

Клинические рекомендации

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

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

Возрастная группа: Дети/взрослые

Год утверждения: **2024**

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) 6	
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10) .....	7
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	7
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 8	
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	11
2.1 Жалобы и анамнез .....	12
2.2 Физикальное обследование .....	13
2.3 Лабораторные диагностические исследования .....	14
2.4 Инструментальные диагностические исследования.....	18
2.5 Иные диагностические исследования .....	19
2.5.1 Консультации и наблюдение специалистов.....	19
2.5.2 Дифференциальная диагностика.....	21
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения .....	22
3.1 Консервативное лечение .....	22
3.1.1 Диетотерапия.....	22
3.1.2 Медикаментозное лечение .....	26
3.1.3 Лечение пациентов в период метаболического криза.....	28
3.2. Хирургическое лечение .....	33
3.3 Иное лечение .....	34
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	34
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	35

5.1 Профилактика.....	35
5.2 Диспансерное наблюдение.....	36
6. Организация оказания медицинской помощи.....	42
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	44
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	45
Список литературы.....	47
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	53
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	58
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	60
Приложение А3.1. Схема метаболических процессов при метилмалоновой ацидемии.....	64
Приложение А3.2. Нормы физиологической потребности в основных пищевых веществах и энергии для здоровых детей.....	64
Приложение А3.3. Потребность в метионине, треонине, валине, изолейцине у пациентов с метилмалоновой ацидезией в зависимости от возраста.....	69
Приложение А3.4. Примеры расчетов питания для пациентов при инициации диетотерапии.....	72
Приложение А3.5. Примерный суточный набор продуктов, его химический состав и энергетическая ценность для детей дошкольного возраста с метилмалоновой ацидезией.....	76
Приложение А3.6. Метаболический контроль, мониторинг диетического лечения, нутритивного статуса и возможных отдаленных осложнений заболевания.....	80
Приложение А3.7. Тактика пред- и послеоперационного ведения пациентов.....	82
Приложение А3.8. Памятка пациента с метаболическим заболеванием.....	83
Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....	85
Приложение В. Информация для пациента.....	86
Приложение Г1 - ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	90

## Список сокращений

- ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота  
КТ — компьютерная томография  
КЩС — кислотно-щелочное состояние  
МРТ — магнитно-резонансная томография  
ТМС — метод тандемной масс-спектрометрии  
СПЛП — специализированное лечебное питание  
ММА — метилмалоновая ацидемия/ацидурия  
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 метаболитов 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.

**Неонатальный скрининг** — медицинская диагностическая технология сплошного безвыборочного лабораторного обследования всех новорожденных на некоторые заболевания, призванная обеспечить своевременное выявление и начало лечения больных детей с целью предотвращения их инвалидизации.

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

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

Метилмалоновая ацидемия (ацидурия) — генетически гетерогенная группа наследственных органических ацидурий, связанных с нарушением обмена метилмалоновой кислоты и кобаламина (витамина В12), сопровождающиеся нарушением метаболизма ряда аминокислот (изолейцин, валин, треонин, метионин), жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и холестерина.

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

Классическая форма заболевания обусловлена дефицитом метилмалонил-КоА мутазы, вследствие патогенных вариантов в гене *MUT*. Ген картирован на 6p21. Заболевание характеризуется полным (*mut0*) или частичным (*mut-*) отсутствием активности фермента. Данная форма, как правило, является резистентной к терапии витамином В12.

Описаны формы ММА, сопровождающиеся нарушением метаболизма витамина В12: метилмалоновая ацидемия, обусловленная нарушением обмена аденозинкобаламина *cb1A* вследствие вариантов в гене *MMAA* (4q31.1-q31.2), метилмалоновая ацидемия, обусловленная нарушением обмена аденозинкобаламина *cb1B* вследствие патогенных вариантов в гене *MMAV* (12q24) — указанные формы являются чувствительными к терапии витамином В12, и метилмалоновая ацидемия, обусловленная дефицитом метилмалонил-КоА эпимеразы, вследствие патогенных вариантов в гене *MCEE* (2p13.3), при которой концентрация витамина В12 в плазме находится в пределах нормальных величин. Крайне редко встречается форма метилмалоновой ацидурии, связанная с недостаточностью рецептора транскобаламина и патогенными вариантами гена *CD320*, который картирован на 19p13.2.

Метилмалоновая ацидурия с гомоцистинурией включает три формы заболевания: *cb1F*, обусловленная вариантами гена *LMBRD*, форма *cb1D* — вариантами гена *MMADHC*, форма *cb1C* — вариантами гена *MMACHC*.

Тип наследования ММА при всех генетических вариантах – аутосомно-рецессивный.

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, гиперглициемии, 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 А3.1

Также выделяют состояния, связанные с диетарным дефицитом витамина В12, при которых также может наблюдаться повышение метилмалоновой кислоты в крови и моче, а также пропионилкарнитина в пятнах высушенной крови. При этом дефицит витамина В12 у матери может приводить к биохимическим нарушениям у новорожденных и быть причиной положительных результатов при проведении неонатального скрининга.

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

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 частота заболевания на основании результатов расширенного неонатального скрининга за период 2023 г составила 1:95000 живых новорожденных.

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

МКБ-10: класс IV (болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ), E71.1 — другие виды нарушений обмена аминокислот с разветвленной цепью.

МКБ-11: 5C50.E0

ОМIM: 251000

ORPHAcode: 27

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

Выделяют изолированную ММА и ММА в сочетании с гомоцистинурией. Изолированная ММА подразделяется на В12-резистентную (около ½ случаев) и В12-зависимую формы метилмалоновой ацидурии. В12-резистентная форма характеризуется более

ранней манифестацией и тяжелым волнообразным и кризовым течением особенно во время интеркуррентных инфекций и стрессовых состояний.

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

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

Клинические симптомы ММА неспецифичны, заболевание может манифестировать в любом возрасте, как с остро возникшей симптоматики, так и в виде исподволь протекающего хронического заболевания (Табл. 1).

Таблица 1.

<i>Острый дебют заболевания</i>	<i>Хроническая манифестация заболевания</i>
<i>Метаболический ацидоз с дефицитом оснований, неонатальный сепсис, нарушение терморегуляции, респираторный дистресс синдром, гипервентиляция</i>	<i>Непостоянность характерных клинических симптомов см. ниже.</i>
<i>Нервная система</i>	
<i>Угнетения сознания от повышенной сонливости до комы Эпилептические приступы Инсультподобные эпизоды</i>	<i>Мышечная гипотония задержка интеллектуального развития экстрапирамидные нарушения/дистония Эпилептические приступы Атрофия зрительных нервов Психиатрические нарушения (галлюцинации, психозы)</i>
<i>ЖКТ нарушения</i>	
<i>Рвота, нарушение вскармливания</i>	<i>Повторная рвота, сопровождающаяся кетоацидозом Нарушение пищевого поведения (анорексия) Задержка физического развития Хронические запоры Панкреатит</i>



<i>Гематологические нарушения</i>	
<i>Нейтропения, панцитопения</i>	<i>Нейтропения, панцитопения Вторичный гемофагоцитарный синдром (РАР редко)</i>
<i>Сердечно-сосудистая система</i>	
<i>Острая сердечная недостаточность (преимущественно на фоне кардиомиопатии) Аритмии</i>	<i>Кардиомиопатия Удлинение интервала QT на ЭКГ.</i>
<i>Почки</i>	
	<i>Хроническая почечная недостаточность</i>

**Классическая неонатальная форма ММА** обычно начинается на первой неделе жизни с возникновения острой метаболической декомпенсации в виде появления неукротимой рвоты, обезвоживания, отрицательной весовой кривой, колебаний температуры, неврологических нарушений — мышечной гипотонии/гипертонии, повышенной возбудимости, эпилептических приступов, прогрессирующей сонливости вплоть до комы. Иногда в неонатальном периоде у пациентов с частичным дефицитом cblA, или cblB клинические симптомы манифестируют изолированным почечно-тубулярным ацидозом или развитием хронической почечной недостаточности [6, 9].

При лабораторном исследовании выявляется выраженный метаболический ацидоз, гиперкетонемия, гипераммониемия, иногда транзиторные нарушения в виде тромбоцитопении, нейтропении, анемии.

Несмотря на раннюю диагностику ММА и своевременное назначение патогенетического лечения сохраняется высокий риск летального исхода во время метаболического криза в неонатальном возрасте (около 40%) [1, 10].

**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 ММА выявляется задержка физического и психомоторного развития, частыми проявлениями ММА являются экстрапирамидная симптоматика (хорея, тремор, тики, баллизм и др.), инсультоподобные эпизоды. Интеллектуальные нарушения, в большинстве случаев, наблюдаются при тяжелых формах ММА. Ретроспективно показано, что выраженные неврологические расстройства и снижение IQ ниже 80 у пациентов с *mut 0* выявляются в 50% случаев, при недостаточности *cblA/cblB* — в 25% [1]. У 50% детей развивается эпилептический 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 [1].

#### **Поздняя (подростковая и взрослая) форма.**

У пациентов старшего возраста развивается микроцефалия, умственная отсталость, симптоматическая эпилепсия, резистентная к проводимой фармакотерапии, спастический тетрапарез, экстрапирамидные нарушения. Возможно развитие внутричерепных кровоизлияний [1]. У некоторых пациентов неврологические нарушения прогрессируют с возрастом [7]. В литературе имеются описания пациентов с ММА, у которых неврологические нарушения возникали в подростковом возрасте в виде прогрессирующих гиперкинезов в нижних конечностях и миоклонии лицевой мускулатуры, при этом когнитивные нарушения не наблюдались. У ряда пациентов отмечается прогрессирующее снижение зрения вплоть до слепоты. У некоторых пациентов отмечается гепатомегалия при нормальном уровне печеночных ферментов, возможно развитие острого геморрагического панкреатита у взрослых, особенно при *B12*-резистентной форме. Имеются сообщения о нарушении функций почек по типу почечного тубулярного ацидоза с повышением уровня мочевой кислоты, что нередко приводит к развитию уратной дисметаболической нефропатии и почечной недостаточности. Тубулоинтерстициальный нефрит был также описан у пациентов с данным заболеванием. Грибковое поражение кожи является маркером метаболической декомпенсации, считают, что высокий уровень метилмалонатов и других промежуточных метаболитов воздействует на созревания гемопоэтических клеток, в том числе снижается образование Т-

клеток. Остеопороз встречается у многих пациентов, нередко приводит к переломам головки бедра и большеберцовой костей.

Есть описания рождения здоровых детей от пациенток, страдающих ММА, что доказывает отсутствие тератогенного эффекта метилмалоновой кислоты.

### **Метаболический криз**

Серьезным осложнением данного заболевания является метаболический криз, который наиболее часто развивается во время острых интеркуррентных инфекций. Ранними клиническими симптомами метаболического криза являются:

- в 90% случаев повторная рвота;
- отказ от еды;
- угнетения сознания от сонливости до комы.

Тяжесть состояния, главным образом, определяется выраженным метаболическим кетоацидозом, гипераммониемией, в ряде случаев – гипогликемией.

Осложнения, ассоциированные с метаболическим кризом [14]:

- острый панкреатит: необходимо проверять уровни амилазы и липазы в сыворотке крови, если есть какие-либо симптомы, указывающие на возможность острого панкреатита. К ним относятся рвота, боли в животе и отказ от еды.

- инсульт (особенно с вовлечением базальных ганглиев): любое ухудшение неврологического состояния у пациента с ММА в метаболическом кризисе должно быть немедленно устранено, поскольку риск инсульта выше в данной популяции пациентов. КТ или МРТ головного мозга выполняется при наличии любых неврологических признаков, указывающих на возможность инсульта. Изменения в базальных ганглиях, особенно в бледном шаре, характеризуют «метаболический инсульт» ММА.

- почечная недостаточность: у пациентов с ММА: возможно возникновение прогрессирующей почечной недостаточности из-за тубулоинтерстициальной нефропатии. Следует контролировать функцию почек у любого пациента с ММА в метаболическом кризе.

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

*Диагностика метилмалоновой ацидурии основана на анализе родословной, оценке данных анамнеза, клинических проявлений.*

*Критериями установления диагноза метилмалоновой ацидемии/ацидурии является повышение уровня тиглилглицина, метилцитрата, 3-гидроксипропионовой и метилмалоновой кислот в моче, повышение пропионилкарнитина (C3) и/или соотношения C3/C2 в сухом пятне крови, результат молекулярно-генетической диагностики — выявление патогенных вариантов в генах MMUT, MMAA, MAB, MCEE, CD320, LMBRD, MMADHC, MMACHC в гомозиготном/ компаунд-гетерозиготном состоянии. В ряде случаев возможно подтверждение диагноза на основании только биохимических изменений, если не выявлены патогенные варианты с применением стандартных методов анализа. К таким вариантам относятся крупные делеции, вставки, глубокие интронные варианты, изменения в регуляторных областях генов.*

### **2.1 Жалобы и анамнез**

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

- *отягощенный семейный анамнез (наличие в семье больного с ММА, случаев внезапной смерти детей в раннем возрасте)*
- *внезапное ухудшение состояния на фоне полного здоровья или ОРВИ,*
- *нарушения вскармливания;*
- *частые срыгивания/рвота;*
- *вялость, слабость, сонливость;*
- *угнетение сознания;*
- *инсультоподобные эпизоды;*
- *судороги;*
- *беспокойное поведение, плаксивость;*
- *повышенное потоотделение;*
- *мышечная гипотония/мышечный гипертонус;*
- *непроизвольные/насильственные движения;*
- *острая/хроническая почечная недостаточность.*

*Дебют клинических проявлений в детском возрасте может быть связан 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;
- вакцинация\*;
- оперативные вмешательства;
- физическая или психоэмоциональная нагрузка.

\* Инфекционные заболевания гораздо более опасны для пациентов с ММА, чем вакцинация.

Иммунизация — обязательно показана пациентам с ММА, при этом перед ее проведением следует убедиться в том, что пациент находится в компенсированном состоянии и у него отсутствуют острые заболевания (см. подраздел 5.2). Пациенты в декомпенсированном состоянии или недиагностированные — группа риска по развитию метаболического криза на фоне любого триггера [31, 54].

## **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);
- экстрапиримидные нарушения (различные типы гиперкинезов, мышечная дистония);
- 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;

#### **взрослые**

- эпилептические приступы;
- умственная отсталость различной степени выраженности;
- микроцефалия;
- снижение зрения вплоть до слепоты;
- гепатомегалия;
- хроническая почечная недостаточность;
- остеопороз;
- спонтанные переломы.

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

### **2.3 Лабораторные диагностические исследования**

*Обращаем внимание, что, согласно требованиям к разработке клинических рекомендаций, к каждому тезису-рекомендации необходимо указывать силу рекомендаций и доказательную базу в соответствии со шкалами оценки уровня достоверности доказательств (УДД) и уровня убедительности рекомендаций (УУР). Для многих тезисов УУР и УДД будет низким по причине отсутствия посвященных им клинических исследований высокого дизайна. Невзирая на это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения.*

- **Рекомендовано** определение аминокислот и ацилкарнитинов в сухом пятне крови методом тандемной масс-спектрометрии (комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом тандемной масс-спектрометрии) всем детям с клиническими признаками ММА, а также бессимптомным новорожденным при проведении неонатального скрининга с целью подтверждения диагноза биохимическими методами и дифференциальной диагностики с другими наследственными нарушениями обмена веществ [1, 7, 48, 50].

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

**Комментарии:** в пятнах высушенной крови выявляют изменения концентрации аминокислот и ацилкарнитинов: при метилмалоновой ацидурии наблюдается повышение концентрации пропионилкарнитина (C3), низкое содержание свободного карнитина (C0), повышение соотношения C3/C0 и C3/C2. Также в некоторых случаях может повышаться и метилмалонилкарнитин (C4). 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.

При проведении массового неонатального скрининга в случае повышения уровня C3 более 6,8 мкМ/л или соотношения C3/C2 более 0,22 ребенок экстренно вызывается на консультацию врача-генетика. Врач-генетик оценивает клиническое состояние ребенка и принимает решение о наличии или отсутствии показаний к экстренной госпитализации в реанимационное отделение или отделение патологии новорожденных.

- **Рекомендовано** определение аминокислот и ацилкарнитинов в сухом пятне крови методом тандемной масс-спектрометрии (комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом тандемной масс-спектрометрии) всем взрослым пациентам с клиническими признаками ММА с целью подтверждения диагноза биохимическими методами и дифференциальной диагностики с другими наследственными нарушениями обмена веществ [1, 7, 48, 50].

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

**Комментарии:** в пятнах высушенной крови выявляют изменения концентрации аминокислот и ацилкарнитинов: при метилмалоновой ацидурии наблюдается повышение концентрации пропионилкарнитина (C3), низкое содержание свободного карнитина (C0), повышение соотношения C3/C0 и C3/C2. Также в некоторых случаях может повышаться и метилмалонилкарнитин (C4). 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.

При проведении массового неонатального скрининга в случае повышения уровня C3 более 6,8 мкМ/л или соотношения C3/C2 более 0,22 ребенок экстренно вызывается на консультацию

*врача-генетика. Врач-генетик оценивает клиническое состояние ребенка и принимает решение о наличии или отсутствии показаний к экстренной госпитализации в реанимационное отделение или отделение патологии новорожденных.*

- **Рекомендовано** определение концентрации органических кислот в моче методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией (комплексное определение содержания органических кислот в моче) всем детям с клиническими признаками ММА с целью подтверждения диагноза ММА биохимическими методами и дифференциальной диагностики с другими наследственными нарушениями обмена веществ [1, 7, 48, 50].

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

**Комментарии:** *характерным для ММА является повышение концентрации метилмалоновой, 3-гидроксипропионовой, метиллимонной кислот.*

- **Рекомендовано** определение концентрации органических кислот в моче методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией (комплексное определение содержания органических кислот в моче) всем взрослым пациентам с клиническими признаками ММА с целью подтверждения диагноза ММА биохимическими методами и дифференциальной диагностики с другими наследственными нарушениями обмена веществ [1, 7, 48, 50].

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

**Комментарии:** *характерным для ММА является повышение концентрации метилмалоновой, 3-гидроксипропионовой, метиллимонной кислот.*

- **Рекомендовано** исследования уровня гомоцистеина в крови всем пациентам с клиническими признаками ММА с целью установления формы ММА биохимическими методами и дифференциальной диагностики с другими наследственными нарушениями обмена веществ [1, 7, 48, 49, 53].

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

**Комментарии:** *характерным для некоторых форм ММА является повышение концентрации общего гомоцистеина, что предполагает особую тактику терапии [11].*

- **Рекомендовано** определение вариантов генов в образце биологического материала методом таргетного высокопроизводительного секвенирования (исследование генов



MMUT, MMAA, MAB, MCEE, CD320, LMBRD, MMADHC, MMACHC, комплекс исследований для диагностики органических ацидурий) всем пациентам с выявленными биохимическими изменениями, характерными для MMA, с целью подтверждения диагноза [1, 7, 48, 49, 50].

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

- **Рекомендовано** проведение общего (клинического) анализа крови развернутого пациентам с клиническими признаками MMA с целью своевременного выявления патологических изменений [1, 14, 52, 53].

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

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

- **Рекомендовано** провести оценку уровня рН крови (исследование уровня водородных ионов (рН) крови, исследование уровня буферных веществ в крови) пациентам с клиническими признаками MMA при подозрении на развитие метаболического криза, с целью своевременной коррекции терапии [1, 4, 53].

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

**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** провести оценку уровня кетоновых тел в моче (обнаружение кетоновых тел в моче, обнаружение кетоновых тел в моче экспресс-методом) пациентам с клиническими признаками MMA при подозрении на развитие метаболического криза, с целью своевременной коррекции терапии [1, 4].

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

- **Рекомендовано** пациентам с клиническими признаками MMA и при подозрении на метаболический криз исследование уровня мочевины, исследование уровня глюкозы крови с диагностической целью и с целью своевременной коррекции терапии [1, 50].

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

- **Рекомендовано** исследование уровня аммония, лактата в крови (исследование уровня молочной кислоты в крови) пациентам с клиническими признаками ММА и при подозрении на метаболический криз, с диагностической целью и с целью своевременной коррекции терапии [1, 50, 53].

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

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

- **Рекомендовано** проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга пациентам с клиническими признаками ММА с целью оценки состояния головного мозга и выявления изменений характерных для ММА [1, 4, 15, 51].

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

**Комментарии:** исследования проводятся в том числе для дифференциальной диагностики с другими наследственными заболеваниями. Возможно проведение компьютерной томографии головного мозга. При проведении КТ/ МРТ головного мозга у пациентов с ММА 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, пропионовой ацидурии, других заболеваниях. Проведение наркоза — по показаниям.

- **Рекомендовано** регистрация электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ) всем пациентам с клиническими признаками ММА с целью диагностики кардиомиопатии и нарушений ритма сердца [1, 4].

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

**Комментарии:** данные исследования необходимы в том числе при метаболическом кризе. 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 ММА проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек (ультразвуковое

исследование органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковое исследование почек) с целью диагностики панкреатита и поражения почек [1, 4, 12, 13].

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

- **Рекомендован** пациентам с клиническими признаками ММА 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].

#### **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 диеты.*

- **Рекомендовано** пациентам с клиническими признаками ММА проведение электроэнцефалографии (при диагностике и далее при наличии судорожного синдрома) 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 ММА и подозрением на снижение слуха/при снижении слуха исследования 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 [1].

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

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

### **2.5 Другие диагностические исследования**

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

- **Рекомендуется** для наблюдения пациентов с установленным диагнозом ММА 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 [1, 4, 50].

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

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

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный и повторный всем пациентам с клиническим подозрением на ММА с целью проведения медико-генетического консультирования, дифференциальной диагностики, определения тактики ДНК-диагностики и последующей интерпретации полученных результатов [1, 4].

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

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный и повторный всем пациентам с подтвержденным диагнозом ММА с целью проведения медико-генетического консультирования, составления плана диспансерного наблюдения, назначения диетотерапии и контроля ее эффективности в дальнейшем [1, 4].

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

- **Рекомендуется** консультация врача-диетолога всем пациентам с подтвержденным диагнозом ММА для назначения патогенетической диетотерапии и контроля ее эффективности в дальнейшем [1, 4].

#### **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. Назначение, контроль и коррекцию диетотерапии может осуществлять врач-диетолог, а также врач-педиатр/врач-неонатолог/врач-терапевт/врач-генетик, имеющий опыт в лечении и диетотерапии заболеваний из группы наследственных болезней обмена веществ*

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-психиатра первичный и повторный пациентам с ММА при подозрении или наличии психических расстройств с целью своевременной диагностики и лечения выявленной патологии [1, 4, 13].

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

**Комментарии:** *появление психических расстройств связывают с токсичными метаболитами (психозы, биполярное расстройство и др.), 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** первичная и повторные консультации врача по медицинской реабилитации/врача физической и реабилитационной медицины, медицинского психолога и логопеда-дефектолога для планирования индивидуальной реабилитационной программы, психолого-педагогической поддержки пациентам с ММА и их семьям [1, 4, 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 постгипоксическими поражениями нервной системы, внутриутробными инфекциями, поствакцинальными осложнениями, сахарным диабетом (при выявлении гипергликемии), наследственными нарушениями обмена веществ, в частности с другими формами органических ацидурий, дефектами цикла синтеза мочевины, с митохондриальными заболеваниями, нарушениями гликозилирования, гликогенозами и др. [1, 4].

**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 токсических метаболитов, 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 низкобелковая диета и специализированные продукты без патогенетически значимых аминокислот, препараты #левокарнитина. Терапию дополняют назначением витаминов (группы В) (#цианокобаламин\*\*) и биологически активными добавками (гидроксокобаламин) [11, 17]. По показаниям назначают противоэпилептические препараты, симптоматическую терапию, коррекцию витаминной недостаточности.*

#### **3.1 Консервативное лечение**

##### **3.1.1 Диетотерапия**

- **Рекомендовано** всем пациентам с ММА прием (осмотр, консультация) врача-генетика и/ или врача-диетолога первичный и повторный с целью назначения и контроля диетотерапии [20, 38].

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

**Комментарии:** *желательно, чтобы специалисты имели опыт лечения и назначения диетотерапии пациентам с заболеваниями группы наследственных болезней обмена веществ; с целью назначения и контроля эффективности диетотерапии также возможен прием (осмотр, консультация) врача-педиатра/врача-неонатолога/врача-терапевта, по возможности, имеющих опыт в лечении и диетотерапии заболеваний из группы*

наследственных болезней обмена веществ. Примеры расчета диеты приведены в Приложении А3.4.

- **Рекомендовано** назначение диетотерапии и осуществление контроля ее эффективности не реже 1 раза в год всем пациентам с ММА с целью проведения патогенетического лечения [38, 50].

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

**Комментарии:** *необходим прием (осмотр, консультация) врача-педиатра первичный и повторный и/или прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный и повторный и/или прием (осмотр, консультация) врача-неонатолога первичный и повторный и/или прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный и повторный. На 1 году жизни контроль эффективности диетотерапии до 1 раза в месяц, далее до 1 раза в 3 месяца, после 3 лет с частотой до 1 раза в 6 месяцев. Необходим контроль употребляемой жидкости.*

- **Рекомендовано** ограничить поступление белка (в том числе до получения лабораторных результатов, подтверждающих или исключающих заболевание) всем пациентам с клиническими проявлениями, характерными для ММА и также бессимптомным пациентам, выявленным при проведении неонатального скрининга с целью предотвращения развития метаболического криза [1, 4, 38, 50].

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

**Комментарии:** *поскольку развитие метаболического криза может привести к необратимым изменениям со стороны нервной системы, при подозрении на ММА 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** строгое ограничение белка натуральных пищевых продуктов всем пациентам после подтверждения диагноза ММА, с целью сведения к необходимому

минимуму поступление в организм аминокислот метионина, треонина, валина, изолейцина [1, 4, 16, 50].

### **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]:*

- *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, А3.4).*

*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 метилмалоновой ацидезией, а также таблица продуктов ограниченных и разрешенных к применению.*

- **Рекомендована** 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 всем пациентам с ММА, с целью поддержания адекватного нутритивного статуса [1, 4, 16, 50].

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

- **Рекомендовано** обеспечение достаточной энергетической ценности рациона в основном за счет углеводов всем пациентам с ММА с целью поддержания процессов анаболизма и предотвращения развития процессов катаболизма [1, 4, 19].

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

- **Рекомендовано** ограничение квоты жиров до 50-60% от возрастных суточных потребностей всем пациентам с ММА с целью предотвращения накопления метилмалоновой кислоты — продукта  $\beta$ -окисления жирных кислот с нечетным числом атомов углерода [1, 4, 16].

#### **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 с ММА достаточным количеством жидкости с целью профилактики нарушения водно-электролитного баланса [1, 16, 50, 52].

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

- **Рекомендован** всем пациентам с ММА дробный прием пищи без длительных ночных перерывов во избежание голодания, особенно детям грудного и раннего возраста [1, 4, 16, 50, 52].

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

### 3.1.2 Медикаментозное лечение.

- **Рекомендовано** при установлении диагноза ММА провести пробное лечение #цианокобаламином\*\* для определения формы заболевания — В<sub>12</sub>-резистентная или В<sub>12</sub>-чувствительная [1, 11, 17, 50].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарий:** с этой целью назначают короткий курс (8-10 дней) #цианокобаламина\*\* в дозе 1 мг/сут под контролем экскреции метилмалоновой кислоты (измеряют в образцах мочи, собранных через день в течении 8-10 дней). Снижение на 50% и более от исходных уровней свидетельствует о В<sub>12</sub>-зависимой форме болезни. Детям с установленной В<sub>12</sub>-зависимой формой ММА назначают длительное лечение #цианокобаламином\*\*, доза подбирается индивидуально, в зависимости от клинических и биохимических параметров [1], например, 30 мг каждые 2 или 4 недели [29]. Более эффективно применение активных форм витамина (в РФ зарегистрированы как биологически активные добавки) — гидроксикобаламина (гидроксикобаламина) (1-14 мг/нед в/м) [30].

Даже в случае В<sub>12</sub>-зависимой формы, пациентам дополнительно назначают диетическое лечение с умеренным ограничением белка натуральных продуктов, под контролем уровня пропионилкарнитина в крови и экскреции метилмалоновой кислоты.

- **Рекомендовано** назначение #левокарнитина всем пациентам с ММА с целью повышения выведения токсичной метилмалоновой кислоты и ликвидации недостаточности карнитина [1, 4, 16, 50].

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

**Комментарий:** #левокарнитин назначается из расчета 100-200 мг/кг/сут в 2-4 приема, доза корректируется в зависимости от клинического ответа и уровня карнитина. Терапия проводится практически непрерывно. В период метаболического криза и острой гипераммониемии доза может быть увеличена до 300 мг/кг/сут. Однако группа экспертов предлагает не превышать суточную дозу #левокарнитина выше 12 г для взрослых [1].

- **Рекомендовано** всем пациентам с ММА назначение антибактериальной терапии с целью коррекции обмена веществ путем нормализации кишечной микробиоты [1, 4, 16, 50].

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

**Комментарий:** 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 10-20 мг/кг/сут в течение 10-14 дней; через 3-4 недели курс при необходимости повторяют или, в случае непереносимости #метронидазола\*\* или чередуют с #метронидазолом\*\* с интервалом 1 месяц — #амокциллин\*\* (50мг/кг) или #Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол + Триметоприм]\*\* (20 мг/кг) [1, 31, 32, 50]. Чередование препаратов необходимо для профилактики развития резистентности микрофлоры к антимикробной терапии. Во избежание развития колоний, устойчивых к лекарствам, рекомендуется 1-2 недели терапии, чередуя с 2-3 неделями перерыв или чередуя каждый месяц. Может быть полезно принимать добавки с пробиотиками (A07FA: Противодиарейные микроорганизмы) (избегая тех, которые содержат бактерии, продуцирующие пропионовую кислоту), чтобы восстановить и сбалансировать кишечную флору [1].

- **Рекомендованы** пациентам с ММА по показаниям витамины и поливитамины с минеральными веществами (содержащие колекальциферол\*\*, цианокобаламин\*\*, фолиевую кислоту\*\* препараты цинка, препараты селена и другие) в возрастных дозировках с целью коррекции нутритивного статуса [1, 4, 16].

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

- **Рекомендовано** пациентам с ММА имеющим хроническую гипераммониемию назначение препарата A16AA05 карглумовая кислота с целью предотвращения развития гипоаммониемических состояний [39, 50].

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

**Комментарий:** повышенным уровнем аммония в плазме крови у новорожденных считается уровень более 150 ммоль/л (>260 мг/дл), у детей старшего возраста и взрослых — более 100 ммоль/л (175 мг/дл) [40]. По данным литературы уровень аммония, требующий назначения карглумовой кислоты, составляет от  $142 \pm 46,495$  мкмоль/л. Карглумовую кислоту назначают в дозировке 100-250 мг/кг. Выявлено достоверное снижение уровня аммония в плазме крови при длительном лечении карглумовой кислотой и снижение числа эпизодов гипераммониемии, требующие госпитализации [41, 42, 43].

Опыт применения карглумовой кислоты имеется в ряде медучреждений, но количество пациентов, которым проводится данная терапия все еще ограничено, поэтому требуются

дальнейшие исследования для сбора доказательств по эффективности этого препарата [44, 45].

### **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].*

- **Рекомендована** экстренная госпитализация и выполнение мероприятий по коррекции диетотерапии и проведению интенсивной терапии всем пациентам с ММА при угрозе или в случае развития метаболического криза с целью незамедлительного проведения интенсивной терапии и предотвращения жизнеугрожающих осложнений [1, 4, 16, 50].

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

**Комментарии:** *при наличии любого из факторов, способных спровоцировать метаболический криз, необходимо рассмотреть вопрос о назначении инфузионной терапии.*

*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 и другие факторы, провоцирующие катаболизм;*
- *повышение температуры тела;*
- *анестезия, хирургические вмешательства.*

- **Рекомендовано** пациента с метаболическим кризом на фоне ММА перевести на питание исключительно смесью аминокислот без изолейцина, метионина, треонина и валина, но не более чем на 24-48 часов с целью снижения образования токсичных метаболитов [1, 4, 16, 50].

#### **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 и избегать длительного голодания.

- **Рекомендовано** в метаболическом кризе снизить потребление общего пищевого белка в рационе пациентов с ММА, суточный уровень белка – эквивалента должен быть не ниже безопасного уровня, при этом обеспечить высококалорийное питание (таблица 2) с целью снижения образования токсичных метаболитов [1, 4, 16, 50].

#### 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 2.** Безопасный уровень потребления белка и потребность в энергии у детей различного возраста с метилмалоновой ацидезией в период метаболического криза<sup>1</sup>

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, растворы для парентерального питания)	120 мл/кг/сут	100 мл/кг/сут	1200-1500 мл/сут	1500-2000 мл/сут	от 2000 мл/сут

<sup>1</sup> - адаптировано из Matthias R Baumgartner et al. 2014 [1].

- **Рекомендовано** через 24-48 часов после отмены натурального белка (в период метаболического криза) пациентам с ММА постепенно вводить продукты, содержащие натуральный белок целью предотвращения нутритивной недостаточности [1, 2, 4, 16].

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

**Комментарии:** 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 [1].*

- **Рекомендовано** пациентам в метаболическом кризе на фоне ММА применять глюкозополимерные растворы (мальтодекстрин), а также низкобелковые продукты на основе крахмала для поддержания соответствующей энергетической ценности рациона [1, 2, 4, 16].

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

##### **Комментарии:**

*Количество раствора декстрозы\*\* следует определять в соответствии с общим суточным потреблением жидкости, соответствующим возрасту.*

*Таблица 1. Объем жидкости и раствора декстрозы\*\* при развитии метаболического криза*

Возраст (лет)	% декстрозы**	Объем жидкости (мл) в день через рот
0-1	10	120 - 150 мл/кг
1-2	15	120 мл/кг
2-9	20	При весе до 10 кг - 100 мл/кг, 11-20 кг - на первые десять килограмм 100 мл/кг, на следующие десять килограмм 50 мл/кг, при весе более 20 кг - на первые десять килограмм 100 мл/кг, на следующие десять килограмм 50 мл/кг, после 30 кг - 25 мл/кг
Старше 10	25	При весе до 10 кг - 100 мл/кг, 11-20 кг - на первые десять килограмм 100 мл/кг, на следующие десять килограмм 50 мл/кг, при весе более 20 кг - на первые десять килограмм 100 мл/кг, на следующие десять килограмм 50 мл/кг, после 30 кг - 25 мл/кг

- **Рекомендовано** увеличение дозы #левокарнитина пациентам в метаболическом кризе на фоне ММА для повышения эффективности терапии [1, 2, 4, 16, 50].

#### **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. 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. В период метаболического криза и острой гипераммониемии доза может быть увеличена до 300 мг/кг/сут. Однако не стоит превышать суточную дозу #левокарнитина выше 12 г для взрослых пациентов [1].

- **Рекомендовано** внутривенное введение раствора декстрозы\*\* пациентам с ММА в состоянии метаболического криза с целью восполнения энергетического дефицита и предотвращения развития неврологических нарушений [1, 2, 4, 16, 33, 34].

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

**Комментарии:** внутривенное введение раствора декстрозы\*\* из расчета: новорожденные и дети до 1 года 8-10мг/кг/мин, от 1 до 3 лет 7-8 мг/кг/мин, от 4 до 6 лет 6-7 мг/кг/мин, от 7 до 12 лет 5-6мг/кг/мин, старше 12 лет 4-5 мг/кг/мин, взрослые — 3-4мг/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. Если у пациента развивается значительная гипергликемия с глюкозурией и имеются признаки метаболической декомпенсации, то следует рассмотреть возможность начала введения препарата группы «инсулины короткого действия и их аналоги для инъекционного введения» вместо снижения скорости инфузии декстрозы\*\*, способствуя анаболическому состоянию. Уровень препарата группы «инсулины короткого действия и их аналоги для инъекционного введения» следует титровать, чтобы поддерживать уровень глюкозы в крови 5,5 - 8,3 ммоль/л (100-150 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 [28].*

- **Рекомендовано:** пациентам с ММА при метаболическом кризе назначение раствора Натрия гидрокарбоната\*\* с целью коррекции метаболического ацидоза [1, 35].

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

**Комментарии:** *натрия гидрокарбонат\*\* применяется в виде 8,4% и 4,2% раствора для удобства перерасчета на ммоль натрия гидрокарбонат\*\* ( $\text{NaHCO}_3$ ). Его дозировка (ммоль) для 4,2% раствора определяется по формуле:  $(-BE) \times \text{масса тела (кг)} \times 0,3$  [35].*

*Кроме того, пациентам необходимо щелочное питье — раствор соды из расчета ½-1 чайная ложка на 200 мл воды, щелочные минеральные воды. В случае декомпенсированного метаболического ацидоза, не поддающегося медикаментозной терапии, проводятся методы экстракорпоральной коррекции гомеостаза (например, гемодиафильтрация продленная (вено-венозная)) (см. п.3.3) [36]. В зависимости от тяжести состояния, в среднем, каждые 6-12 часов следует контролировать показатели кислотно-основного состояния крови (исследование уровня буферных веществ в крови, исследование уровня водородных ионов (pH)), уровня натрия, калия и ионизированного кальция в крови, а также содержание лактата (исследование уровня молочной кислоты в крови), аммиака и глюкозы в крови) с целью контроля лечения.*

- **Рекомендовано** назначение натрия бензоата (биологически активная добавка) при уровне аммония в крови выше 100 мкмоль/л пациентам с ММА при развитии метаболического криза с целью купирования состояния [1, 16, 18, 21, 23].

**Уровень убедительности доказательств С (уровень достоверности рекомендации – 4)**

**Комментарии:** *Натрия бензоат (биологически активная добавка) назначается из расчета от 250 мг/кг в сутки (максимально до 500мг/кг/сут, если масса тела превышает 20 кг до 5,5г/м<sup>2</sup>/сут). Контроль уровня аммония должен проводиться каждые 6-12 часов. 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 аммоний, однако в настоящее время на территории Российской Федерации данные лекарственные средства не зарегистрированы.*



*Некоторые чувствительные пациенты с хронической гипераммониемией также могут получать пероральную терапию бензоатом натрия, с тщательным контролем уровня аминокислот и электролитов. Этот протокол не является стандартизированной практикой, но может быть применён врачом на основании личного опыта. [46; 47].*

- **Рекомендовано** назначение препаратов карглумовой кислоты (A16AA05) пациентам с ММА с целью снижения уровня аммония [38, 39, 50].

#### **Уровень убедительности доказательств С (уровень достоверности рекомендации – 4)**

**Комментарий:** *N-карбамилглутамат аллостерически активизирует карбамилфосфатсинтазу I в цикле мочевины, что приводит к снижению уровня аммония. Выбор дозы N-карбамилглутамата, который доступен в виде перорального препарата, различается в литературе. В исследованиях минимальная эффективная доза составила 12,5 мг/кг/сут, а максимальная доза составила 250 мг/кг (диапазон 100-250 мг/кг) без каких-либо побочных эффектов. При стойкой гипераммониемии возможно назначение как бензоата натрия в монотерапии, так и в комбинации с карглумовой кислотой [39].*

### **3.2. Хирургическое лечение**

- **Рекомендовано** пациентам с ММА при прогрессирующем течении патологического процесса в печени и почках рассмотреть возможность трансплантации печени и почек по жизненным показаниям (проводится согласно рекомендациям по трансплантации печени и почек) [1, 4, 16, 24, 49].

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

**Комментарии:** *показания для трансплантации печени или комбинированной трансплантации печени и почек в настоящее время не определены, однако, наиболее часто в мировой практике таковыми служат тяжёлая метаболическая декомпенсация, неэффективность проводимой метаболической терапии. В то же время ММА является наиболее частым показанием к трансплантации печени в детском возрасте среди врождённых метаболических болезней. Трансплантация печени была признана методом заместительной ферментной терапии. Комбинированная трансплантация печени и почек, как правило, выполняется при прогрессирующем нарушении почечных функций и формировании хронической почечной недостаточности [22, 25-27].*

- **Рекомендовано** пациентам с ММА во время подготовки к хирургическим вмешательствам, проведения анестезиологических пособий и в случаях, когда

требуется удлинить период голодания использовать внутривенное введение растворов декстрозы\*\* и растворов, влияющих на водно-электролитный баланс (Калия хлорид+Натрия ацетат+Натрия хлорид) с целью регидратации, при отсутствии противопоказаний к введению больших объемов жидкостей, и предотвращения развития метаболического криза [1, 2, 4, 16].

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

**Комментарии:** инфузионная терапия в случаях, требующих удлинения периода голодания, растворами декстрозы\*\* и растворами, влияющими 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, 4-5 мг/кг/мин - для взрослых. Таблица с тактикой ведения — см. Приложение А3.7 [1].

- **Рекомендована** гастростомия лапароскопическим доступом/гастростомия эндоскопическим доступом/гастростомия чрескожным доступом/гастростомия открытым доступом, установка гастростомы или назогастрального зонда пациентам в метаболическом кризе на фоне ММА 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)**

**Комментарий:** по мере необходимости проводится замена гастростомической трубки, закрытие гастростомы, уход за назогастральным зондом.

### **3.3 Иное лечение**

- **Рекомендовано** пациентам с ММА 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 [1, 4, 16, 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 и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов**

## **реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.**

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

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

- **Рекомендовано** пациентам с ММА проведение психологической поддержки и обучения родителей правилам организации помощи и диетотерапии в межприступный период и в период угрозы метаболического криза [1, 4, 16].

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

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

*С 01.01.2023 в Российской Федерации проводится расширенный неонатальный скрининг с целью ранней диагностики ряда наследственных заболеваний, в том числе метилмалоновой ацидурии.*

### **5.1 Профилактика**

- **Рекомендована** консультация врача-генетика семьям с отягощенным анамнезом по ММА с целью разъяснений генетического риска, обсуждения возможностей пренатальной и преимплантационной диагностики [1].

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

**Комментарии:** *учитывая аутосомно-рецессивный тип наследования ММА, для каждой беременности риск рождения ребенка с ММА составляет 25%. С целью проведения пренатальной и преимплантационной диагностики супружеской паре предварительно необходимо пройти обследование на гетерозиготное носительство патогенных/ вероятно-патогенных вариантов в генах MUT, ММАА, МАВ, МСЕЕ, CD320, LMBRD, MMADHC, MMACHC, 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 ММА о характере заболевания, провоцирующих факторах и предвестниках криза, возможных его последствиях [1].

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

- **Рекомендовано** пациентам с ММА проводить профилактическую вакцинацию в соответствии с национальным календарем профилактических прививок с целью формирования эффективного иммунного ответа от инфекций и предотвращения развития метаболических кризов [1, 31, 54].

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

**Комментарии:** *вакцинацию необходимо проводить в том числе против гриппа и ротавирусной инфекции, при необходимости — и другими вакцинами, с соблюдением возрастных ограничений иммунобиологических препаратов на фоне строгого выполнения диетических и лечебных назначений. 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  $>38,0^{\circ}\text{C}$ .*

### **5.2 Диспансерное наблюдение**

- **Рекомендовано** в процессе комплексного лечения пациентов с ММА осуществлять контроль показателей общего (клинического) анализа крови развернутого, общего белка, исследование уровня альбумина в крови, преальбумина (определение соотношения белковых фракций методом электрофореза, определение соотношения белковых фракций методом высокочувствительного капиллярного электрофореза), глюкозы, ферритина, лактата (молочной кислоты), количественного определения уровня аминокислот в крови (комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови, комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом тандемной масс-спектрометрии), свободного карнитина, параметры кислотно-основного состояния крови (исследование уровня водородных ионов (pH) крови, исследование уровня буферных веществ в крови) с целью контроля показателей и оценки состояния пациента [1].

#### **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. 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 (продукты питания, содержащие изолейцин в дозировке 50-100 мг в сутки) в зависимости от степени дефицита. Содержание глицина в крови может быть умеренно повышенным.*

- **Рекомендовано** пациентам с подтвержденным диагнозом ММА в процессе комплексного лечения проводить определение почечной экскреции метилмалоновой, 3-гидроксиметилмалоновой, метиллимонной кислот (комплексное определение содержания органических кислот в моче) с целью своевременного предотвращения развития метаболического криза [1].

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

**Комментарии:** *Кратность проведения анализов зависит от состояния пациента. Количественное определение уровня аминокислот 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 (pH) крови, исследование уровня буферных веществ в крови) — ежедневно до стабилизации показателей.*

- **Рекомендовано** пациентам с подтвержденным диагнозом ММА 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].

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

**Комментарии:** *исследования проводятся ежегодно*

- **Рекомендовано** пациентам с подтвержденным диагнозом ММА определение уровня витамина В12 (цианокобаламин) в крови, исследование уровня фолиевой кислоты, исследование уровня ферритина в крови с целью оценки нутритивного статуса [1].

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

**Комментарии:** *исследование проводится ежегодно.*

- **Рекомендовано** пациентам с подтвержденным диагнозом ММА определение активности липазы в сыворотке крови, определение активности панкреатической амилазы в крови с целью контроля функции поджелудочной железы и своевременного выявления панкреатита [1].

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

**Комментарии:** *исследование проводится не реже 1 раза в 6 месяцев.*

- **Рекомендовано** пациентам с подтвержденным диагнозом ММА 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 от 1 раза в 6 мес. до 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 с целью контроля состояния [1].

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

**Комментарии:** *клиренс креатинина (скорость клубочковой фильтрации) следует рассчитывать по формуле на основе сывороточного креатинина и переменной роста по «прикроватной» («bedside») формуле Шварца (2009) и формуле Шварца-Лиона (2012). При достижении 3-4 стадии хронической болезни почек дальнейшее лечение пациента должно обсуждаться с привлечением врача-детского хирурга (со специализацией по трансплантологии) (см. клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек» (возрастная категория дети).*

- **Рекомендовано** для оценки эффективности длительного лечения пациентов с подтвержденным диагнозом ММА использовать референсные показатели содержания

патогенетически значимых аминокислот в крови и патологических метаболитов в моче [1, 2, 4, 16].

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

- **Рекомендовано** пациентам с подтвержденным диагнозом ММА осуществлять контроль нутритивного статуса с коррекцией питания в зависимости от состояния пациента и его толерантности к белку [1, 2, 4, 16].

**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** регистрация электрокардиограммы, проведение эхокардиографии всем пациентам с подтвержденным диагнозом ММА ежегодно, при необходимости чаще, с целью диагностики кардиомиопатии и нарушений ритма сердца и проведения лечения согласно соответствующим клиническим рекомендациям [1, 4],

**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 подтвержденным диагнозом ММА проведение ультразвукового исследования 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 [1, 4, 12, 13].

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

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

- **Рекомендовано** проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга пациентам с подтвержденным диагнозом ММА с целью оценки состояния головного мозга и выявления изменений характерных для ММА [1, 4, 15, 51].

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

**Комментарии:** исследования проводятся в том числе для дифференциальной диагностики с другими наследственными заболеваниями. Возможно проведение компьютерной томографии головного мозга. При проведении КТ/ МРТ головного мозга у пациентов с ММА 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, пропионовой ацидурии, других заболеваниях. Проведение наркоза — по показаниям.

- **Рекомендовано** пациентам с подтвержденным диагнозом ММА проведение электроэнцефалографии (при диагностике и далее при наличии судорожного синдрома) 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 подтвержденным диагнозом ММА и подозрением на снижение слуха/при снижении слуха исследования 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 [1].

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

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

- **Рекомендован** прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный и повторный пациентам с подтвержденным диагнозом ММА, при наличии подозрений на поражение органа зрения, в том числе возможного развития атрофии зрительного нерва ежегодно с целью мониторинга состояния и своевременного назначения симптоматической терапии [1, 4].

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

**Комментарии:** при необходимости возможно проведение офтальмоскопии, визометрии, рефрактометрии, периметрии компьютерной, офтальмотонометрии, исследования цветоощущения, электрофизиологического исследования (регистрация зрительных вызванных потенциалов коры головного мозга), биомикрофотографии глазного дна с



использованием фундус-камеры, биомикроскопии глазного дна, оптического исследования головки зрительного нерва и слоя нервных волокон с помощью компьютерного анализатора и др.). Интервалы между визитами должны определяться индивидуально с учетом возраста, тяжести заболевания, стабильности обмена веществ и соблюдения диетотерапии.

- **Рекомендована** прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный и повторный пациентам с подтвержденным диагнозом ММА с целью назначения и коррекции диетотерапии, диспансерного наблюдения [1].

#### **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, но не реже 1 раза в год.

- **Рекомендован** мультидисциплинарный подход к наблюдению и лечению пациентов с подтвержденным диагнозом ММА специалистами разных профилей с целью обеспечения комплексной терапии и своевременной её коррекции при необходимости [1].

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

**Комментарии:** пациенты наблюдаются, в том числе после выписки из стационара, 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-нефрологом, врачом-детским хирургом (со специализацией по трансплантологии), врачом-психиатром/врачом-детским психиатром, врачом-реабилитологом, медицинским психологом, логопедом-дефектологом и другими.

Ежегодно пациенты с ММА должны проходить углубленную диспансеризацию и осуществлять необходимые реабилитационные мероприятия (Приложении А3.6).

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 (Приложение А3.8).

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

*При оказании медицинской помощи пациентам с ММА необходимо использовать мультидисциплинарный подход, что обусловлено как тяжестью состояния, так и поражением различных органов и систем.*

*Пациентам с ММА, в зависимости от необходимости, может быть оказана медицинская помощь любого вида, условия, формы, предусмотренных законодательством Российской Федерации.*

*Ведение пациентов с ММА предпочтительно проводить в специализированных центрах.*

*Следует, при возможности, использовать стационарозамещающие технологии.*

Необходимо предусмотреть наблюдение и госпитализацию пациентов в многопрофильное ЛПУ.

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 неотложной/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 другую медицинскую организацию или учреждение социального обеспечения.

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

*Постановка диагноза ММА ставит много вопросов перед родственниками пациента и перед специалистами, работающими с такими пациентами. Многочисленные проблемы, возникающие при обнаружении и развитии заболевания, требуют организации процесса оказания медицинской помощи при участии мультидисциплинарной команды специалистов.*

*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 ММА подразумевает возможность оказания первичной, специализированной и паллиативной помощи на всех этапах заболевания.
- 3) При постановке диагноза ММА, рекомендуется направить семью к специалистам, имеющему опыт работы с пациентами с ММА, обладающим современной информацией о течении заболевания и возможности участия в клинических испытаниях (новых лекарственных препаратов и/или технических устройств). В случае удаленности консультацию возможно проводить с применением телемедицинских технологий
- 4) Также важным является информирование семей о существующих общественных организациях, работающих с этой группой пациентов.
- 5) К наблюдению за пациентом с ММА 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 патогенетического лечения, контроль его эффективности и безопасности, медико-генетическое консультирование семьи при планировании деторождения с целью профилактики рождения ребенка с заболеванием, с учетомотягощенного анамнеза.*

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

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 оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Проведено определение аминокислот и ацилкарнитинов в сухом пятне крови методом tandemной масс-спектрометрии (комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом tandemной масс-спектрометрии) всем детям с клиническими признаками ММА, а также бессимптомным новорожденным при проведении неонатального скрининга в рамках расширенного неонатального скрининга	ДА/НЕТ
2.	Проведено определение аминокислот и ацилкарнитинов в сухом пятне крови методом tandemной масс-спектрометрии (комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом tandemной масс-спектрометрии) всем взрослым пациентам с клиническими признаками ММА	ДА/НЕТ
2.	Проведено определение вариантов генов в образце биологического материала методом таргетного высокопроизводительного секвенирования (исследование генов <i>MMUT</i> , <i>MMAA</i> , <i>MAB</i> , <i>MCEE</i> , <i>CD320</i> , <i>LMBRD</i> , <i>MMADHC</i> , <i>MMACHC</i> , комплекс исследований для диагностики органических ацидурий) всем пациентам с выявленными биохимическими изменениями, характерными для ММА	ДА/НЕТ
3.	Проведен прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный и повторный всем пациентам с клиническим подозрением на ММА	ДА/НЕТ
4.	Проведен прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный и повторный всем пациентам с подтвержденным диагнозом ММА	ДА/НЕТ
5.	Назначена диетотерапия и осуществляется контроль ее эффективности не реже 1 раза в год всем пациентам с ММА	ДА/НЕТ
6.	Проведено назначение #левокарнитина всем пациентам с ММА	ДА/НЕТ

7.	Проведена экстренная госпитализация и выполнены мероприятия по коррекции диетотерапии и проведению интенсивной терапии всем пациентам с ММА при угрозе или в случае развития метаболического криза	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. Nyhan WL, Fawcett N, Ando T, Rennert OM, Julius RL. Response to dietary therapy in B 12 unresponsive methylmalonic acidemia. *Pediatrics*. 1973 Mar;51(3):539-48
6. Dudley J, Allen J, Tizard J, McGraw M. Benign methylmalonic acidemia in a sibship with distal renal tubular acidosis. *Pediatr Nephrol*. 1998; 12:564–6.
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. Coman D, Huang J, McTaggart S, Sakamoto O, Ohura T, McGill J, Burke J. Renal transplantation in a 14-year-old girl with vitamin B12-responsive cblA-type methylmalonic acidemia. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21:270–3
10. Kölker S, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V. et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inher Metab Dis*. 2015 Nov;38(6):1041-57. doi: 10.1007/s10545-015-9839-3. Epub 2015 Apr 15. Erratum in: *J Inher Metab Dis*. 2015 Nov;38(6):1155-6

11. Fowler B, Leonard JV, Baumgartner MR. Causes of and diagnostic approach to methylmalonic acidurias. *J Inherit Metab Dis*. 2008; 31:350–360. doi: 10.1007/s10545-008-0839-4.
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. Methylmalonic Acidemia (<https://www.newenglandconsortium.org/methyl>)
15. Brismar J, Ozand PT. CT and MR of the brain in disorders of the propionate and methylmalonate metabolism. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994 Sep;15(8):1459-73
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.
17. Hörster F, Garbade SF, Zwickler T et al. Prediction of outcome in isolated methylmalonic acidurias: combined use of clinical and biochemical parameters. *J Inherit Metab Dis* 2009, 32:630–639
18. Haijes, H.A., Jans, J.J.M., van der Ham, M. et al. Understanding acute metabolic decompensation in propionic and methylmalonic acidemias: a deep metabolic phenotyping approach. *Orphanet J Rare Dis* 15, 68 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13023-020-1347-3>
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. Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al. *Isolated Methylmalonic Acidemia* editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023, GeneReviews® [Internet] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1231>.
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. Lubrano, R., Elli, M., Rossi, M., Travasso, E., Raggi, C., Barsotti, P., ... Berloco, P. (2007). Renal transplant in methylmalonic acidemia: could it be the best option? *Pediatric Nephrology*, 22(8), 1209–1214. doi:10.1007/s00467-007-0460-z
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.
25. Jiang YZ, Zhou GP, Wu SS, Kong YY, Zhu ZJ, Sun LY. Safety and efficacy of liver transplantation for methylmalonic acidemia: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev (Orlando)*. 2021 Jan;35(1):100592
26. Molema F, Martinelli D, Hörster F, Kölker S, Tangeraas T, de Koning B, Dionisi-Vici C, Williams M; additional individual contributors of MetabERN. Liver and/or kidney transplantation in amino and organic acid-related inborn errors of metabolism: An overview on European data. *J Inherit Metab Dis*. 2021 May;44(3):593-605
27. Oishi, K., Arnon, R., Wasserstein, M. P., & Diaz, G. A. (2016). Liver transplantation for pediatric inherited metabolic disorders: Considerations for indications, complications, and perioperative management. *Pediatric Transplantation*, 20(6), 756–769. doi:10.1111/petr.12741
28. Rafique M. Emerging trends in management of propionic acidemia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014 Apr;58(3):237-42.
29. Skovby, F., Harper, J. & Mahoney, M. 858 oral treatment of inherited vitamin b12-responsive methylmalonic acidemia (MMA). *Pediatr Res* 19, 253 (1985). <https://doi.org/10.1203/00006450-198504000-00888>
30. Zwickler T, Lindner M, Aydin HI, Baumgartner MR, Bodamer OA, Burlina AB, Das AM, DeKlerk JB, Gökçay G, Grünewald S, Guffon N, Maier EM, Morava E, Geb S, Schwahn B, Walter JH, Wendel U, Wijburg FA, Müller 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 Jun;31(3):361-7. doi: 10.1007/s10545-008-0804-2

31. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision Patrick Forny, Friederike Hörster, Diana Ballhausen, Anupam Chakrapani, Kimberly A. Chapman, Carlo Dionisi-Vici, Marjorie Dixon, Sarah C. Grünert, Stephanie Grunewald First published: *J Inherit Metab Dis.* 2021 May;44(3):566-592. doi: 10.1002/jimd.12370. Epub 2021 Mar 9. Erratum in: *J Inherit Metab Dis.* 2022 Jul;45(4):862. PMID: 33595124; PMCID: PMC8252715.
32. Touati G, Valayannopoulos V, Mention K, de Lonlay P, Jouvet P, Depondt E, Assoun M, Souberbielle JC, Rabier D, Ogier de Baulny H, Saudubray JM. Methylmalonic and propionic acidurias: management without or with a few supplements of specific amino acid mixture. *J Inherit Metab Dis.* 2006 Apr-Jun;29(2-3):288-98. doi: 10.1007/s10545-006-0351-7
33. «Nutrition Management of inherited Metabolic Diseases» Laurie E. Bern, Fran Rohr, Joanna R. Helm 2015 DOI 10.1007/978-3-319-14621-8
34. V Reid Sutton, MDSihoun Hahn, MD, PhD Elizabeth TePas, MD, MS Metabolic emergencies in suspected inborn errors of metabolism: Presentation, evaluation, and management last updated: Jun 26, 2020. <https://www.uptodate.com/contents/metabolic-emergencies-in-suspected-inborn-errors-of-metabolism-presentation-evaluation-and-managemen>
35. Peter Yorgin, MD, Robert Mak, MD, PhD Approach to the child with metabolic acidosis [https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-metabolic-acidosis?search=patient%20education%20organic%20acidemias&source=search\\_result&selectedTitle=8~39&usage\\_type=default&display\\_rank=8](https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-metabolic-acidosis?search=patient%20education%20organic%20acidemias&source=search_result&selectedTitle=8~39&usage_type=default&display_rank=8)
36. Chen CY, Tsai TC, Lee WJ, Chen HC. Continuous hemodiafiltration in the treatment of hyperammonemia due to methylmalonic acidemia. *Ren Fail.* 2007;29(6):751-4. doi: 10.1080/08860220701460426
37. Jurecki E, Ueda K, Frazier D, et al. Nutrition management guideline for propionic acidemia: An evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab.* 2019;126(4):341-354. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.02.007
38. Pinto A, Evans S, Daly A, et al. Dietary practices in methylmalonic acidemia: a European survey. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(1):147-155. doi:10.1515/jpem-2019-0277
39. 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; 26:100715. Published 2021 Jan 30. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100715
40. Summar ML, Mew NA. Inborn Errors of Metabolism with Hyperammonemia: Urea Cycle Defects and Related Disorders. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(2):231-246. doi: 10.1016/j.pcl.2017.11.004

41. Wu X, Wan D, Xie C, et al. Acute and sub-acute oral toxicological evaluations and mutagenicity of N-carbamylglutamate (NCG). *Regul Toxicol Pharmacol*. 2015;73(1):296-302. doi: 10.1016/j.yrtph.2015.07.009
42. Nashabat M, Obaid A, Al Mutairi F, et al. Evaluation of long-term effectiveness of the use of carglumic acid in patients with propionic acidemia (PA) or methylmalonic acidemia (MMA): study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):195. Published 2019 Jun 13. doi:10.1186/s12887-019-1571-y
43. Forny P, Hörster F, Ballhausen D, et al. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision [published correction appears in *J Inherit Metab Dis*. 2022 Jul;45(4):862]. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(3):566-592. doi:10.1002/jimd.12370
44. Burlina A, Cazzorla C, Zanonato E, Viggiano E, Fasan I, Polo G. Clinical experience with N-carbamylglutamate in a single-centre cohort of patients with propionic and methylmalonic aciduria. *Mol Genet Metab Rep*. 2016; 8:34-40. Published 2016 Jul 13. doi: 10.1016/j.ymgmr.2016.06.007
45. Tummolo A, Melpignano L, Carella A, et al. Long-term continuous N-carbamylglutamate treatment in frequently decompensated propionic acidemia: a case report. *J Med Case Rep*. 2018;12(1):103. Published 2018 Apr 22. doi:10.1186/s13256-018-1631-1
46. Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9:130. Published 2014 Sep 2. doi:10.1186/s13023-014-0130-8
47. Sutton VR, Chapman KA, Gropman AL, et al. Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia. *Mol Genet Metab*. 2012;105(1):26-33. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.08.034
48. Jin L, Han X, He F, Zhang C. Prevalence of methylmalonic acidemia among newborns and the clinical-suspected population: a meta-analyse. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(25):8952-8967. doi:10.1080/14767058.2021.2008351
49. Jiang YZ, Zhou GP, Wu SS, Kong YY, Zhu ZJ, Sun LY. Safety and efficacy of liver transplantation for methylmalonic acidemia: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev (Orlando)*. 2021;35(1):100592. doi: 10.1016/j.ttre.2020.100592
50. Alfadhel M, Nashabat M, Saleh M, et al. Long-term effectiveness of carglumic acid in patients with propionic acidemia (PA) and methylmalonic acidemia (MMA): a randomized clinical trial. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):422. Published 2021 Oct 11. doi:10.1186/s13023-021-02032-8
51. Benato A, Carecchio M, Burlina A, et al. Long-term effect of subthalamic and pallidal deep brain stimulation for status dystonicus in children with methylmalonic acidemia and GNAO1

- mutation. *J Neural Transm (Vienna)*. 2019;126(6):739-757. doi:10.1007/s00702-019-02010-2
52. Zhou X, Cui Y, Han J. Methylmalonic acidemia: Current status and research priorities. *Intractable Rare Dis Res*. 2018;7(2):73-78. doi:10.5582/irdr.2018.01026
  53. Qiliang L, Wenqi S, Quan W, et al. Predictors of survival in children with methylmalonic acidemia with homocystinuria in Beijing, China: a prospective cohort study. *Indian Pediatr*. 2015;52(2):119-124. doi:10.1007/s13312-015-0584-3
  54. Ramos BCF, Aranda CS, Cardona RSB, Martins AM, Solé D, Clemens SAC, Clemens R. Vaccination strategies for people living with inborn errors of metabolism in Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2023 Mar-Apr;99 Suppl 1(Suppl 1):S70-S80

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

**Анисимова Инга Вадимовна** — к.м.н., заведующая отделом организации медицинской помощи — врач-генетик ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова», член Ассоциации медицинских генетиков

**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** — акад. РАН, профессор, д.м.н.; почетный президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им акад. Б. В. Петровского», профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист педиатр Минздрава России

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

**Бушуева Татьяна Владимировна** — д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков, член ПНО Ассоциация Здоровье Детей.

**Вашакмадзе Нато Джумберовна** — д.м.н., руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

**Вишнёва Елена Александровна** — д.м.н., профессор РАН, заместитель руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В.

Петровского» по научной работе, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России

**Глоба Оксана Валерьевна** — к.м.н., врач-невролог ФГАОУ " 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 Наталья Вячеславовна** — к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского», член Союза педиатров России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)

**Зарубина Вера Владимировна** — врач-генетик медико-генетического отделения Морозовской ДГКБ ДЗМ

**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).

**Краснощекова Нина Александровна**— заведующая отделением наследственных нарушений обмена веществ ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»

**Кекеева Татьяна Николаевна** — заведующая отделением медико-генетического отделения, врач-генетик ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»

**Кретов Владимир Владимирович** — врач-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ФГАОУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России.

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

**Куцев Сергей Иванович** — академик 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., директор института педиатрии, заведующий педиатрическим отделением N 2, Университетская клиника ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, отличник здравоохранения

**Маргиева Теа Валикоевна** — к.м.н., главный специалист Методического центра аккредитации специалистов ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), врач-нефролог, член Союза педиатров России

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

**Назаренко Людмила Павловна** — профессор, д.м.н., заместитель директора по научной и лечебной работе, руководитель лаборатории наследственной патологии НИИ медицинской генетики, Томского НИМЦ РАН, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).

**Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна** — акад. РАН, профессор, д.м.н., президент Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского», заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России

**Николаева Екатерина Александровна** — 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-генетик отделение наследственных нарушений обмена веществ Морозовская ДГКБ ДЗМ, врач-невролог

**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** — к.м.н., врач-генетик ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова ", член Российского общества медицинских генетиков, член Ассоциации медицинских генетиков.

**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.

**Селимзянова Лилия Робертовна** — к.м.н., заведующая отделом НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского», доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, врач-пульмонолог, член Союза педиатров России

**Смирнова Ольга Яковлевна** — врач-генетик, старший научный сотрудник отдела стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского», член Союза педиатров 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"

**Субботин Дмитрий Михайлович** — врач-генетик ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова», член Ассоциации медицинских генетиков.

**Суханова Нателла Вахтанговна** — научный сотрудник (Лаборатория генетической эпидемиологии), врач-офтальмолог (Консультативное отделение) ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова", врач офтальмолог, член ассоциации детских офтальмологов Российской Федерации, член Союза педиатров России

**Тепяев Рустэм Фаридович** — д.м.н., руководитель службы анестезиологии-реанимации ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой ДЗМ», профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Фисенко Андрей Петрович** — д.м.н., профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, директор ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России, председатель ПНО Ассоциация Здоровье Детей

**Представители общественных пациентских организаций:**

**Панфилова Раиса** — представитель сообщества пациентов с метилмалоновой ацидурией



**Никитин Станислав Владимирович** — представитель сообщества пациентов с метилмалоновой ацидурией

**Никитина Марина Владимировна** — представитель сообщества пациентов с метилмалоновой ацидурией

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 метилмалоновой ацидемии.

Клинические рекомендации созданы на основании обзора литературы 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.

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-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;
- 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 21.04.2022 № 274н
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 Минздрава России (Министерство здравоохранения РФ) от 24 ноября 2021 г. №1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов»
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 Минздрава России от 02.05.2023 № 205н «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. 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. Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2024 год, Распоряжение Правительства Российской Федерации от 11 декабря 2023 г. № 3551-р

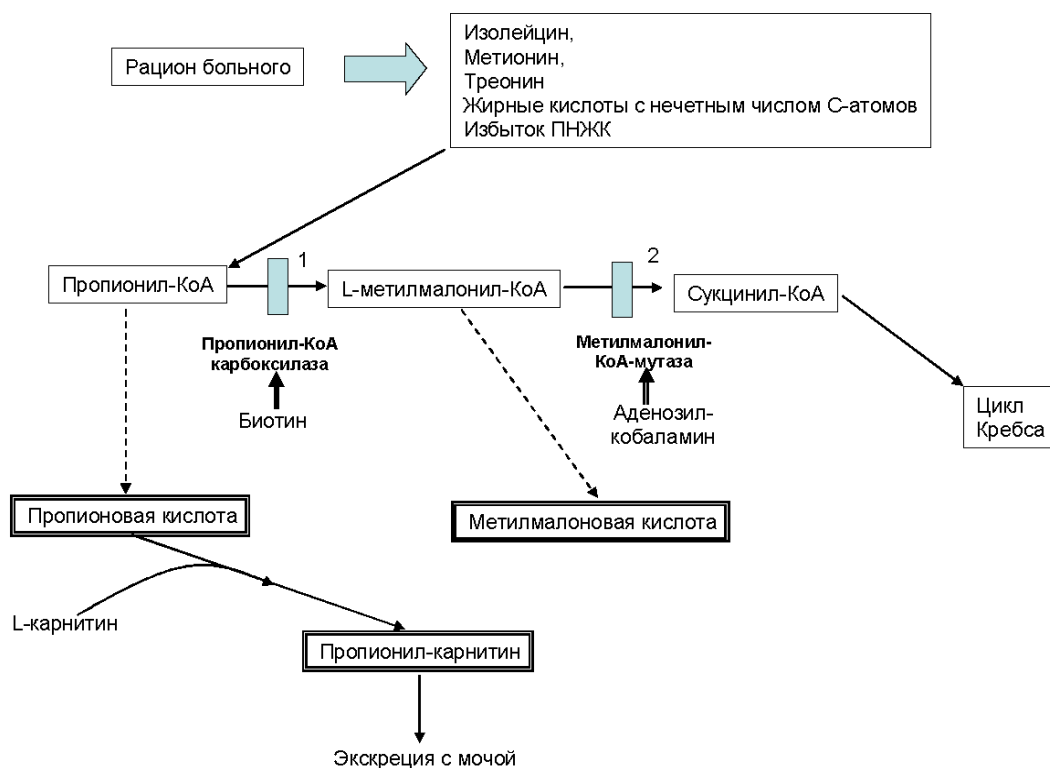
**Информация о лекарственных средствах:** <https://grls.rosminzdrav.ru/>

### **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»

## Приложение А3.1. Схема метаболических процессов при метилмалоновой 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.** Минимальный безопасный уровень белка согласно FAO/WHO/UNU 2007 в зависимости от возраста. (безопасные уровни потребления белка, среднее с поправкой на возраст + 2 SD) [1].

Младенцы (возраст годы)	возраст годы	Белок (г/кг/день)
0,5	0,1	1,77
	0,2	1,5
	0,25	1,36



	0,5-1	1.31
<b>Дети (возраст годы)</b>		
2,5	1-10	0,84-0,90
5.0		
10		
15	11-16	0,92-1,14
<b>Взрослые (возраст годы)</b>		
(Умеренная активность, 70 кг)		
18-29	>16	0,84-0,87
30-59		
<b>Взрослые (возраст годы)</b>		
(Умеренная активность, 50 кг)		
18-29		
30-59		

**Таблица 2.** Рекомендуемая потребность в макронутриентах у пациентов с ПА и ММА [37].

возраст	Натуральный белок <sup>1</sup> (г/кг/сут)	Общий белок <sup>2,3</sup> (г/кг/сут)	Энергия <sup>4</sup> (ккал/кг/сут)
0 - 6 мес.			Ж: 72 - 108
7 - 12 мес.			Ж: 64 - 96
1			Ж: 66 - 99
4			Ж: 56 - 84

9			Ж: 39 - 58
14 – 18г.			Ж: 30 - 45
19 - >70 г.			80–100% от DRI (диетический референс)
Беременность >18л-50г			1-ый триместр также как до беременности 2-ой триместр – +340 ккал/сут 3-й триместр – +452 ккал/сут
Лактация			Вариабельные значения

Комментарии:

1. рекомендуемое количество натурального белка составляет 60-100% RDA (рекомендуемая дневная норма потребления) и AI (адекватная норма потребления).
2. потребность в белке рассчитывается индивидуально для каждого пациента в зависимости от толерантности к белку, антропометрических показателей и результатов лабораторных исследований.
3. если переносимость натурального белка менее 100% AI/RDA, рекомендовано добавить СПЛП на основе аминокислот без метионина, треонина, валина, изолейцина, чтобы обеспечить минимум 100-120% AI/RDA.
4. рекомендуемая энергетическая ценность рациона составляет 80-120% DRI EER (расчетная потребность в энергии) рассчитывается на должествующий вес.

**Таблица № 3** Среднесуточные нормы физиологических потребностей в энергии для детей согласно FAO/WHO/UNU 2001 (WHO Technical Report Series 17-24 okt 2001)

Возраст (мес.)	Энергия (ккал/кг) муж.	Энергия (ккал/кг) жен
0-1	113	107
1-2	104	101
2-3	95	94
3-4	82	84
4-5	81	83
5-6	81	82
6-7	79	78
7-8	79	78
8-9	79	78
9-10	80	79
10-11	80	79
11-12	81	79
Возраст (г.)		
1-2	82,4	80,1
2-3	83,6	80,6
3-4	79,7	76,5
4-5	76,8	73,9
5-6	74,5	71,5
6-7	72,6	69,3
7-8	70,5	66,7
8-9	68,5	63,8
9-10	66,6	60,8
10-11	64,6	57,8

11-12	62,4	54,8
12-13	60,2	52,0
13-14	57,9	49,3
14-15	55,6	47,0
15-16	53,4	45,3
16-17	51,6	44,4
17-18	50,3	44,1

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

Таблица 1 Ориентировочная потребность в метионине, треонине, валине, изолейцине у больных метилмалоновой 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 ценность, ккал	Возраст применения

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	от 0 до 1 года
«Нутриген 14 -tre,- met, -val,- ile» Специализированный продукт сухой для диетического лечебного питания детей первого года жизни, больных пропионовой и метилмалоновой ацидезией, "Нутриген 14 -ile, -met, -thr, - val"*****	14	23	50,5	471	от 0 до 1 года
«Нутриген 20 -tre,- met, -val,- ile» Специализированный продукт сухой для диетического лечебного питания детей старше одного года, больных пропионовой и метилмалоновой ацидезией, "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 пропионовой и метилмалоновой ацидезией, "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 пропионовой и метилмалоновой ацидезией, "Нутриген 70 -ile, -met, -thr, - val"*****	70	0	4,5	298	старше 1 года
Milupa OU 2-prima Специализированный продукт диетического лечебного питания для детей старше 1 года, страдающих органической ацидезией - пропионовой или метилмалоновой ацидезией, "Milupa OS 2 Prima"*****	60	0	5,3	261	от 1 до 8 лет

Milupa OU 2-secunda Специализированный продукт диетического лечебного питания для детей старше 8 лет и подростков, страдающих органической ацидемией - пропионовой или метилмалоновой 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 - пропионовой или метилмалоновой ацидемией, "Milupa OS 3 Advanta"*****	70	0	1,8	287	старше 15 лет

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

**I Пример расчета питания ребенку 1 мес. (жен). Масса 4000г. Грудное вскармливание + СПЛП на основе аминокислот без метионина, треонина, валина, изолейцина «ММА/РА Анамикс Инфант» или СПЛП «Нутриген 14 -tre,- met, -val,- ile»**

1) рассчитываем базовую потребность в белке:

- Общий белок  $1,82\text{г/кг/сут} = 1,82 \times 4 = 7,28\text{г}^*$

- Натуральный белок  $1,2\text{ г/кг/сут} = 1,2 \times 4 = 4,8\text{г}$

2) Рассчитываем количество грудного молока:

В 100 мл – 1,2г белка

X – 4,8г, отсюда  $X = 4,8 \times 100 / 1,2 = 400\text{мл}$

3) Рассчитываем, сколько белка ребенок должен получить за счет СПЛП на основе аминокислот без метионина, треонина, валина, изолейцина:  $7,28 - 4,8 = 2,48\text{ г}$  белка

4) Рассчитываем, какое количество СПЛП должен получить ребенок:.

А) считаем количество смеси если в 100г. сухой смеси содержится 13,1г белка (белка - эквивалента).

В 100г – 13,1г белка

X – 2,48г, отсюда  $X = 2,48 \times 100 / 13,1 = 18,9\text{г}$  (19г) сухой смеси.



Б) считаем количество смеси, если в 100г. сухой смеси содержится 14 г белка (белка – эквивалента

В 100г – 14 г белка

$X = 2,48\text{г}$ , отсюда  $X = 2,48 \times 100 / 14 = 17,7 \text{ г}$  (18г) сухой смеси.

Учитывая, что у детей грудного возраста СПЛП желателно применять в каждой кормление, а интервал между кормлениями минимум 3 часа, распределяем на 8 приемов  $19:8=2,4\text{г}$  (2,3 г) x 8 раз в день.

В) Разводим сухую смесь:

Если 5г сухой смеси разводится на 30 мл - 2,4г (2,3) разводим на 15 мл воды

4) Рассчитываем объем и количество кормлений.

Если ребенок ест 8 раз в день, получается:

50мл грудного молока +2,5г СПЛП, разведенной на 15мл воды

5) Проверяем энергетическую ценность рациона:

В 100мл грудного молока содержится 70 ккал, значит в 400мл – 280 ккал

В 100г сухой смеси (СПЛП) содержится 469 ккал, значит в 19 г – 89 ккал

$280+89 = 369 \text{ ккал} = 91 \text{ ккал/кг}$

5) Восполняем дефицит калорий\*\*, целевая энергетическая ценность рациона 107ккал/кг:

А) Рассчитываем потребность в дополнительных калориях:

$107-91=16 \text{ ккал}$

Б) Считаем количество 10% декстрозы:

В 10мл 10% декстрозы – 4ккал

$X = 14\text{ккал}$ , отсюда  $X = 16 \times 10 / 4 = 40 \text{ мл}$  10% декстрозы в сутки, разделяем на 8 кормлений, получается 5мл 10% декстрозы в каждое кормление.

\*потребность в белке рассчитывается индивидуально для каждого пациента в зависимости от толерантности к белку, антропометрических показателей и результатов лабораторных исследований. При стабильном состоянии, отсутствии гипераммониемии, общий белок может быть увеличен за счет СПЛП без метионина, треонина, валина, изолейцина.

\*\* при дефиците калорий и невозможности добавить большее количество СПЛП без метионина, треонина, валина, изолейцина (например, в случае гипераммониемии) для достижения оптимальной энергетической ценности рациона используются растворы декстрозы, мальтодекстрин, безбелковые заменители молока.

**II Пример расчета питания ребенку 3-х лет, масса тела 15 кг с использованием СПЛП на основе аминокислот без метионина, треонина, валина, изолейцина «Нутриген 40-tre, -met, -val, -ile». Расчет проводится в соответствии с приведенными выше принципами. Соотношение б: ж: у от общей энергетической ценности рациона должно стремиться к 10:30:60.**

1) Рассчитываем базовую потребность в белке:

- Общий белок:  $1,26\text{г/кг/сут} = 1,26 \times 15 = 18,9\text{г}^*$

2) Рассчитываем натуральный белок:

$0,85\text{г/кг/сут} = 0,85 \times 15 = 12,75\text{г}$

3) Рассчитываем количество СПЛП на основе аминокислот без метионина, треонина, валина, изолейцина (если в 100г. сухой смеси содержится 40 г белка).

А) Считаем сколько белка ребенок должен получить за счет СПЛП:  $18,9 - 12,75 = 6,15$  г белка

Б) считаем количество смеси:

В 100г – 40г белка

Х – 6,15г, отсюда  $X = 6,15 \times 100 / 40 = 15$  г сухой смеси.

4) Рассчитываем энергетическую ценность рациона:

$66 - 99$  ккал/кг/сут =  $990 - 1485$  ккал в сут.

На основании данных расчетов может быть предложен следующий план питания:

	Объем	Белок натуральный (г)	Белок-эквивалент (г)	Калорийность (ккал)
«Нутриген 40 -tre,- met, -val,- ile»	15г			
Каша рисовая (детская)	20г			
Фрукты	200г			
Овощи	250г			
Картофель	100г			
Оливковое масло	5г			
Банан	150г			
Каша мультизлаковая (детская)	40г			
Макароны б/б	40г			
Сливочное масло	5г			
Немолоко	400мл			

рисовое				
ИТОГО				

\*При стабильном состоянии, отсутствии гипераммониемии, общий белок может быть увеличен за счет СПЛП без метионина, треонина, валина, изолейцина

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

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

### Разрешенные и ограниченные к потреблению продукты при ММА («пищевой светофор»)

<b>КРАСНЫЙ СПИСОК ( не разрешенные )</b>	
Мясо и мясные изделия	Баранина, говядина, свинина, мясо птиц (куры, утки, индейка), колбасы, паштеты, сардельки, сосиски, субпродукты (печень, почки, сердце), мясные деликатесы
Рыба и рыбные продукты	Рыба морская и речная свежая и замороженная, рыбные консервы, икра, крабовые и рыбные палочки, креветки, моллюски, пасты и паштеты, раки
Творог и сыры	Творог, творожники, творожные массы и сырки, брынза, сыры твердые и мягкие, сыры сырки плавленые, сырные массы
Хлеб и хлебобулочные изделия	мука (пшеничная, ржаная, овсяная, гречневая), хлеб белый и черный, хлебные палочки, баранки, булочки, печенье, пирожное, сушки, торты
Крупа и хлопья	крупа гречневая, пшено, толокно, крупа манная, ячневая, хлопья овсяные
Соевые продукты	мука соевая, продукты из сои, широко распространенные в вегетарианском питании, попкорн
Яйца	все виды яиц

Орехи	все виды орехов
<b>ЖЕЛТЫЙ СПИСОК (применять с ограничениями)</b>	
Молоко и молочные продукты	Молоко, кефир, йогурт (с содержанием белка не более 2,8 г / 100 мл) – 30 мл; Молоко, кефир, йогурт (с содержанием белка и сыворотка творожная – 120 мл; сметана – 35 мл; сливки 35% жирности – 45 мл; сливки 10% жирности – 30 мл
Крупа и крупяные изделия	рис отварной – 45 г; кукурузная крупа вареная – 35 г; кукурузные хлопья – 15 г
Овощи	картофель вареный в мундире – 80 г; картофель фри или жареный – 55 г; чипсы – 45 г; картофельное пюре быстрого приготовления – 10 г; капуста цветная вареная – 30 г; капуста брокколи сырая, вареная – 30 г; брюссельская капуста вареная – 35 г
Овощные консервы	икра баклажанная – 60 г; икра кабачковая – 50 г; шпинат (пюре) – 50 г; горошек консервированный – 30 г
Жиры и масла	сливочное масло (содержание жира 82%), топленое масло, растительные масла всех видов (жидкие и твердые), лярд (внутренний свиной жир), топленые жиры (говяжий, свиной, куриный), сало свиное (шпик, но не бекон), масло МСТ
<b>ЗЕЛЕНЫЙ СПИСОК</b> (применяемые свободно, но это не отменяет необходимости учета количества белка и аминокислот )	

Фрукты и ягоды	свежие и консервированные (или приготовленные в сахаре) фрукты: абрикосы, айва, ананас, апельсин, арбуз, виноград, гранат, груши, грейпфрут, гуава, дыня, ежевика, изюм, инжир (свежий, но не сушеный), киви, клубника, крыжовник, лимон, малина, манго, мандарин, нектарин, оливки, персик (свежий, но не сушеный), слива, смородина свежая (черная, красная, белая), терн, черника, чернослив, шелковница, яблоки, фруктовые салаты, засахаренные ягоды и фрукты
Овощи и зелень	Овощи за исключением бобовых (артишока баклажаны, брюква, кабачки, кресс-салат, капуста бело- и краснокочанная, каперсы, корнишон, лук-порей и репчатый, морковь, огурцы, пастернак, патиссоны, перец (красный, зеленый, желтый, оранжевый), помидоры, петрушка и любая зелень, ревень, редис, репа, свекла, сельдерей, салат латук, тыква, фенхель, маринованный лук, чеснок, овощи, зелень) Картофель во всех видах приготовления (с осторожностью при патологии почек, т.к. много калия); Овощные продукты в виде спредов, соусов, супов; Фрукты; Фруктовые морсы, соки, фреши, смузи, лимонады, компот;
Крупа и зерновые	мука рисовая и кукурузная, крахмал тапиоки, кукурузный и картофельный, тапиока, саго
Сахар и сладости	Сахар, фруктоза, глюкоза, молочный сахар, мальтодекстрин, солодовый экстракт, варенье, джемы, конфитюры, сиропы, мед, мармелад, леденцы, прозрачная карамель, сахарная вата, фруктовое мороженное (замороженный сок), шербет фруктовый
Напитки	питьевая вода, в том числе бутилированная и газированная, минеральные воды, газированные напитки (но не с «Аспартамом»), соки, нектары, чай, черный кофе

Разное	желирующие вещества (агар-агар, пектин, растительные смолы-камеди), пищевые ароматизаторы и красители (ваниль, ванилин, миндальная эссенция, перечная мята, шафран), горчица, душистые травы, перец, специи, уксус
--------	--

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

Исследование	Частота
Исследование уровня аммония, молочной кислоты в крови, исследование кислотно-основного состояния и газов крови	В каждый визит
Аминокислоты плазмы крови (комплексное определение концентрации аминокислоты и ацилкарнитины в крови, комплексное определение концентрации аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом тандемной масс-спектрометрии) (после 3-4ч голодания)	1 раз в 3-6 мес.
Органические кислоты в моче (комплексное определение содержания органических кислот в моче)	1 раз в 3-6 мес.
Исследование уровня свободного L-карнитина в крови (ТМС)	1 раз в 3-6 мес.
Контроль диеты (пищевой дневник)	В каждый визит
Антропометрия	В каждый визит
Клинический осмотр	В каждый визит
Исследование уровня альбумина в крови, преальбумин крови (определение соотношения белковых фракций методом электрофореза, определение соотношения белковых фракций методом высокочувствительного капиллярного электрофореза)	1 раз в 6 месяцев



Состояние костной ткани (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)	1 раз в год, при поражении почек чаще
Определение уровня витамина В12 (цианокобаламин) в крови, исследование уровня фолиевой кислоты, исследование уровня ферритина в крови	1 раз в год
Осмотр врача-невролога	По показаниям
Определение гломерулярной и тубулярной функции почек (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, исследование функции нефронов по клиренсу креатинина (проба Реберга))	1 раз в 6 мес.
Определение активности панкреатической амилазы в крови, определение активности липазы в сыворотке крови	1 раз в 6 мес.
Кардиологическое обследование (ЭКГ, ЭХО-КГ)	1 раз в 12 мес.
Когнитивные функции (IQ)	По показаниям
Офтальмологическое обследование	1 раз в 12 мес.
ЭЭГ, МРТ головного мозга, сурдологические тесты (аудиометрия)	По показаниям
Стоматологическая помощь	Не реже 1 раза в год

адаптировано из [Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidaemia and propionic acidaemia: First revision Patrick Forny, Friederike Hörster, Diana Ballhausen, Anupam Chakrapani, Kimberly A. Chapman, Carlo Dionisi-Vici, Marjorie Dixon, Sarah C. Grünert, Stephanie

Grunewald First published: J Inherit Metab Dis. 2021 May;44(3):566-592. doi: 10.1002/jimd.12370. Epub 2021 Mar 9. Erratum in: J Inherit Metab Dis. 2022 Jul;45(4):862. PMID: 33595124; PMCID: PMC8252715].

### Приложение А3.7. Тактика пред- и послеоперационного ведения пациентов.

<b>Необязательные процедуры</b>
Проверьте, что ребенок здоров (без проявлений вирусной или бактериальной инфекции) в течение 48 часов до операции. Если есть проявления, то операцию следует отложить
Последнее клиническое обследование по заболеванию должно быть проведено не менее чем за 3 месяца до операции
<b>Неотложные мероприятия и основные процедуры (&gt; 30 минут)</b>
Направьте на консультацию специалиста
При поступлении: проверьте аммоний, рН, газы крови. Если аммоний более 200 ммоль/л, рН менее 7,30 или дефицит оснований более 10 ммоль/л или ребенок чувствует себя плохо, необходимо отменить обязательные процедуры и/или направьте на консультацию специалиста
<b>Ведение предоперационное</b>
Прекратить кормление в соответствии с минимальными по времени требованиями к анестезии и начните внутривенно 10% раствор декстрозы** и электролитов с целью остановки липолиза: <ul style="list-style-type: none"><li>- 8-10 мг/кг/мин для новорожденных и детей до 1 года</li><li>- 6-7 мг/кг/мин для детей от 1 года до 12 лет</li><li>- 5-6 мг/кг/мин для подростков от 13 лет</li><li>- 4-5 мг/кг/мин для взрослых</li></ul>
Для В12-чувствительных форм необходимо введение В03ВА01 #Цианокобаламина** 1 мг парентерально за 24 часа до процедуры и в день операции [46]
Добавить внутривенно #Левокарнитин из расчета 100 мг/кг/сутки. Максимально 12 грамм для взрослых [46]
Все инфузии должны продолжаться в течение всего оперативного вмешательства. При длительных операциях необходимо рассмотреть вопрос применения жировых эмульсий для парентерального питания** (от 1 до 2 мг/кг/сутки внутривенно)
<b>Ведение послеоперационное</b>
Кормление после операции в зависимости от метаболического состояния пациента с учетом стандартных послеоперационных ведений пациентов

Продолжить симптоматическую терапию
Решение вопроса об отмене инфузионной терапии принимается индивидуально после стабилизации состояния пациента
<p>Если в послеоперационном периоде ребенок не восстановил обычный режим приема пищи или началась рвота:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- проверьте газы крови, электролиты и аммоний</li> <li>- обсудите назначение противорвотных препаратов (избегайте применения метоклопрамида)</li> <li>- продолжайте внутривенные инфузии декстрозы**, #Левокарнитин и внутривенных жировых эмульсий для парентерального питания** (1-2 гр/кг/сутки)</li> <li>- добавьте аминокислоты для парентерального питания**, если прием пищи не возобновился, из расчета 0,5-0,8 гр/кг/сутки</li> <li>- выпишите/переведите только после стабилизации метаболического состояния ребенка</li> </ul>

### Приложение А3.8. Памятка пациента с метаболическим заболеванием.

#### ПАСПОРТ ПАЦИЕНТА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ

ФИО \_\_\_\_\_

Дата рождения \_\_\_\_\_

Диагноз: \_\_\_\_\_ (МКБ-10)

Полис ОМС: \_\_\_\_\_

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОТДЕЛЕНИЯ/ЛЕЧАЩЕГО ВРАЧА: \_\_\_\_\_

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ МЗ РФ

<https://cr.minzdrav.gov.ru>

#### СКОРАЯ И НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ

У пациента высокий риск развития метаболического криза

Требуется экстренная госпитализация при наличии симптомов метаболического криза

**СИМПТОМЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО КРИЗА:** длительный отказ от еды, тошнота, рвота, угнетение сознания, судороги.

#### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- Введение белковых растворов (Аминокислоты для парентерального введения)
- Длительное голодание
- **ИСКЛЮЧИТЬ ПРОДУКТЫ** мясные, рыбные, молочные, бобовые, соевые и орехи.
- Медикаментозная терапия: препараты Вальпроевой кислоты

#### НЕЖЕЛАТЕЛЬНО:

Высокие дозы глюкокортикоидов

#### НЕОТЛОЖНАЯ ДИАГНОСТИКА:

определение электролитов крови, глюкозы, мочевины, креатинина, амилазы, КЩС (бикарбонаты, лактат, буферные основания), аммоний.

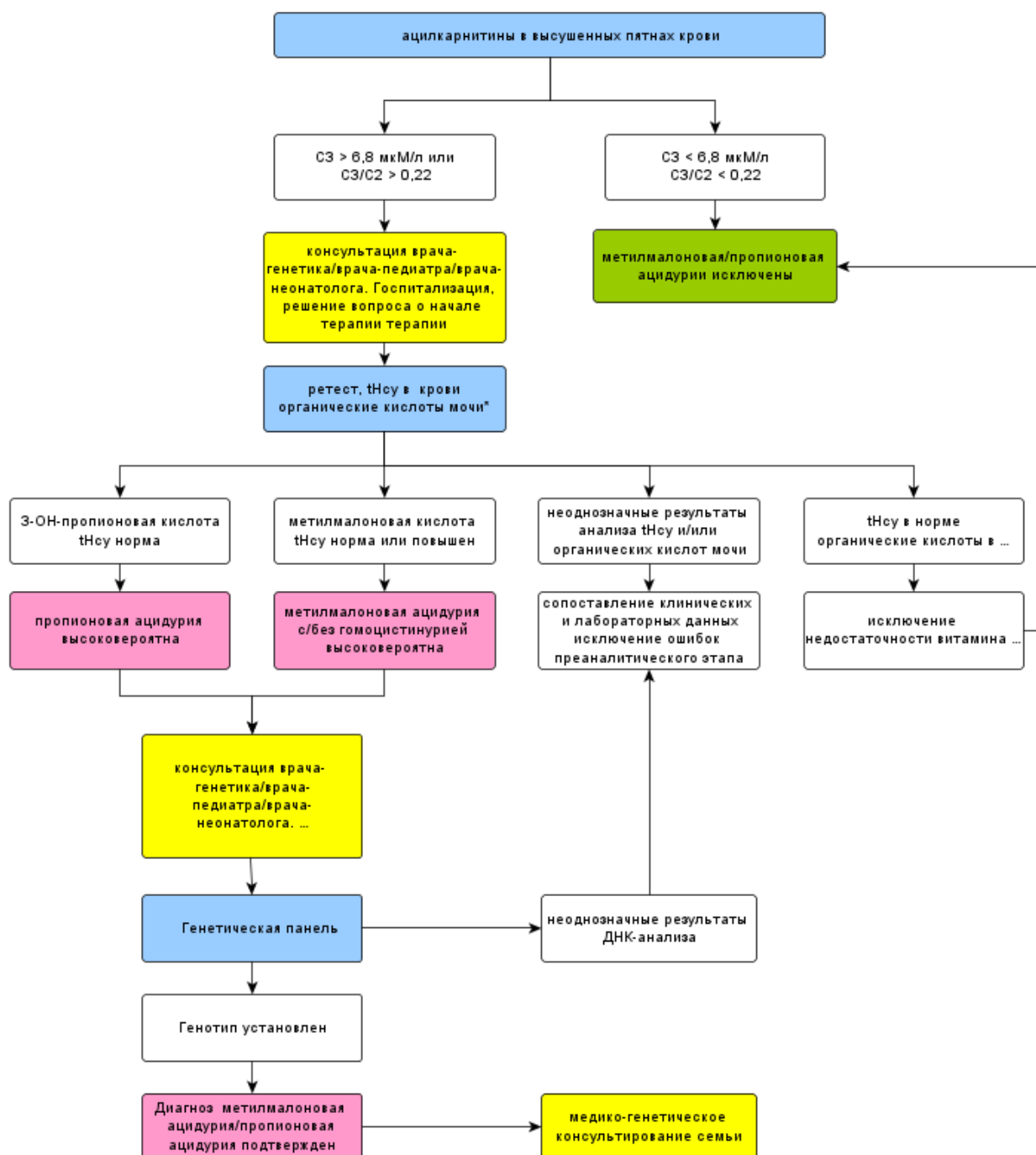
#### НЕОТЛОЖНАЯ ТЕРАПИЯ:

- Экстренное внутривенное введение декстрозы\*\*: *новорожденные и дети до 1 года 8-10 мг/кг/мин, от 1 до 3 лет 7-8 мг/кг/мин, от 4 до 6 лет 6-7 мг/кг/мин, от 7 до 12 лет 5-6 мг/кг/мин, старше 12 лет 4-5 мг/кг/мин, взрослые — 3-4 мг/кг/мин.* При снижении глюкозы

ниже 2,5 ммоль/л — струйное введение 10%-25% декстрозы из расчета 2-3 мл/кг, далее капельное введение 10% декстрозы со скоростью 7-9 мг/кг/мин до нормализации уровня глюкозы в крови. При необходимости добавление препарата группы «инсулины короткого действия и их аналоги для инъекционного введения (например, #инсулин аспарт\*\*, #инсулина растворимого растворимый [человеческого человеческого генно-инженерный] \*\*) в дозе 0,01- 0,05-0,1 МЕ/кг/ч.

- #Левокарнитин 100-200 мг/кг в сутки до нормализации состояния. В период криза и острой гипераммониемии доза может быть увеличена до 300 мг/кг/сутки (12г максимум).
- Диета. В течение 24-48 часов (не более) перевести на питание исключительно смесью аминокислот без изолейцина, метионина, треонина и валина с сохранением суточной калорийности питания.
- оперативное вмешательство/анестезия - инфузионная терапия в случаях, требующих удлинение периода голодания, растворы декстрозы\*\* (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) и растворы, влияющие на водно-электролитный баланс (калия хлорид+натрия ацетат+натрия хлорид\*\*).

## Приложение Б. Алгоритмы действий врача



## Приложение В. Информация для пациента

### Что такое метилмалоновая ацидемия/ацидурия?

Метилмалоновая ацидурия (ацидемия) — группа наследственных нарушений обмена метилмалоновой кислоты или кобаламина (витамина В12). Известно 7 форм ММА, все они связаны с нарушениями работы ферментов, которые необходимы для правильного метаболизма аминокислот: метионина, треонина, валина, изолейцина.

### Как часто встречается метилмалоновая ацидемия?

ММА – редкое заболевание. Частота ранней, тяжелой формы ММА составляет в среднем 1:50 000 живых новорожденных.

### Как проявляется метилмалоновая ацидурия?

ММА может проявляться в разном возрасте — от младенчества до детского. При этом заболевании накапливаются токсичные вещества, которые оказывают воздействие на клетки нервной системы, поджелудочной железы и сердечной мышцы. У ребенка может наблюдаться симптомы, напоминающие отравление (интоксикацию) — частые срыгивания, рвота, отказ от еды, мышечная слабость, вялость, судороги, повышенная сонливость.

Наиболее опасными для жизни состояниями, ведущими при отсутствии лечения, к необратимым последствиям вплоть до летального исхода, являются «метаболические кризы». В эти периоды повышается концентрация органических кислот в крови, аммония, изменяется кислотно-щелочное состояние крови, нарушается энергетический обмен.

Кризы обычно провоцируются такими факторами, как вирусные и бактериальные инфекции, стрессовые ситуации, травмы и, хирургические вмешательства, эмоциональные и физические нагрузки, прием некоторых лекарственных препаратов.

Неотложное лечение очень важно, так как существует высокий риск неврологических осложнений.

### Как наследуется метилмалоновая ацидурия?

Все формы ММА наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Это значит, что болезнь проявляется только в том случае, если оба родителя являются носителями болезни и, хотя сами они не болеют, передают ребенку два пораженных гена. Большинство семей, где есть ребенок с этим заболеванием, не сталкивались раньше с подобной проблемой. Риск повторного рождения больного ребенка в семье, где уже есть больные дети, составляет 25% на каждую беременность. Патогенные изменения в одном из 7 разных генов могут приводить к этому заболеванию. Крайне важно установить генетическую форму болезни, поскольку от этого зависит и тактика терапии, и прогноз.

Братья и сестры больного ребенка, могут быть больными, даже если у них на момент диагностики членов семьи не было симптомов. В данном случае необходимо провести диагностику, чтобы как можно раньше начать терапию и избежать осложнений. Также они могут быть носителями, как их родители. Что касается других членов семьи, то им важно сообщить, что они могут быть носителями. Это значит, что и у них есть риск рождения ребенка с данным заболеванием.

Все семьи с ММА должны обязательно пройти медико-генетическое консультирование и получить полную информацию от врача-генетика о риске повторного проявления данного заболевания в семье, обсудить со специалистом все вопросы, связанные с наследованием заболевания. В России медико-генетические консультации работают в каждом регионе.

С целью проведения пренатальной и преимплантационной диагностики супружеской паре предварительно необходимо пройти обследование на носительство патогенных/ вероятно-патогенных вариантов в генах *MUT*, *ММАА*, *МАВ*, *МСЕЕ*, *CD320*, *LMBRD*, *MMADHC*, *MMACHC*, 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.

### **Как устанавливается диагноз метилмалоновой ацидурии?**

На основании клинических симптомов врач может заподозрить диагноз и отправить пациента на лабораторное обследование. Методом тандемной масс-спектрометрии в крови определяют уровень таких соединений как карнитин, ацилкарнитины и аминокислоты, с помощью метода газовой хроматографии масс спектрометрией — уровень органических кислот мочи. При ММА наблюдается повышение пропионилкарнитина (C3), низкое содержание свободного карнитина (C0), повышение соотношения C3/C0 и C3/C2 в крови, в моче повышена концентрация метилмалоновой кислоты, 3-гидроксипропионовой, метиллимонной. При некоторых формах ММА также наблюдается повышение уровня гомоцистеина в крови. Пациентам с выявленными биохимическими изменениями, характерными для ММА, для подтверждения диагноза проводят молекулярно-генетическое исследование с целью выявления патогенных изменений в генах, ответственных за ММА. Обычно для этого применяют исследование с помощью таргетных генетических панелей.

### **Как лечат пациентов с метилмалоновой ацидурией?**

Основными методами лечения ММА является диетотерапия и назначение специальных лекарственных препаратов, которые позволяют снизить влияние токсичных метаболитов на организм и позволяют им легче выводиться с мочой. Диетотерапия заключается в ограничении поступления белка и тех аминокислот, метаболизм которых нарушен. Созданы специализированные лечебные смеси для питания детей разного возраста. Врач-генетик и врач-диетолог помогут рассчитать диету, правильно вводить прикорм и научат основным правилам диетотерапии. Крайне важно соблюдать все рекомендации врачей, чтобы максимально избежать развития метаболических кризов.

### **Как лечат пациентов в период метаболического криза?**

Следует временно прекратить потребление белка (на 24-48 часов). Полностью отменить белок невозможно, так как организм нуждается в поступлении белка и, если его будет поступать недостаточно, активируются процессы катаболизма.

Дома при первых признаках заболевания, особенно когда у ребенка снижен аппетит (например, при простуде, гриппоподобных симптомах, вирусных инфекциях, любых заболеваниях, сопряженных с температурой  $>37$  °С, тонзиллите, гастроэнтерите) следует начать терапию по предотвращению развития криза. Если родители не уверены в появлении у ребенка первых признаков приближающегося заболевания (бледность, сонливость, раздражительность, потеря аппетита, лихорадка, головная боль, ломота и общая боль, кашель, боль в горле или ушах), то в качестве меры предосторожности ребенку следует дать выпить раствор глюкозы один раз (таблица 1). Самыми ранними признаками обычно являются незначительные изменения в поведении, которые обычно легко замечают родители. Если ребенок относительно здоров и у него нет рвоты, а только слабость и небольшая сонливость можно поить его через рот раствором полимера глюкозы частыми небольшими порциями (таблица 1). Точный рецепт/концентрация полимера глюкозы, рекомендованный для каждого ребенка, отличается, нужно узнать у лечащего врача что именно подходит вашему ребенку. Некоторым детям не нравится вкус полимера глюкозы, и они предпочитают напитки, которые продаются в супермаркетах, но концентрации углеводов в таких напитках ниже. Покупаемые напитки нужно применять с осторожностью. Низкокалорийные напитки, напитки без добавления сахара содержат очень мало или вовсе не содержат углеводов, поэтому их не следует использовать.

С появлением первых признаков метаболического криза, не дожидаясь прихода врача, следует увеличить дозу перорального (через рот) #левокарнитина до 200 мг/кг/сутки [46].

**Таблица 1. Объем жидкости при развитии метаболического криза.**

Возраст (лет)	% декстрозы**	Объем жидкости (мл) в день через рот
0-1	10	120-150 мл/кг
1-2	15	120 мл/кг
2-9	20	При весе до 10 кг — 100 мл/кг, 11-20 кг — на первые десять килограмм 100 мл/кг, на следующие десять килограмм 50 мл/кг, при весе более 20 кг — на первые десять килограмм 100 мл/кг, на следующие десять килограмм 50 мл/кг, после 30 кг — 25 мл/кг
Старше 10	25	При весе до 10 кг — 100 мл/кг, 11-20 кг — на первые десять килограмм 100 мл/кг, на следующие десять килограмм 50 мл/кг, при весе более 20 кг — на первые десять килограмм 100 мл/кг, на следующие десять килограмм 50 мл/кг, после 30 кг — 25 мл/кг

Затем в течение 1-2 часов нужно регулярно оценивать клиническое состояние ребенка.

Если у ребенка постоянная рвота и ему не становится лучше, родителям следует незамедлительно обратиться в больницу для обследования.

Врачам скорой помощи необходимо передать выписку с заключением и рекомендациями врача по терапии в период метаболического криза.

Родителям нужно взять с собой в больницу всю информацию об использованных растворах и желательно сами растворы.

Какой нужно проводить мониторинг для пациентов?

Необходим мультидисциплинарный подход к наблюдению и лечению пациентов с ММА специалистами разных профилей с целью обеспечения комплексной терапии и своевременной её коррекции при необходимости. Для пациентов с ММА необходимы регулярные обследования. В таблице приведен примерный перечень и регулярность исследований, но в каждом случае вы должны согласовывать план обследования со своим лечащим врачом.



**Таблица 2. Примерный перечень и регулярность консультаций и исследований у пациентов с ММА**

Исследование	Интервал
Коррекция диетотерапии (проводят врачи-генетики или врачи-диетологи)	1 р/мес. на 1 году жизни, далее 1 р/3 мес. и по показаниям до 3 лет; 1 р 6 мес. после 3 лет
ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости	1 раз в год
проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ)	1 раз в год
проведение биохимического анализа крови общетерапевтического	не реже 1 раза в год Определение активности липазы в сыворотке крови, Определение активности панкреатической амилазы в крови — не реже 1 раза в 6 мес.
Общий (клинический) анализ крови	не реже 1 раза в год
определение уровня свободного карнитина, аминокислот, органических кислот мочи	каждые 3-6 месяцев в стабильном состоянии в период инфекционных заболеваний, метаболического криза не реже 1 раза в 7-10 дней
Кардиологическое обследование (ЭКГ, ЭХО-КГ)	В момент диагностики заболевания, далее 1 раз в год

### **Как пациенты получают лечение в Российской Федерации?**

ММА относится к числу редких наследственных болезней обмена веществ и входит в перечень редких (орфанных) заболеваний, лечение которых проводится за счет средств регионального бюджета. После установление диагноза необходимо включение пациента в региональный сегмент регистра по жизнеугрожающим редким (орфанным) заболеваниям, с целью дальнейшего обеспечения необходимым лечебным питанием и лекарственными препаратами. В разных регионах за ведение регистра отвечают разные специалисты, но чаще всего это врачи-генетики, поэтому после установления диагноза обязательно нужно обратиться к региональному врачу генетику.

### **Как могут помогать родные и близкие?**

Не забывайте — от семьи также зависит успех лечения. Нужно соблюдать рекомендации, ни при каких условиях не допускать «срывов» в диетотерапии, следует уделять внимание реабилитации и плановым обследованиям. Все члены семьи должны знать, что ребенок нуждается в особом питании и близкие родственники должны освоить навыки расчета диеты. Родители пациента с ММА, 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 А3.8).

**Приложение Г1 - ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.**

Не применимо.