



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Метилмалоновая ацидурия у детей

МКБ 10: E71.1

Год утверждения (частота пересмотра): 2016 (пересмотр каждые 3 года)

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

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

Утверждены

Союзом педиатров России

Согласованы

Научным советом Министерства

Здравоохранения Российской Федерации

— _____ 201_ г.

Оглавление

Ключевые слова	4
Список сокращений.....	5
Термины и определения.....	6
1. Краткая информация	7
1.1 Определение	7
1.2 Этиология и патогенез.....	7
1.3 Эпидемиология	8
1.4 Кодирование по МКБ-10.....	8
1.5 Классификация.....	8
1.6 Примеры формулировки диагнозов	8
2. Диагностика	8
2.1 Жалобы и анамнез.....	8
2.2 Физикальное обследование.....	9
2.3 Лабораторная диагностика.....	10
2.4 Инструментальная диагностика	12
2.5 Иная диагностика.....	12
2.6. Дифференциальная диагностика	14
3. Лечение.....	14
3.1 Консервативное лечение	14
3.2 Лечение в период метаболического криза.....	18
3.3 Хирургическое лечение.....	23
3.4 Иное лечение	23
4. Реабилитация	23
5. Профилактика и диспансерное наблюдение.....	24
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.....	27
Критерии качества оценки медицинской помощи	27
Список литературы.....	27
Приложение А1. Состав рабочей группы	30
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	31
Приложение А3. Связанные документы	33
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента	34
Приложение В. Информация для пациента	34

Приложение Г1. Схема метаболических процессов при метилмалоновой ацидемии.....	37
Приложение Г2. Нормы физиологической потребности в основных пищевых веществах и энергии.....	38
Приложение Г3. потребность в метионине, треонине, валине, изолейцине у пациентов метилмалоновой ацидезией в зависимости от возраста	39
жиры.....	40
Приложение Г4. Метаболический контроль, мониторинг диетического лечения, нутритивного статуса и возможных отдаленных осложнений заболевания*	41
Приложение Г5. Расшифровка примечаний	42

Ключевые слова

- В₁₂-зависимая форма метилмалоновой ацидемии
- В₁₂-резистентная форма метилмалоновой ацидемии
- Валин
- Вторичная гипераммониемия
- Вторичный дефицит карнитина
- Гиперглицинемия
- Глицин
- Изолейцин
- Левокарнитин
- Метаболический кетоацидоз
- Метилмалонил-КоА мутаза
- Метионин
- Пропионилкарнитин
- Свободный карнитин
- Треонин
- Цианокобаламин

Список сокращений

- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
КЩС – кислотно-щелочное состояние
МЛ- метиллимонная кислота
ММА – метилмалоновая ацидемия
ММК – метилмалоновая кислота
МРТ – магнитно-резонансная томография
МС/МС - метод тандемной масс-спектрометрии
ПГ – пропионилглицин,
ПК – пропионовая кислота
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЦНС – центральная нервная система
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
ЭЭГ – электроэнцефалография
BE - дефицит буферных оснований (Base Excess)

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 метилмалоновой ацидурии – 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.

Пренатальная диагностика метилмалоновой ацидемии – комплексная дородовая диагностика с целью выявления метилмалоновой ацидемии на стадии внутриутробного развития путем молекулярно-генетического исследования биоптата хориона и определения мутации соответствующего гена.

1. Краткая информация

1.1 Определение

Метилмалоновая ацидемия (ацидурия) – генетически гетерогенное наследственное заболевание из группы органических ацидемий, обусловленное блокированием обмена пропионатов на уровне перехода метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА и нарушением метаболизма ряда аминокислот (изолейцин, валин, треонин, метионин), жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и холестерина.

1.2 Этиология и патогенез

Классическая форма заболевания обусловлена дефицитом метилмалонил-КоА мутаза (ген *MUT*) с полным (*mut0*) или частичным (*mut-*) отсутствием активности фермента. Кофактором данного фермента является витамин В₁₂, поэтому дефекты метаболизма данного фермента также сопровождаются метилмалоновой ацидурией - изолированной или в сочетании с гомоцистинурией. Локализация гена *MUT* - 6p21. Формы метилмалоновой ацидурии, связанные с нарушениями метаболизма витамина В₁₂, обусловлены мутациями генов *MMAA*, *MMAVB*, кодирующих обмен аденозилкобаламина (*cblA*, *cblB* формы) или дефицитом метилмалонил-КоА эпимеразы (ген *MCEE*). Локализация генов 4q31.1-q31.2, 12q24, 2p13.3 соответственно. Крайне редко встречается форма метилмалоновой ацидурии, связанная с недостаточностью рецептора транскобаламина и мутацией гена *CD320*, который картирован на 19p13.2. Формы метилмалоновой ацидурии с гомоцистинурией обусловлены мутациями генов: *LMBRD1* – *cblF* форма, *MMADHC* – *cblD* форма и *MMACHC*- *cblC* форма. Тип наследования при всех генетических вариантах – аутосомно-рецессивный. Также описаны формы ММА, обусловленные истощением митохондриальной ДНК и связанные с мутациями генов *SUCLA2*, *SUCLG1*. Данные заболевания относятся к группе митохондриальных энцефалопатий и тактика их лечения отличается от терапии других форм метилмалоновой ацидурии [3,4].

Патогенез заболевания связан с накоплением производных метилмалоновой и пропионовой кислот вследствие блокирования обмена на уровне перехода метилмалонил-КоА в сукцинил-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 органических кислот (пропионовой, метилмалоновой,

метиллимонной и др.) ведет к тяжелому метаболическому кетоацидозу, вторичной гипераммониемии, гиперглицинемии, гипогликемии. Повышенный уровень в крови и высокая почечная экскреция пропионилкарнитина обуславливают истощение запасов карнитина и его вторичный дефицит. Схема метаболических нарушений, наблюдающихся при метилмалоновой ацидемии, представлена в приложении Г1.

1.3 Эпидемиология

Заболевание встречается в различных популяциях. Частота среди новорожденных в странах Европы 1:48 000 - 1:61 000; половина случаев представлена В₁₂-резистентными формами. В Российской Федерации точная частота заболевания не определена.

1.4 Кодирование по МКБ-10

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

1.5 Классификация

Выделяют В₁₂-резистентную (около ½ случаев) и В₁₂-зависимую формы метилмалоновой ацидурии. В₁₂-резистентная форма характеризуется более ранней манифестацией и тяжелым приступообразным течением.

По срокам появления первых признаков болезни различают неонатальную, младенческую и позднюю формы.

1.6 Примеры формулировки диагнозов

- Метилмалоновая ацидурия
- Метилмалоновая ацидемия
- Нарушения обмена аминокислот с разветвленной цепью (метилмалоновая ацидемия)

2. Диагностика

Диагностика метилмалоновой ацидурии основана на анализе родословной, оценке данных анамнеза, клинических проявлений, результатах анализа уровня аминокислот изолейцина, валина, метионина, треонина, глицина в крови, определении содержания в крови пропионилкарнитина (С3) и свободного карнитина (С0), почечной экскреции органических кислот - 3-гидроксипропионовой, метиллимонной, пропионил- и тиглилглицина.

2.1 Жалобы и анамнез

Рвота, дегидратация, отказ от еды, снижение массы тела, генерализованная мышечная гипотония, гиперрефлексия, вялость, сонливость, коматозные состояния,

возможны судороги (при неонатальной форме – в первые дни жизни, при младенческой форме - в первые месяцы жизни). Летальность в раннем возрасте достигает до 40%.

Метаболические кризы, ведущие к критическим, угрожаемым жизни состояниям, при метилмалоновой ацидурии проявляются в виде остро возникающей энцефалопатии и приступов рвоты, возможно развитие судорог [1,5,9]. Кризы обычно провоцируются разными неблагоприятными факторами, которые обуславливают усиление процессов клеточного катаболизма с образованием токсичных пропионовых производных:

- прием белка и липидов в количестве, превышающем толерантность организма больного ребенка;
- недоедание, низкая калорийность рациона;
- интеркуррентные респираторные или желудочно-кишечные инфекционные заболевания;
- вакцинация;
- физическая или психоэмоциональная нагрузка.

2.2 Физикальное обследование

Задержка физического и психомоторного развития, частые респираторные и желудочно-кишечные инфекции (у 80% больных), у 1/2 пациентов наблюдаются судороги (тонико-клонические, абсансы, миоклонии). Частые проявления метилмалоновой ацидемии – экстрапирамидная симптоматика, инсультоподобные эпизоды, дилатационная или реже гипертрофическая кардиомиопатия (у 20-30% пациентов), нарушения ритма сердца, острый панкреатит, атрофия зрительных нервов (у 1/2), эритематозный дерматит (у 1/3).

Указанная симптоматика может дебютировать в различном возрасте и не всегда обусловлена метаболической декомпенсацией.

У больных старшего возраста превалирует умственная отсталость, микроцефалия, резистентная симптоматическая эпилепсия, спастический тетрапарез, экстрапирамидные нарушения. Возможно развитие внутричерепных кровоизлияний. При длительном течении болезни – поражение почек и печени.

Ранними клиническими признаками метаболического криза служат вялость, сонливость или раздражительность, отказ от еды, рвота. Неврологические расстройства прогрессируют вплоть до ступора или комы, обуславливая высокую летальность. Тяжесть состояния, главным образом, определяется выраженным

метаболическим кетоацидозом. Кроме того, могут иметь место гипогликемия (в некоторых случаях гипергликемия), гипераммониемия, обезвоживание. Состояние метаболического криза, особенно у детей раннего возраста, является показанием для госпитализации и основанием для проведения интенсивной терапии [1,6,10,11].

2.3 Лабораторная диагностика

- Рекомендуется проведение тандемной масс-спектрометрии (МС/МС), для определения содержания в крови пропионилкарнитина (С3) и свободного карнитина (С0), глицина в крови, почечной экскреции органических кислот - метилмалоновой, 3-гидроксипропионовой, 3-гидрокси-п-валериановой, метиллимонной, пропионилглицина [1,7,8].

(Сила рекомендаций А; достоверность доказательств II)

Комментарии: обследованию на метилмалоновую ацидурию подлежат следующие группы детей:

- дети любого возраста из семей, имеющих больных с данным заболеванием (в первую очередь, братья и сестры больного);
- дети первых недель и месяцев жизни, у которых после некоторого периода (иногда очень короткого, в течение нескольких суток) удовлетворительного состояния появились рвота, отказ от еды, летаргия, гипотония, судороги, кома, метаболический ацидоз, кетонурия;
- дети любого возраста с повторными приступами рвоты, вялости, сонливости, гипотонии, кетоацидоза;
- дети, отстающие в психомоторном развитии, с эпилепсией, нарушением мышечного тонуса.

Необходимо с большой осторожностью относиться к интерпретации данных показателей, которые являются возраст-зависимыми. В ряде случаев (у новорожденных) концентрация С3 может быть в пределах нормы, а повышается соотношение С3/С2.

Уровень изолейцина, валина, метионина и треонина в крови у многих пациентов может быть в пределах нормы, что не позволяет на основании анализа аминокислот подтвердить или исключить заболевание. У многих пациентов с метилмалоновой ацидурией в крови и моче может наблюдаться повышение уровня глицина. Однако, это не является специфичным и может наблюдаться при других наследственных нарушениях обмена веществ.

Методом газовой хроматографии масс-спектрометрии в моче пациентов выявляют повышение концентрации метилмалоновой кислоты, а также ряда ее производных. Часто их высокие концентрации встречаются при метилмалоновой ацидурии, обусловленной мутациями в генах MUT и MMAВ (таблица 1).

Таблица 1 - Концентрация метаболитов в моче при метилмалоновой ацидурии

Метаболиты	Концентрация в моче, ммоль/моль креатинина	
	метилмалоновая ацидурия	референсные значения
Метилмалоновая кислота	150-15500	0-2
3-гидроксипропионовая кислота	20-2000	3-10
3-гидроксивалериановая кислота	0-2	0-1200
Пропионилглицин	0-450	0-2

В разной степени могут повышаться и другие органические кислоты и их производные: 2-метилглутаконовая, 3-кето-2-метилмасляная, метиллимонная, 3-гидроксипропионат, лактат, пируват. На основании анализа органических кислот мочи возможно проведение дифференциальной диагностики с другими формами органических ацидурий.

Наиболее близкой по клиническим проявлениям и по изменениям спектра ацилкарнитинов является пропионовая ацидурия, при которой не наблюдается повышение концентрации метилмалоновой кислоты в моче, а присутствуют только метаболиты пропионовой кислоты.

Для диагностики наиболее информативными являются данные профиля ацилкарнитинов крови (тандемная масс-спектрометрия) и тесты на присутствие метилмалоновой кислоты в моче.

- Для подтверждения диагноза и медико-генетического консультирования рекомендуется проводить молекулярно-генетическое исследование с целью выявления мутаций в генах MUT, MMAА, MMAВ, MСЕЕ [1,7,8].

(Сила рекомендаций А; достоверность доказательств II)

Комментарий: На культуре кожных фибробластов возможно осуществление нагрузочных тестов, которые позволяют более точно установить форму метилмалоновой ацидурии. Поскольку эти исследования сопряжены с применением инвазивной технологии (взятие культуры фибробластов), связаны с техническими трудностями (исследования проводятся лишь в единичных лабораториях мира) и

работой с мечеными изотопами, с целью установления формы заболевания предпочтительным являются молекулярно-генетические исследования.

- Рекомендовано провести оценку уровня рН крови, свободного карнитина, пропионилкарнитина в крови, экскреции 3-метиллимонной кислоты и кетоновых тел при подозрении на развитие кетоацидотического криза.

(Сила рекомендаций В; достоверность доказательств II)

Комментарии: лабораторными предвестниками развития кетоацидотического криза служат тенденция к снижению рН крови, дефициту оснований, уменьшение содержания свободного карнитина, нарастание уровня пропионилкарнитина в крови, почечной экскреции метилмалоновой кислоты и кетоновых тел.

2.4 Инструментальная диагностика

- Рекомендовано проведение компьютерной и магнитно-резонансной томографии для выявления кортикальной атрофии, расширения желудочков мозга, задержки миелинизации, повышения интенсивности сигнала в области базальных ганглиев в T2-взвешенном изображении [1,11].

(Сила рекомендации В; уровень убедительности доказательств II)

- По показаниям пациентам могут быть рекомендованы проведение рентгенографии органов грудной клетки, электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и почек, офтальмоскопии и иных исследований [1,11].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

2.5 Иная диагностика

- Консультативная помощь специалистов пациентам с подозрением на метилмалоновую ацидурию рекомендована пациентам по показаниям.
- Рекомендована консультация психоневролога [1,8,9,11].

(Сила рекомендаций С; достоверность доказательств II)

Комментарии: необходима всем детям с ММА для уточнения тяжести поражения ЦНС и определения тактики лечебно-реабилитационных мероприятий.

- Рекомендована консультация диетолога [1,8,9,11].

- (Сила рекомендаций В; достоверность доказательств II)**
Комментарии: *необходима всем детям с ММА для назначения патогенетической диетотерапии.*
- Рекомендована консультация ортопеда [1,8,9,11].
(Сила рекомендаций С; достоверность доказательств II)
Комментарии: *показана при подозрении на наличие у ребенка скелетной патологии.*
 - Рекомендована консультация врача-генетика [1,8,9,11].
(Сила рекомендаций С; достоверность доказательств II)
Комментарии: *показана семьям, имеющим родственников с ММА*
 - Рекомендована консультация офтальмолога [1,8,9,11].
(Сила рекомендаций С; достоверность доказательств II)
Комментарии: *показана при подозрении у ребенка патологии органа зрения.*
 - Рекомендована консультация кардиолога [1,8,9,11].
(Сила рекомендаций С; достоверность доказательств II)
Комментарии: *показана при подозрении у ребенка патологии сердечно-сосудистой системы*
 - Рекомендована консультация гематолога [1,8,9,11].
(Сила рекомендаций С; достоверность доказательств II)
Комментарии: *показана при изменении формулы крови*
 - Рекомендована консультация аллерголога [1,8,9,11].
(Сила рекомендаций С; достоверность доказательств II)
Комментарии: *показана при наличии у ребенка клинических признаков аллергических заболеваний.*
 - Рекомендована консультация психолога и логопеда-дефектолога [1,8,9,11].
(Сила рекомендаций С; достоверность доказательств II)
Комментарии: *показана для планирования индивидуальной реабилитационной программы психолого-педагогической поддержки больным детям и их семьям.*

2.6. Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится с гипоксическими поражениями нервной системы, внутриутробными инфекциями, сахарным диабетом (при выявлении гипергликемии), наследственными нарушениями обмена веществ, в частности, с другими формами органических ацидурий и с дефектами цикла синтеза мочевины.

3. Лечение

Стратегия лечения больных 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 больных служат малобелковая диета, препараты левокарнитина и витамин B₁₂ (цианокобаламин^{жс, вк} (код АТХ: В03ВА)) при B₁₂-зависимой форме. Терапию дополняют назначением глицина^{жс}, антибактериальных препаратов, других витаминов группы В (тиамин^{жс, вк} (Код АТХ: А11ДА), пиридоксин^{жс, вк} (Код АТХ: А11НА) для в/м введения), по показаниям назначают антиконвульсанты, симптоматические средства.

3.1 Консервативное лечение

Диетотерапия

- Рекомендовано диетическое лечение, которое начинают при подозрении на наследственное нарушение аминокислотного обмена сразу после взятия анализов, не дожидаясь их результатов [1,5,10,11].

(Сила рекомендации А; уровень убедительности доказательств I)

- Рекомендовано ограничить поступление белка (до получения результатов, подтверждающих метаболическое заболевание): 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 [1,10,11].

(Сила рекомендации А; уровень убедительности доказательств I)

Комментарии: *После подтверждения диагноза тактика лечения основана на следующих принципах:*

- *ограничение поступления изолейцина, валина, треонина и метионина с пищей до минимальной потребности;*
 - *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;*
 - *назначение левокарнитина и глицина для усиления связывания токсичного пропионил-радикала;*
 - *коррекция вторичной карнитиновой недостаточности;*
 - *кофакторная терапия витамином B₁₂;*
 - *исключение голодания, предупреждение активации процессов катаболизма;*
 - *контролирование кислотно-основного состояния крови, предотвращение развития ацидоза, поддержание водного баланса;*
 - *усиление терапии в период метаболического криза.*
- *Рекомендовано строгое ограничение белка натуральных пищевых продуктов с целью сведения к необходимому минимальному поступлению в организм аминокислот метионина, треонина, валина, изолейцина.*

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

Комментарии: *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 [1,10,11].*

- *Рекомендована обязательная компенсация дефицита белка за счет специализированных смесей на основе аминокислот, соответствующих возрастным потребностям ребенка в основных пищевых веществах и энергии, но не содержащих метионин, треонин, валин, изолейцин. В начале лечения и в период метаболических кризов в течение 24 – 72 часов (не более!) использовать только специализированную смесь аминокислот [1,10,11]*

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

- С целью поддержания процессов анаболизма и предотвращения развития процессов катаболизма рекомендовано обеспечение достаточной энергетической ценности рациона в основном за счет углеводов [1,2,10].

(Сила рекомендации А; уровень убедительности доказательств I)

- Рекомендовано ограничение квоты жиров до 50-60% от возрастных суточных потребностей во избежание накопления пропионовой кислоты - продукта β-окисления жирных кислот с нечетной длиной цепи. В качестве источника жира предпочтительнее использовать растительные масла, содержащие полиненасыщенные жирные кислоты (рапсовое, льняное, оливковое, подсолнечное и др.) [1,10,11].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

- Рекомендовано обеспечение пациента достаточным количеством жидкости [1,10,11].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

- Рекомендовано обеспечить дробные кормления без длительных ночных перерывов во избежание голодания, особенно у детей грудного и раннего возраста [1,10,11].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

- В межприступный период диетотерапию рекомендовано осуществлять в соответствии с вышеописанными принципами [1,2,10]

(Сила рекомендаций С; уровень убедительности доказательств II)

Комментарии: *общий белок лечебного рациона рассчитывать исходя из возрастных потребностей ребенка [2] (Приложение Г2), а также с учетом толерантности пациента к белку в зависимости от формы заболевания и тяжести его течения.*

Квота белка натуральных продуктов назначается с учетом минимальной потребности в патогенетически значимых аминокислотах – метионине, треонине, валине, изолейцине (Приложение Г3).

- Рекомендовано пользоваться одними справочными материалами по химическому составу продуктов, так как в разных справочниках данные могут отличаться.

(Сила рекомендаций С; уровень убедительности доказательств II)

Медикаментозное лечение

- При установлении диагноза метилмалоновой ацидурии рекомендовано провести пробное лечение витамином В₁₂ для определения формы заболевания - В₁₂-резистентная или В₁₂-зависимая [7,8,10]

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

Комментарий: с этой целью назначают короткий курс (8-10 дней) витамина В₁₂ в дозе 1 мг/сут под контролем уровня пропионилкарнитина в крови и экскреции метилмалоновой кислоты. Снижение этих показателей на 50% и более от исходных уровней свидетельствует о В₁₂-зависимой форме болезни. Детям с установленной В₁₂-зависимой формой метилмалоновой ацидемии назначают длительное лечение витамином В₁₂ в средней дозе 1-5 мг/сут. (в отдельных случаях до 15 мг/сут.).

Более эффективно применение активных форм витамина – гидроксикобаламин, метилкобаламин, аденозилкобаламин (кобамамид). Как правило, пациентам дополнительно назначают диетическое лечение с умеренным ограничением белка натуральных продуктов (например, до 1,2 г/кг массы). В таблице 7 приведен пример динамики экскреции метилмалоновой кислоты у больного с В₁₂-зависимой и больного с В₁₂-резистентной формами ММА после в/м введения 1 мг цианокобаламина в течение 8 дней

Таблица 2 - Динамика экскреции метилмалоновой кислоты с мочой у больных с разными формами заболевания

Формы болезни	Содержание метилмалоновой кислоты в моче (ммоль/моль креатинина)		Норма
	До лечения	Через 8 дней применения В ₁₂	
В ₁₂ -зависимая	2020	480	<2
В ₁₂ -резистентная	3200	3180	<2

- С целью усиления связывания пропионового радикала и устранения карнитиновой недостаточности больным назначают большие дозы карнитина. Рекомендуется использовать только L-формы карнитина (левокарнитин) [7,8,10].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

Комментарий: дети раннего возраста получают левокарнитин из расчета 80-100 мг/кг массы тела в сутки за 2-3 приема, дети старшего возраста - 50-80 мг/кг/сут. Суточная доза не должна превышать 3 г. Терапия проводится непрерывно.

- С целью подавления активности кишечной флоры больным рекомендуется проведение курсов терапии антибактериальными препаратами [7,8,10].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

Комментарий: учитывая, что около ¼ количества пропионатов образуется в кишечнике под влиянием функционирования местной бактериальной флоры, дополнительным способом коррекции обмена является антибактериальная терапия. Назначают ампициллин^{жс,вк} в возрастной дозе в течение 8-10 дней или метронидазол^{жс,вк} в дозе 10-15 мг/кг/сут в течение 10-14 дней; через 3-4 недели курс повторяют.

- Дополнительно в комплексе лечения детей рекомендовано применять глицин^{жс}, который, подобно карнитину, обладает способностью конъюгировать производные органических кислот.

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)[7,8,10]

Комментарий: Суточная доза в среднем составляет 300-600 мг/сут в течение длительного времени (4-6 мес.), также назначают изолейцин и валин при их низких концентрациях в крови (ниже 100-10 мкмоль/л. По показаниям используют антиконвульсанты, возрастные дозы витаминов и витаминно-минеральных комплексов. Ноотропные препараты назначают с осторожностью во избежание провокации эпилептических приступов.

3.2 Лечение 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. Родители должны быть обучены правилам организации терапии в межприступный период и в период угрозы метаболического криза.

Тактика лечения детей в период криза включает коррекцию диетотерапии, активацию связывания накапливающихся органических кислот путем увеличения дозы левокарнитина и глицина, коррекцию метаболического ацидоза, гипераммониемии и водно-электролитных нарушений, дополнительное введение глюкозы для энергетической поддержки и уменьшения интенсивности процессов катаболизма.

- Рекомендована экстренная госпитализация и незамедлительное проведение интенсивной терапии при угрозе или в случае развития метаболического криза [7,8,10].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II).

- Рекомендуется обеспечить высококалорийное питание и полное исключение патогенетически значимых аминокислот из рациона [6].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II).

- Рекомендовано перевести ребенка на питание исключительно смесью аминокислот без изолейцина, метионина, треонина и валина, но не более чем на 24-72 часа [6].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II).

Комментарий: Соблюдать режим дробных и частых кормлений с промежутками между кормлениями 2-3 часа, возможно непрерывное капельное вскармливание через инфузомат. При наличии срыгиваний, рвоты, отказа от еды – кормление через назогастральный зонд или гастростому;

- Рекомендовано снизить количество общего потребляемого пищевого белка, но не ниже безопасного уровня (таблица 3) [6].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II).

Комментарий: обеспечение высококалорийного питания (таблица 8) за счет использования 5-10% декстрозы^{жс}, 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% глюкозы), а также липидов до 1 г/кг/сутки;

- *Рекомендовано через 24-72 часа от начала лечения постепенно вводить продукты, содержащие натуральный белок [6].*

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II).

Комментарий: 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 продукты на основе крахмалов.

- С целью поддержания соответствующей энергетической ценности рациона рекомендовано продолжать использовать мальтодекстрин, а также низкобелковые продукты на основе крахмала [6].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II).

- В период выхода из метаболического криза пища должна иметь щадящую кулинарную обработку. Рекомендовано последующее увеличение квоты натурального белка в рационе проводят по мере стабилизации метаболических нарушений, в соответствии с нутритивным статусом ребенка и его двигательной активностью [6].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II).

•

Таблица 3 - Безопасный уровень потребления белка и потребность в энергии у детей различного возраста с метилмалоновой ацидезией в период метаболического криза [10]*

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 растворы)	120 мл/кг/сут	100 мл/кг/сут	1200- 1500 мл/сут	1500- 2000 мл/сут	от 2000 мл/сут

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

- Рекомендовано увеличить дозу левокарнитина [6].

(Сила рекомендации В; уровень убедительности доказательств II)

Комментарии: для активации связывания накапливающихся органических кислот и коррекции острой гипераммониемии левокарнитин назначают болюсно 100 мг/кг массы тела и далее поддерживающую дозу 100 мг/кг/сутки. Предпочтительно внутривенное или внутримышечное введение препарата. Цель терапии – поддержание содержания свободного карнитина в крови выше нормальных значений для усиления связывания накапливающихся пропионил-радикалов и их выведения из организма в виде пропионилкарнитина.

- Рекомендовано увеличить дозу глицина до 100-200 мг/кг для усиления образования глициновых конъюгатов органических кислот [7,8,10].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

Комментарий: При использовании указанной дозы умеренное повышение уровня этой аминокислоты в крови не является основанием для отмены препарата. В случае назначения более высокой дозы возможен неблагоприятный эффект в виде появления летаргии и атаксии, обусловленных чрезмерным накоплением глицина.

- Коррекцию метаболического ацидоза рекомендовано осуществлять внутривенным введением щелочных растворов натрия гидрокарбоната^ж, Калия хлорид+Натрия гидрокарбонат+Натрия хлорид [7,8,10].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

Комментарий: натрия гидрокарбонат применяется в виде 8,4% и 4,2% раствора для удобства перерасчета на ммоль NaHCO_3 . Его дозировка (ммоль) определяется по формуле: $(-BE) \times \text{масса тела (кг)} \times 0,3$. Кроме того, больным рекомендуется щелочное питье – раствор соды из расчета $\frac{1}{2}$ -1 чайная ложка на 200 мл воды, щелочные минеральные воды. Можно использовать введение соды в виде ректальных свечей. Регулярно (каждые 6-12 часов в зависимости от тяжести состояния) контролируют показатели кислотно-основного состояния крови.

Коррекция водно-электролитных нарушений, гипераммониемии и энергетической недостаточности.

- Для устранения гипогидратации рекомендовано назначение внутривенно физиологического раствора, используя следующий расчет в зависимости от массы

ребенка: 100 мл/кг/сутки (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) [7,8,10].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

- В случае тяжелой интоксикации для лучшей элиминации накапливающихся пропионатов и метилмалоновой кислоты рекомендовано использовать метод форсированного диуреза с дополнительным введением жидкости и назначением фуросемида^{жс, вк} в дозе 1-3 мг/кг 1-2 раза в сутки (с интервалом не менее 6-8 час) [7,8,10].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

- С целью устранения энергетического дефицита и снижения уровня аммиака в крови рекомендовано внутривенное введение 10%-20% раствора глюкозы из расчета 20 мл/кг с инсулином^{жс, вк} (1 Ед/8 г глюкозы) [7,8,10].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

Комментарий: После двухчасового введения рекомендуется контроль содержания лактата и глюкозы в крови; допустимо поддерживать уровень глюкозы выше 3,3 ммоль/л у новорожденных и 5,5 ммоль/л – у старших детей.

- При уровне аммиака в крови выше 200 мкмоль/л дополнительно для стимуляции синтеза мочевины рекомендовано введение аргинина (250-300 мг/кг) или цитруллина (350 мг/кг) [7,8,10].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

- Рекомендовано назначение фолиевой кислоты^{жс, вк} 0,1 мг/кг/сутки, пиридоксина^{жс, вк} 5 мг/сут [7,8,10].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

- Рекомендовано обязательное проведение контроля уровня натрия и калия в крови [7,8,10].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

- Для более быстрого выведения токсичных метаболитов, снижения уровня ионов аммония в крови пациентам, находящимся в состоянии острого метаболического

криза, рекомендовано проведение перитонеального диализа или гемодиализа [7,8,10].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

3.3 Хирургическое лечение

- При тяжелом поражении почек, плохо корректируемых метаболических нарушениях рекомендовано рассмотреть вопрос о трансплантации печени и почек [7,8,10].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

- Во время предоперационной подготовки, анестезиологических пособий и в других случаях, когда требуется удлинить период голодания рекомендовано внутривенное введение растворов глюкозы и электролитов 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 [7,8,10].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

3.4 Иное лечение

- Рекомендовано проведение перитонеального диализа или гемодиализа

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

Комментарии: процедура проводится при отсутствии быстрой положительной реакции на интенсивную терапию, сохраняющемся кетоацидозе и гипераммониемии, для более эффективного выведения токсичных метаболитов проводят. При низкой эффективности длительно проводимого консервативного лечения и нарастания печеночной и почечной недостаточности возможна трансплантация печени и почек.

4. Реабилитация

- Пациентам с ММА рекомендовано проведение реабилитационных мероприятий, направленных на поддержание функции ЦНС.
- Рекомендовано проведение психологической поддержки и обучения родителей правилам организации помощи и диетотерапии в межприступный период и в период угрозы метаболического криза [1,6,10].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

5.1 Профилактика

Профилактические меры включают медико-генетическое консультирование семей, пренатальную и/или преимплантационную диагностику, которые проводятся с помощью молекулярно-генетического исследования биоптата хориона с целью выявления мутации соответствующих генов. В ряде случаев, установление первичного молекулярно-генетического дефекта позволяет скорректировать тактику ведения беременности.

Неонатальный скрининг в Российской Федерации не проводится.

5.2 Мониторинг состояния пациентов с ММА

- В процессе комплексного лечения рекомендуется осуществлять контроль показателей клинического анализа крови, уровня гемоглобина, общего белка, альбумина, глюкозы, сывороточного железа, электролитов, лактата, аминокислот, свободного карнитина и пропионилкарнитина, контролировать параметры кислотно-основного состояния крови, проводить определение почечной экскреции метилмалоновой кислоты [7,8,10].

(Сила рекомендации В; уровень убедительности доказательств II)

Комментарий: кратность проведения анализов зависит от состояния ребенка, но в период инфекционных заболеваний, метаболического криза определение аминокислот и карнитинов осуществляют не реже 1 раза в 7-10 дней, КЩС - ежедневно до стабилизации показателей. Уровни метионина, треонина, валина, изолейцина в крови в результате лечения должны быть приближены к референсным возрастным значениям (таблица 3), 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.

Таблица 3 - Референсные значения изолейцина, метионина, треонина и валина в плазме крови здоровых детей [1]

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

- Показатель свободного карнитина рекомендовано поддерживать на высоком уровне, превышающем границы, определенные для здоровых детей [7,8,10].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

Комментарий: *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. Указанные явления проходят после снижения дозы.*

- Во избежание катаболизма нередко рекомендовано рассмотреть вопрос об организации питания через зонд или гастростому, а также обеспечении ночной гипералиментации с использованием специальной помпы для постоянного введения питания и глюкозы, мальтодекстрина и других растворов [7,8,10].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

- Рекомендован регулярный контроль нутритивного статуса с коррекцией питания в зависимости от состояния ребенка и его толерантности к белку. 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 месяц [7,8,10].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

- Больные с метилмалоновой ацидезией предрасположены к развитию остеопороза из-за дефицита кальция и витамина D, поэтому рекомендован контроль за уровнем потребления витаминов и минеральных веществ и своевременная коррекция их дефицита [7,8,10].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

- Общими проблемами для больных с ММА являются рвоты и запоры, о которые рекомендовано вовремя их предотвращать и корректировать [7,8,10].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

- Кроме того, пациентам рекомендовано наблюдение психоневролога для назначения симптоматической терапии, нефролога, кардиолога, гастроэнтеролога в связи с риском тубулоинтерстициального нефрита, кардиомиопатии, панкреатита - контроль за клиническими анализами мочи (1 раз в 6 мес.), ЭЭГ, Эхо-КГ, УЗИ внутренних органов (1 раз в год) [7,8,10].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

Дети с метилмалоновой ацидезией обычно 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.

После выписки из стационара ребенок должен находиться на этапе амбулаторно-поликлинического наблюдения у педиатра, невропатолога, генетика, больные с симптоматической эпилепсией нуждаются в наблюдении эпилептолога. Консультации других специалистов назначаются по показаниям. Ежемесячно необходимо проводить исследования КЩС крови, коррекцию лечебного питания и симптоматической терапии, 1 раз в 6-12 месяцев рекомендуется контролировать содержание патологических метаболитов в сыворотке крови или моче методом тандемной масс-спектрометрии.

Ежегодно дети должны проходить углубленную диспансеризацию в условиях дневного стационара (длительность госпитализации не менее 10 суток), где также осуществляются необходимые реабилитационные мероприятия. Мониторинг за состоянием ребенка и адекватностью терапии проводится с частотой, указанной в Приложении Г4.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

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 больных зависит от тяжести и формы заболевания (В₁₂-резистентная форма тит 0 отличается более ранней манифестацией и нестабильностью течения заболевания), 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 оценки медицинской помощи

№	Критерии качества	Сила рекомендаций	Уровень убедительности доказательств
1	Выполнено определение уровня аминокислот и органических кислот в сыворотке крови и патологических метаболитов в моче методом тандемной масс-спектрометрии при установлении диагноза и далее не реже 1 раз в год	A	I
2	Назначена диетотерапия при установленном диагнозе ММА, далее контроль не реже 1 раза в год	B	II
3	Назначено лечение левокарнитином при наличии медицинских показаний и отсутствии противопоказаний	B	II
4	Проведено пробное лечение витамином В ₁₂ для диагностики В ₁₂ -зависимой формы ММА	B	II
5	Назначено лечение витамином В ₁₂ при В ₁₂ -зависимой форме	B	II
6	Выполнены мероприятия интенсивной терапии при метаболическом кризе	B	II

Список литературы

1. 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.

2. 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.).
3. Coelho D, Kim JC, Miousse IR, Fung S, du Moulin M, Buers I, Suormala T, Burda P, Frapolli M, Stucki M, Nürnberg P, Thiele H, Robenek H, Höhne W, Longo N, Pasquali M, Mengel E, Watkins D, Shoubridge EA, Majewski J, Rosenblatt DS, Fowler B, Rutsch F, Baumgartner MR: Mutations in ABCD4 cause a new inborn error of vitamin B12 metabolism. *Nat Genet* 2012, 44:1152–1155.
4. Coelho D, Suormala T, Stucki M, Lerner-Ellis JP, Rosenblatt DS, Newbold RF, Baumgartner MR, Fowler B: Gene identification for the cblD defect of vitamin B12 metabolism. *N Engl J Med* 2008, 358:1454–1464.
5. Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, Dionisi-Vici C: Methylmalonic and propionic aciduria. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006, 142C:104–112.
6. Filippi L, Gozzini E, Fiorini P, Malvagia S, Ia M,G, Donati MA: N-carbamylglutamate in emergency management of hyperammonemia in neonatal acute onset propionic and methylmalonic aciduria. *Neonatology* 2010, 97:286–290.
7. Fowler B, Leonard JV, Baumgartner MR: Causes of and diagnostic approach to methylmalonic acidurias. *J Inherit Metab Dis* 2008, 31:350–360.
8. Hörster F, Garbade SF, Zwickler T, Aydin HI, Bodamer OA, Burlina AB, Das AM, De Klerk JB, Dionisi-Vici C, Geb S, Gökçay G, Guffon N, Maier EM, Morava E, Walter JH, Schwahn B, Wijburg FA, Lindner M, Grünewald S, Baumgartner MR, Kölker S: Prediction of outcome in isolated methylmalonic acidurias: combined use of clinical and biochemical parameters. *J Inherit Metab Dis* 2009, 32:630–639.
9. Ma X, Zhang Y, Yang Y, Liu X, Yang Z, Bao X, Qin J, Wu X: Epilepsy in children with methylmalonic acidemia: electroclinical features and prognosis. *Brain Dev* 2011, 33:790–795.
10. Matthias R Baumgartner, Friederike Hörster, Carlo Dionisi-Vici, Goknur Haliloglu, Daniela Karall 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. <http://www.ajrd.com/content/9/1/130>
11. Zwickler T, Lindner M, Aydin HI, Baumgartner MR, Bodamer OA, Burlina AB, Das AM, DeKlerk JB, Gokçay G, Grunewald S, Guffon N, Maier EM, Morava E, Geb S,

Schwahn B, Walter JH, Wendel U, Wijburg FA, Mueller E, Kölker S, Hörster F: Diagnostic work-up and management of patients with isolated methylmalonic acidurias in European metabolic centres. *J Inherit Metab Dis* 2008, 31:361–367.

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Баранов А.А.** – академик РАН, профессор, д.м.н., Председатель Исполкома Союза педиатров России.
2. **Боровик Т.Э.** – д.м.н., проф., член Исполкома Союза педиатров России.
3. **Бушуева Т.В.** – д.м.н., член Союза педиатров России.
4. **Глоба О.В.** - к.м.н., член Союза педиатров России.
5. **Журкова Н.В.** – к.м.н., член Союза педиатров России.
6. **Захарова Е.Ю.** – д.м.н., проф., член Ассоциации медицинских генетиков.
7. **Звонкова Н.Г.** - к.м.н., член Союза педиатров России.
8. **Кузенкова Л.М.** - д.м.н., проф., член Исполкома Союза педиатров России.
9. **Куцев С.И.** – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф.
10. **Михайлова С.В.** – д.м.н.
11. **Намазова-Баранова Л.С.** - член-корр. РАН, проф., д.м.н. заместитель Председателя Исполкома Союза педиатров России.
12. **Николаева Е.А.** - д.м.н., проф., член Ассоциации медицинских генетиков.
13. **Новиков П.В.** - д.м.н., проф., член Ассоциации медицинских генетиков.
14. **Пушков А.А.** - к.б.н., член Союза педиатров России.
15. **Савостьянов К.В.** - к.б.н., член Союза педиатров России.

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

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- педиатры (код специальности 31.08.19);
- врачи общей семейной практики (семейная медицина) (код специальности 31.08.54);
- генетики (код специальности 31.08.30);
- диетологи (код специальности 31.08.34);
- неврологи (код специальности 31.08.42);
- медицинские психологи (код специальности 19.00.04);
- дефектологи (код специальности 44.03.03);
- студенты медицинских ВУЗов, интерны, ординаторы;

Таблица П1 – Уровни убедительности доказательств

Уровень убедительности доказательств	Источник доказательств
I (1)	Проспективные рандомизированные контролируемые исследования Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого количества пациентов и получением большого количества данных Крупные мета-анализы Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование Репрезентативная выборка пациентов
II (2)	Проспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данных Несколько исследований с небольшим количеством пациентов Хорошо организованное проспективное исследование когорты Мета-анализы ограничены, но проведены на хорошем уровне Результаты не презентативны в отношении целевой популяции Хорошо организованные исследования «случай-контроль»
III (3)	Нерандомизированные контролируемые исследования Исследования с недостаточным контролем Рандомизированные клинические исследования с как минимум 1 значительной или как минимум 3 незначительными методологическими ошибками Ретроспективные или наблюдательные исследования Серия клинических наблюдений Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию

IV (4)	Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные
---------------	---

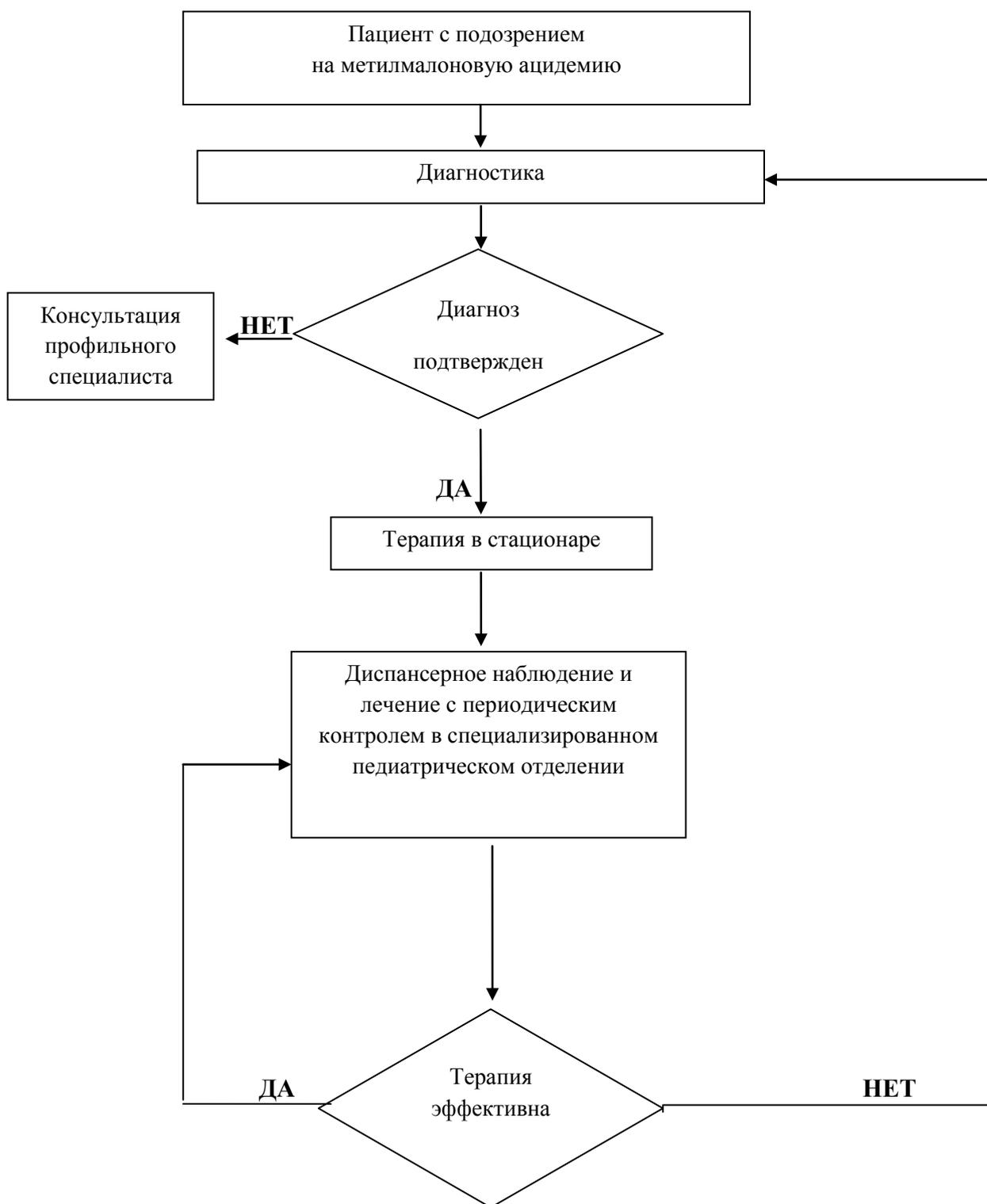
Таблица П2 - Сила рекомендаций

Сила рекомендаций	Описание	Расшифровка
A	Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация I уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия первой линии; либо в сочетании со стандартной методикой/терапией
B	Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия второй линии; либо при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуются мониторинг побочных явлений
C	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) <i>или</i> нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске)	Нет возражений против данного метода/терапии или нет возражений против продолжения данного метода/терапии Рекомендовано при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии, при условии отсутствия побочных эффектов
D	Отсутствие убедительных публикаций I, II или III уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском, либо убедительные публикации I, II или III уровня доказательности, показывающие значительное превосходство риска над пользой	Не рекомендовано

Приложение А3. Связанные документы

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"

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента



Приложение В. Информация для пациента

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

Дети с подозрением на ММА требуют тщательного обследования и наблюдения. Семьи, в которых есть больные с установленным диагнозом ММА, 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 физически нагрузки.

Предвестниками криза является снижение эмоционального тонуса, вялость, сонливость, далее ребенок отказывается от еды, может быть рвота, возможен 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 38,5⁰С и отсутствии таких симптомов как, рвота, отказ от еды и различных неврологических нарушений показано продолжение основной метаболической терапии и максимальное ограничение поступления натурального белка с пищей на срок до 12 часов, госпитализация больного.

При наличии температуры выше 38,5⁰С 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 60 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 13.

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.

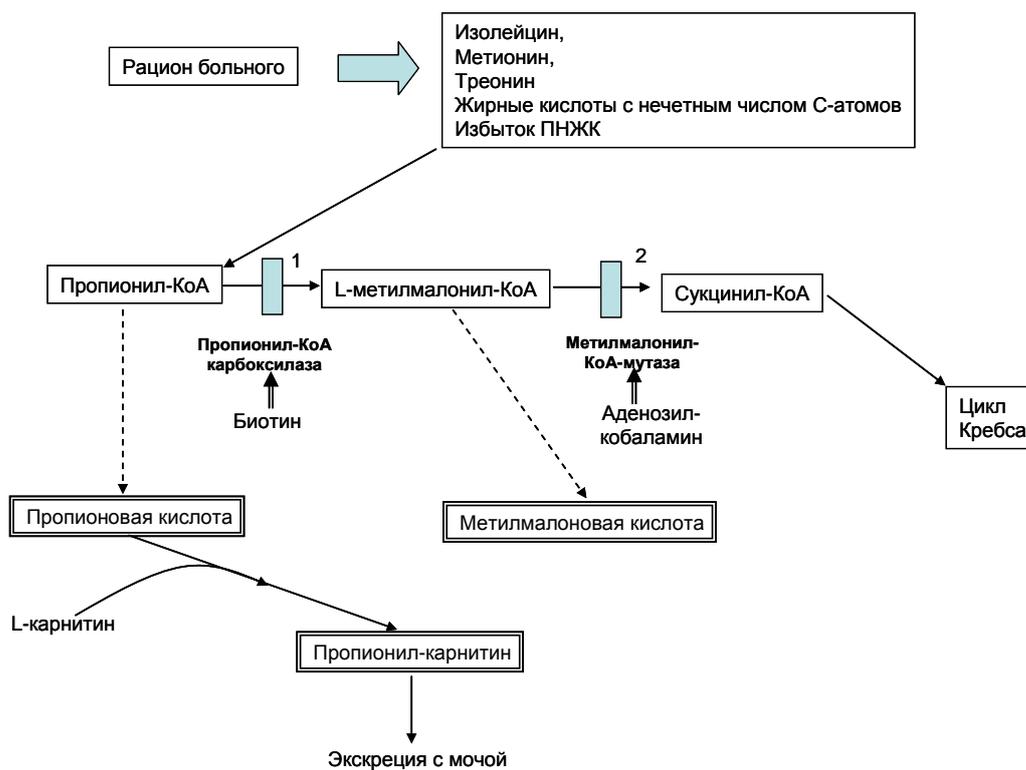
Таблица 13. Основные принципы терапии на дому

А. Углеводы	Мальтодекстрин
Возраст	Объем жидкости (мл) в день через рот
0-1	Минимально. 150 мл/кг
1-2	120 мл/кг
2-6	1200-1500 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 больного БКС, 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.

Приложение Г1. Схема метаболических процессов при метилмалоновой ацидемии



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

Приложение Г2. Нормы физиологической потребности в основных пищевых веществах и энергии

Таблица 1 - Среднесуточные нормы потребностей в основных пищевых веществах и энергии для детей первого года жизни*.

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

*-МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации»

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

* - МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации»; для детей с метилмалоновой ацидезией 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 Г3. потребность в метионине, треонине, валине, изолейцине
у пациентов метилмалоновой ацидезией в зависимости от возраста**

Таблица 1 - Ориентировочная потребность в метионине, треонине, валине, изолейцине у больных метилмалоновой ацидезией 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*

Наименование продукта	Белок (экв.) г	Жир, г	Углеводы, г	Энергетическая ценность, ккал	Возраст применения
«MTVI Anamix infant»	13,1	23	49,8	469	от 0 до 1 года
«MTVI Maxamaid»	25	<0,5	51	309	старше 1 года
«MTVI Maxamum»	39	<0,5	34	297	старше 1 года
«Нутриген 14 -tre,-met, -val,-ile»*	14	23	50,5	471	от 0 до 1 года
«Нутриген 20 -tre,-met, -val,- ile»*	20	18	50,4	444	старше 1 года
«Нутриген 40 -tre,-met, -val,- ile»*	40	13	31,6	403	старше 1 года
«Нутриген 70 -tre,-met, -val,- ile»*	70	0	4,5	298	старше 1 года

*-продукты зарегистрированы на территории государств Таможенного Союза.

Таблица 3 - Примерный суточный набор натуральных продуктов питания для детей дошкольного возраста с метилмалоновой ацидезией

Продукты	Количество	Химический состав, г	Энергетическая
----------	------------	----------------------	----------------

	мл/ г	белки	жиры	углеводы	ценность, ккал
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	1,7			
Сухой б/б 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 Г4. 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
Метилмалоновая кислота в плазме и 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 В ₁₂	1 раз в год
Осмотр невропатолога	Каждый визит
Определение гломерулярной и тубулярной функции почек (креатинин, мочевины, электролиты, цистатин С, мочевины, 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 Г5. Расшифровка примечаний

...ж – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

...вк – лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)