Викторовна**- к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории наследственных болезней обмена ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова", член Российского общества медицинских генетиков.

**Баранов Александр Александрович**- академик РАН, профессор, д.м.н., Почетный Председатель Исполкома Союза педиатров России. Награды: Орден Трудового Красного Знамени, Орден Почета, Орден «За заслуги перед Отечеством» IV степени, Орден «За заслуги перед Отечеством» III степени.

**Боровик Татьяна Эдуардовна** - д.м.н., профессор, заведующая лабораторией питания здорового и больного ребенка ФГАУ «Национальный медицинский центр здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков.

**Бушуева Татьяна Владимировна**- к.м.н., ФГАУ "Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России МЗ РФ, член Ассоциации медицинских генетиков..

**Вашакмадзе Нато Джумберовна**- д.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии ПФ ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова, Институт педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, член Союза педиатров России.

**Вишнёва Елена Александровна**, д.м.н., заместитель руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Минобрнауки по научной работе, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России

**Глоба Оксана Валерьевна** - к.м.н., врач-невролог ФГАУ " Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков.

**Дегтярева Анна Владимировна**, д.м.н., профессор, врач высшей категории, заведующая отделом педиатрии, ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. Ак. В.И. Кулакова»

**Журкова Наталия Вячеславовна.**, к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, член Союза педиатров России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)

**Захарова Екатерина Юрьевна** -д.м.н., заведующая лабораторией наследственных болезней обмена ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова", член Российского общества медицинских генетиков, член европейского общества по изучению наследственных болезней обмена веществ (SSIEM).

**Кретов Владими Владимирович** – врач- реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России.

**Кузенкова Людмила Михайловна** - д.м.н., заведующая отделением психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков.

**Куцев Сергей Иванович** - чл.-корр РАН, д.м.н., директор ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова ", Президент Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).

**Лаврова Алла Евгеньевна**, д.м.н., главный научный сотрудник, врач высшей квалификационной категории по специальности “Педиатрия”, заведующая 2-м педиатрическим отделением, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ

**Михайлова Светлана Витальевна** -д.м.н., заведующая отделением ФГБУ «Российская Детская Клиническая Больница» МЗ РФ.

**Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна**- академик РАН, профессор, д.м.н., Председатель Исполкома Союза педиатров России.

**Николаева Е.А.** – д.м.н., руководитель отдела клинической генетики ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е.Вельтищева»

ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И.Пирогова, член Российского общества медицинских генетиков, член Ассоциации медицинских генетиков

**Печатникова Наталья Леонидовна**, врач-невролог, заведующий отделением, Морозовская ДГКБ ДЗМ

**Погосян Нелли Сергеевна** – представитель Всероссийского общества орфанных заболеваний

**Пушков Александр Алексеевич** – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков.

**Репина Светлана Афанасьевна** – научный сотрудник, ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова "

**Савостьянов Кирилл Викторович** – д.б.н., начальник Центра фундаментальных исследований в педиатрии ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков.

**Строкова Татьяна Викторовна**, д.м.н., профессор РАН, заведующая отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии Клиники ФГБУН "ФИЦ питания и биотехнологии"

**Тепяев Рустэм Фаридович** –д.м.н. заведующий реанимацией и интенсивной терапии ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

## **Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**

Настоящие рекомендации предназначены для применения медицинскими организациями и учреждениями федеральных, территориальных и муниципальных органов управления здравоохранением, систем обязательного и добровольного медицинского страхования, другими медицинскими организациями различных организационно-правовых форм деятельности, направленной на оказание медицинской помощи.

Настоящие рекомендации устанавливают виды, объем и индикаторы качества медицинской помощи пациентам при пропаноновой ацидемии

Клинические рекомендации созданы на основании обзора литературы 1990-2020 гг. Medline (Pubmed version), Embase (Dialog version) и Cochrane Library databases, Orphanet и OMIM, а также Международных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и ведению больных с метаболическими болезнями.

Были использованы интернет-данные, представленные на международных и национальных сайтах обществ редких болезней и общественных организаций. Глубина поиска составляла 5 лет.

Оценка уровня убедительности рекомендаций и уровня достоверности доказательств применения медицинских технологий проводилась в соответствии с унифицированной шкалой, приведенной в таблицах 1-3.

### **Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

- Врачи-педиатры,
- врачи общей практики (семейные врачи);
- врачи-терапевты
- врачи-генетики;
- врачи-диетологи;
- врачи-гастроэнтерологи;
- врачи-аллергологи-иммунологи;
- врачи-травматологи-ортопеды
- врачи-эндокринологи/врачи-детские эндокринологи;
- врачи-неврологи;

- врачи-психиатры
- врачи-кардиологи/детские кардиологи
- врачи-стоматологи/врачи-детские стоматологи
- врачи-анестезиологи-реаниматологи;
- врачи-неонатологи;
- врачи-нефрологи
- врачи- урологи/врачи-детские урологи-андрологи
- врачи лабораторной генетики;
- медицинские психологи;
- дефектологи;
- студенты медицинских ВУЗов;
- обучающиеся в ординатуре;
- обучающиеся в аспирантуре.

Таблица 1.Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2.Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

### **Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата**

1. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 185 от 22.03.2006 года «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания»,
2. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями" от 15 ноября 2012 г. N 917н
4. Постановление Правительства Российской Федерации от 9 апреля 2015 года №333 «Об утверждении Правил формирования перечня специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов»
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 января 2019 г. N 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения»
6. Распоряжение Правительства РФ от 31 декабря 2018 г. № 3053-р «Об утверждении перечней медицинских изделий, имплантируемых в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и отпускаемых по рецептам на медицинские изделия при предоставлении набора социальных услуг»
7. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10);
8. Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012г. № 1183н «Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников».



9. Приказ МЗ РФ от 23 июля 2010 г. № 541н. Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения.

10. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций».

11. Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации».

12. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".

13. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 27 августа 2019 г. n 585н "О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы";

14. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» от 9 августа 2005 г. № 494

15. Информационное письмо Минздрава России по возможности закупки лекарственного препарата по торговому наименованию (<https://www.rosminzdrav.ru/news/2019/12/18/13043-minzdrav-podgotovil-informatsionnoe-pismo-po-vozmozhnosti-zakupki-lekarstvennogo-preparata-po-torgovomu-naimenovaniyu>);

16. Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2020 год, Распоряжение Правительства Российской Федерации от 11 декабря 2019 года № 2984-р

**Информация о лекарственных средствах:** <https://grls.rosminzdrav.ru/>

**Основные нормативно-правовые акты, регулирующие оказание**

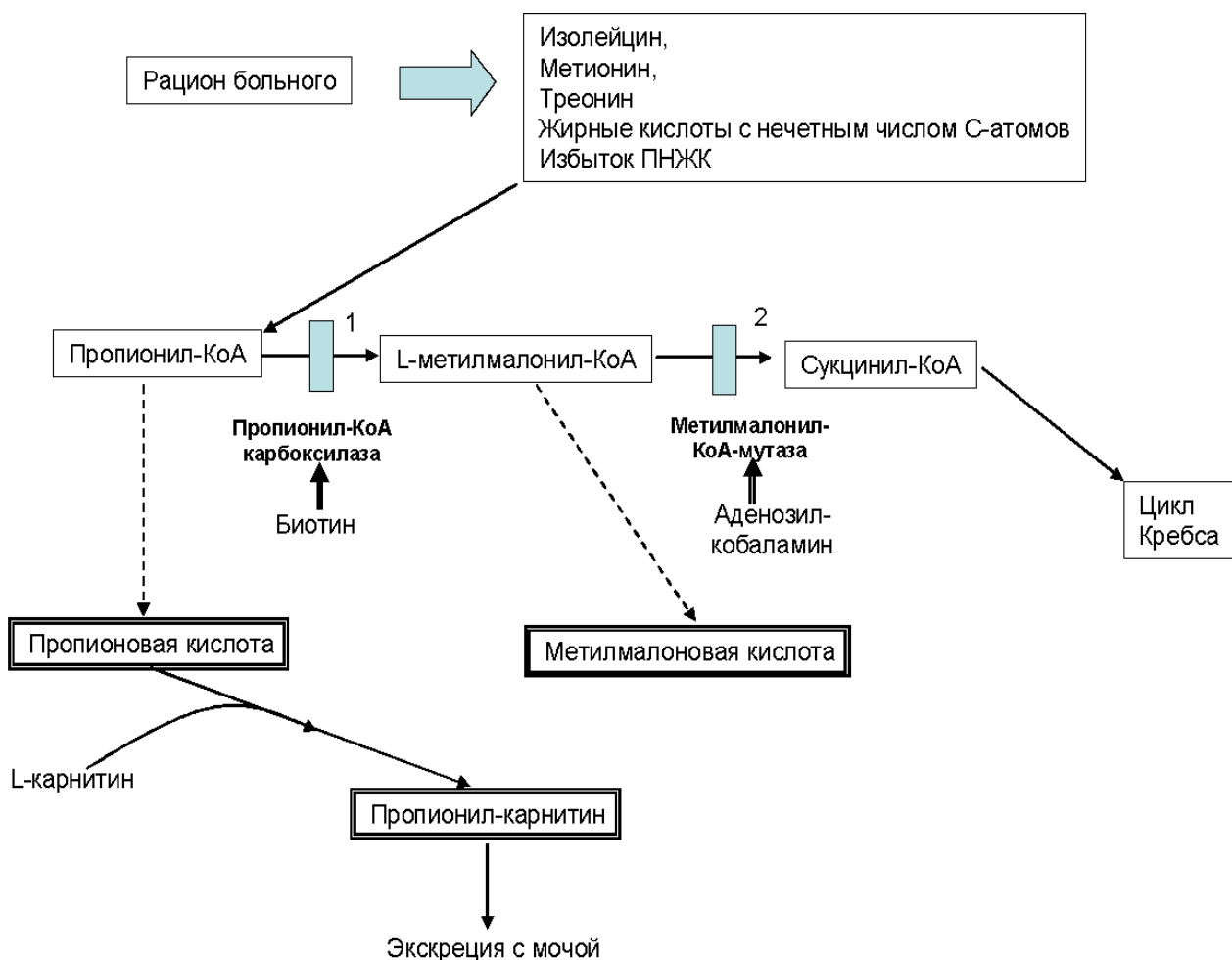
#### **паллиативной медицинской помощи**

1. Федеральный закон "О внесении изменений в Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи" от 06.03.2019 № 18-ФЗ.
2. Приказ Минздрава России № 345н, Минтруда России от 31.05.2019 № 372н «Об утверждении положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья».
3. Приказ Минздрава России № 348н от 31 мая 2019 года «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания органов и систем организма человека, предоставляемых для использования на дому».
4. Приказ Минздрава России № 505н от 10 июля 2019 года «Об утверждении Порядка передачи от медицинской организации пациенту (его законному представителю) медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, для использования на дому при оказании паллиативной медицинской помощи».
5. Приказ МЗ РФ № 831 от 3 октября 2019 года «Об утверждении ведомственной целевой программы «Развитие системы оказания паллиативной медицинской помощи».

#### **Примеры диагнозов**

- Пропионовая ацидурия
- Пропионовая ацидемия
- Нарушения обмена аминокислот с разветвленной цепью (пропионовая ацидемия)

#### **Приложение А3.1. Схема метаболических процессов при пропионовой ацидемии**



Метаболические блоки выделены голубым цветом (1-пропионовая, 2-метилмалоновая ацидемия), патологические метаболиты выделены двойной рамкой.

## Приложение А3.2. Нормы физиологической потребности в основных пищевых веществах и энергии для здоровых детей

**Таблица 1** - Среднесуточные нормы потребностей в основных пищевых веществах и энергии для детей первого года жизни (на кг массы тела)

Возраст (мес.)	Энергия ккал/ кг	Белок г/кг	Жиры г/кг	Углеводы г/кг
0-3	115	2,2	6,5	13
4-6	115	2,6	6,0	13
7-12	110	2,9	5,5	13

**Таблица 2** - Нормы физиологической потребности в основных пищевых веществах и энергии для здоровых детей старше года\*

Возраст	Энергия ккал	Белок, г/сутки	Жиры, г/сутки	Углеводы, г/сутки
от 1 года до 2 лет	1200	36	40	174
от 2 лет до 3 лет	1400	42	47	203
от 3 до 7 лет	1800	54	60	261
от 7 до 11 лет	2100	63	70	305
от 11 до 14 лет мальчики	2500	75	83	363
от 11 до 14 лет девочки	2300	69	77	334
от 14 до 18 лет юноши	2900	87	97	421
от 14 до 18 лет девушки	2500	76	83	363

\* - для детей с пропионовой ацидурией старше года потребление белка по сравнению с указанными в таблице уменьшается на 10-25% в зависимости от формы заболевания, тяжести состояния и нутритивного статуса ребенка.

### Приложение А3.3. Потребность в метионине, треонине, валине, изолейцине у пациентов с пропионовой ацидезией в зависимости от возраста

**Таблица 1** - Ориентировочная потребность в метионине, треонине, валине, изолейцине у больных пропионовой ацидурией в зависимости от возраста

Возраст больных	Суточная потребность в аминокислотах			
	Изолейцин	Метионин	Треонин	Валин
дети грудного возраста	мг/кг массы тела			
0 - 3 мес	75-120	30-50	75-135	75-105
3 - 6 мес	65-100	20-45	60-100	65-90
6 - 9 мес	50-90	10-40	40-75	35-75
9 - 12 мес	40-80	10-30	20-40	30-60
дети старше 1 года	мг/день			
1 – 4 года	485-735	180-390	415-600	550-830
4 – 7 лет	630-960	255-510	540-780	720-1080
7 – 11 лет	715-1090	290-580	610-885	815-1225

**Таблица 2** - Специализированные продукты на основе аминокислот без метионина, треонина, валина, изолейцина (в 100 г сухой смеси)

Наименование продукта	Белок (экв.) г	Жир, г	Углеводы, г	Энергетическая	Возраст применения
-----------------------	----------------	--------	-------------	----------------	--------------------

				ценность, ккал	
ХМТВИ Anamix infant Специализированный продукт детского диетического лечебного питания для детей первого года жизни от 0 до 12 месяцев в качестве основного питания и в качестве дополнительного питания для детей до 3 лет "ММА/РА Анамикс Инфант"*****	13,1	23	49,8	469	0 до 1 года
ХМТВИ Maxamaid Специализированный продукт детского диетического лечебного питания детей с 1 года до 8 лет с метилмалоновой ацидезией или пропионовой ацидезией "ХМТВИ Максамейд" ("ХМТВИ Maxamaid")*****	25	<0,5	51	309	старше 1 года
ХМТВИ Maxatum Специализированный продукт детского диетического лечебного питания для детей старше 8 лет с редкой наследственной энзимопатией, метилмалоновой ацидезией или пропионовой ацидезией, "ХМТВИ Максамум" ("ХМТВИ Maxatum")*****	39	<0,5	34	297	старше 1 года
«Нутриген 14 -tre,- met, -val,- ile» Специализированный продукт сухой для диетического лечебного питания детей первого	14	23	50,5	471	от 0 до 1 года

года жизни, больных метилмалоновой и пропионовой ацидемией, "Нутриген 14 -ile, -met, -thr, -val"*****					
«Нутриген 20 -tre,- met, –val,- ile» Специализированный продукт сухой для диетического лечебного питания детей старше одного года, больных метилмалоновой и пропионовой ацидемией, "Нутриген 20 -ile, -met, -thr, -val"*****	20	18	50,4	444	старше 1 года
«Нутриген 40 -tre,- met, –val,- ile» Специализированный продукт сухой для диетического лечебного питания детей старше одного года, больных метилмалоновой и пропионовой ацидемией, "Нутриген 40 -ile, -met, -thr, -val"*****	40	13	31,6	403	старше 1 года
«Нутриген 70 -tre,- met, –val,- ile» Специализированный продукт сухой для диетического лечебного питания детей старше одного года, больных метилмалоновой и пропионовой ацидемией, "Нутриген 70 -ile, -met, -thr, -val"*****	70	0	4,5	298	старше 1 года
Milupa OU 2-prima Специализированный продукт диетического лечебного питания для	60	0	5,3	261	от 1 до 8 лет

детей старше 1 года, страдающих органической ацидемией - метилмалоновой или пропионовой ацидемией, "Milupa OS 2 Prima"****					
Milupa OU 2-secunda Специализированный продукт диетического лечебного питания для детей старше 8 лет и подростков, страдающих органической ацидемией - метилмалоновой или пропионовой ацидемией, "Milupa OS 2 Secunda"****	70	0	1,6	286	от 9 до 14 лет
Milupa OU 3-advanta Специализированный продукт диетического лечебного питания для детей старше 15 лет и взрослых, страдающих органической ацидемией - метилмалоновой или пропионовой ацидемией, "Milupa OS 3 Advanta"****	70	0	1,8	287	старше 15 лет

#### Приложение А3.4. Примеры расчетов питания для пациентов при инициации диетотерапии.

1) Пример расчета питания для ребенка 1 месяца \*.

Масса тела 4 кг. Получает грудное молоко ( или детскую молочную смесь) + смесь аминокислот без метионина, треонина, валина и изолейцина.

1. Общее количество белка в сутки – 2,5г/кг массы тела, всего в сутки 10 г белка
2. Допустимое минимальное количество метионина -30 мг/кг массы тела, всего 120 мг в сутки. Примерное количество метионина в 1 г белка грудного молока около

25-30 мг ( берем 30 мг), количество белка за счет грудного молока/молочной смеси - 4 г.

3. Количество грудного молока/молочной смеси ( 100 мл содержит 1.2 г белка) примерно 330 мл в сутки

4. Белок специализированной смеси -6 г

5. Количество специализированной смеси Нутриген 14\*\* в 100 г сухой смеси 14 г белкового эквивалента) – 42,9г ( можно округлить до 49 г)

6. Количество грудного молока/ молочной смеси и суточное количество специализированной смеси делим на 7 приемов ( при необходимости на 8). При 7ми разовом кормлении за одно кормление ребенок должен получить 46 ( можно округлить до 50 мл) грудного молока/молочной смеси + 7 г специализированной смеси + 50 мл воды ( на 4,5 специализированной смеси – 30 мл воды).

Объем суточного кормления 700 мл ( по 100 мл 7 раз)

- \*Расчет является ориентировочным, после назначения лечебного питания требуется контроль ТМС, важно следить, чтобы патогенетически содержание значимых аминокислот находилось в референсных пределах.
- \*\* если используется смесь АНамикс ММА/ПА , учитывать, что 100 г сухой смеси содержит 13,1 г белка, соответственно количество смеси в сутки будет равняться 54,5-55 г.

2) Пример расчета питания ребенку 3-х лет, масса тела 15 кг.

Расчет проводится в соответствии с приведенными выше принципами, однако, можно использовать более упрощенный вариант для вычисления количества общего белка: не менее 50 % суточного потребления белка – за счет специализированной смеси, остальные 50% - за счет натуральных и специальных низкобелковых продуктов.

### **Приложение А3.5. Примерный суточный набор продуктов, его химический состав и энергетическая ценность для детей дошкольного возраста с пропионовой ацидемией**

Продукты	Количество, г (мл)	Химический состав, г			Энергетическая ценность, ккал
		белки	жиры	углеводы	
Хлеб низкобелковый	140	1,06	3,5	84,2	378
Хлебобулочные изделия	30	0,23	2,7	19,4	105
Сухая смесь низкобелковая	54	0,87	1,8	50	79,3
Вермишель низкобелковая	13,7	0,12	0,08	11,2	47,9
Крупа низкобелковая	25	0,2	0,5	21,6	90



Сухой безбелковый напиток	24		5,0	17,2	114
Масло сливочное	20	0,1	16,5	0,16	149
Масло топленое	10	0,03	9,8	0,06	88,7
Масло растительное	15	-	14,9	-	134,8
Сахар	30	-	-	29,9	113,7
Варенье	20	-	-	14,0	56
Картофель	100/70	1,4	0,28	11,4	56
Капуста свежая	55/44	0,79	0,05	2,1	11,9
Морковь	95/76	0,98	0,07	4,8	25,8
Свекла	60/48	0,72	0,05	4,32	20,2
Кабачки	25/19	0,12	0,06	1,0	4,75
Огурцы	5/4	0,03	-	0,11	0,65
Салат	10/9	0,12	-	0,18	1,4
Помидоры	15/13	1,3	0,03	0,49	3,0
Томат-паста	8/7	0,35	-	1,33	7
Лук репчатый	5/4	0,05	-	0,32	1,45
Клюква	10	0,05	-	0,38	2,6
Соки	100	0,5	-	11,7	47
Фрукты свежие	200/170	0,9	0,5	16,6	78,17
Фрукты сухие	10	0,3	-	5,05	22,7
За счет натуральных продуктов		9,5	70	258	1700

**Приложение А3.6. Метаболический контроль, мониторинг диетического  
лечения, нутритивного статуса и возможных отдаленных осложнений  
заболевания\***

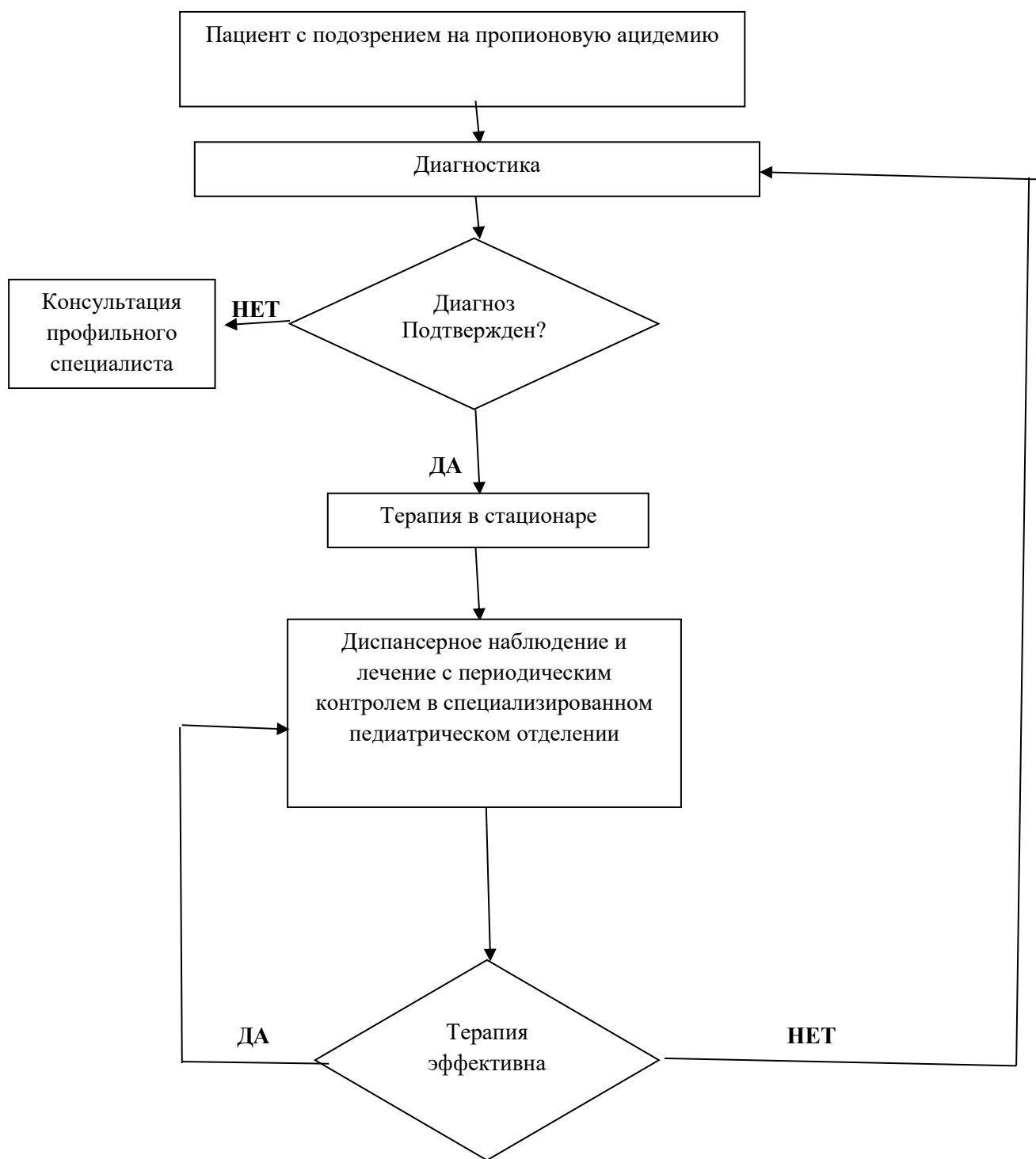
Исследование	Частота
Аммиак, газы крови, лактат	В каждый визит
Аминокислоты плазмы крови (после 3-4ч голодания)	1 раз в 3-6 мес
Органические кислоты в моче	1 раз в 3-6 мес
Свободный карнитин (ТМС)	1 раз в 6-12 мес
Контроль диеты (пищевой дневник)	В каждый визит
Антропометрия	В каждый визит
Клинический осмотр	В каждый визит
Альбумин, преальбумин крови	1 раз в 6 месяцев

Состояние костной ткани (кальций, фосфор, ЩФ, магний, паратгормон, 25-ОН витамин D в плазме крови)	1 раз в год, при поражении почек чаще
Цинк, селен, ферритин, фолиевая кислота, вит B <sub>12</sub>	1 раз в год
Осмотр невропатолога	Каждый визит
Определение гломерулярной и тубулярной функции почек (креатинин, мочевины, электролиты, цистатин С, мочевиная кислота, электролиты и белок мочи)	1 раз в 6-12 месяцев, начиная с 6 лет, или раньше при наличии признаков поражения почек
Панкреатическая амилаза, липаза	1 раз в 6 мес
Кардиологическое обследование (ЭКГ, ЭХО-КГ)	В момент диагностики заболевания, далее 1 раз в год после 6 лет
Когнитивные функции (IQ)	Для определенного возраста
Офтальмологическое обследование	1 раз в год после 6 лет
ЭЭГ, МРТ, сурдологические тесты	По показаниям
Стоматологическая помощь	Не реже 1 раза в год

\*- адаптировано из Matthias R Baumgartner et al. 2014.



## Приложение Б. Алгоритмы действий врача



## Приложение В. Информация для пациента

Пропионовая ацидурия (ацидемия) – наследственное нарушение обмена аминокислот: метионина, треонина, валина, изолейцина.

Дети с подозрением на ПА требуют тщательного обследования и наблюдения. Семьи, в которых есть больные с установленным диагнозом ПА, должны пройти медико-генетическое консультирование, так как риск повторного рождения больного ребенка в семье составляет 25%.

Наиболее опасными для жизни состояниями, ведущими при отсутствии лечения к необратимым последствиям вплоть до летального исхода, являются метаболические кризы

Кризы обычно провоцируются такими неблагоприятными факторами, как нарушение диеты, пренебрежение назначениями врача, вирусные и бактериальные инфекции, стрессовые ситуации, травмы и, хирургические вмешательства, эмоциональные и физические нагрузки.

Предвестниками криза являются снижение эмоционального тонуса, вялость, сонливость, отказ ребенка от еды, может быть рвота, подъем температуры, особенно при дебюте инфекционного заболевания.

**При первых симптомах метаболического криза необходимо срочно госпитализировать ребенка, до приезда врача скорой помощи незамедлительно начать терапию на дому.**

### *Терапия на дому*

При наличии фебрильной лихорадки ниже  $38,5^{\circ}\text{C}$  и отсутствии таких симптомов, как различные неврологические нарушения, рвота, отказ от еды, показано продолжение основной метаболической терапии и максимальное ограничение поступления натурального белка с пищей на срок до 12 часов, госпитализация больного.

При наличии температуры выше  $38,5^{\circ}\text{C}$  дают жаропонижающие средства, в том числе, ибупрофен в дозе 10-15 мг/кг/сутки, максимальное назначение препарата до 3-4 раз в сутки и не более чем 30 мг/кг/сутки, обеспечивают достаточное поступление жидкости, при этом используют раствор глюкозы и мальтодекстрин (при их отсутствии - сладкий компот, кисель) в объемах, указанных в таблице 12.

При стабильном состоянии пациента на протяжении всего наблюдаемого периода продолжают плановую метаболическую терапию и постепенно вводят натуральный белок до разрешенной нормы в течение 24-48 часов.

С появлением первых признаков метаболического криза, не дожидаясь прихода врача, следует увеличить дозу перорального (через рот) L- карнитина до 200 мг/мг/сутки.

Таблица 12. Основные принципы терапии метаболического криза на дому

<b>А. Углеводы</b>	<b>Мальтодекстрин</b>
<b>Возраст (лет)</b>	<b>Объем жидкости (мл) в день через рот</b>
0-1	Минимально 150 мл/кг
1-2	120 мл/кг
2-6	1200-1500 мл в сутки
Старше 6	Интенсивная терапия продолжается в том же объеме, что и в возрасте 2-6 лет, возможна индивидуальная адаптация объема и дозы.

**Родители пациента с ПА, а в дальнейшем и сам пациент должны быть обучены правилам организации терапии в межприступный период и в период угрозы метаболического криза.**

**У ребенка при себе всегда должна находиться памятка с указанием неотложных мероприятий в период начинающегося метаболического криза.**









