

Клинические рекомендации

Недостаточность 3-метилкротонил-КоА карбоксилазы (3-метилкротонилглицинурия, метилкротонил КоА карбоксилазная недостаточность)

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

Возрастная группа: дети и взрослые

Год утверждения: **202_**

Разработчик клинической рекомендации:

- Ассоциация медицинских генетиков
- Союз педиатров России

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)	8
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	8
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	9
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	11
2.1 Жалобы и анамнез	11
2.2 Физикальное обследование	12
2.3 Лабораторные диагностические исследования	12
2.4 Инструментальные диагностические исследования	14
2.5 Иные диагностические исследования.....	16
Консультации и наблюдение специалистов.....	16
2.5.2 Дифференциальная диагностика.....	18
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	19
3.1 Патогенетическое лечение.....	19
3.1.1 Лечение пациентов в период метаболического криза	20
3.2 Симптоматическое лечение	20
3.3 Хирургическое лечение	21
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.	21

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	21
5.1 Профилактика	21
5.2 Диспансерное наблюдение	22
6. Организация оказания медицинской помощи	25
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	25
Список литературы.....	27
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	33
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	36
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	39
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	44
Приложение В. Информация для пациента	46
Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	51

Список сокращений

C3 — пропионилкарнитин;

C5:1 — 3-метилкротонилкарнитин;

C5OH — 3-гидроксиизовалерилкарнитин;

ГХ/МС — газовая хроматография с масс-спектрометрией;

КоА — коэнзим А;

МКК — 3-метилкротонил-КоА карбоксилаза;

НМКК — недостаточность 3-метилкротонил-КоА карбоксилазы;

ТМС — тандемная масс-спектрометрия.

Термины и определения

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

Неонатальный скрининг — проведение массового обследования новорожденных детей на наиболее распространенные врожденные и наследственные заболевания в целях предотвращения развития тяжелых форм заболеваний до развития клинических симптомов и своевременного лечения.

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Недостаточность 3-метилкротонил-КоА карбоксилазы — это наследственное состояние, обусловленное биаллельными патогенными вариантами в генах *MCCC1* (*MCCA*) или *MCCC2* (*MCCB*), кодирующих соответственно альфа- и бета-субъединицы митохондриального фермента 3-метилкротонил-КоА карбоксилазы (МКК). МКК — одна из четырех биотинзависимых карбоксилаз, которая катализирует карбоксилирование 3-метилкротонил-КоА в 3-метилглутаконил-КоА в метаболизме лейцина. Недостаточность или отсутствие активности фермента МКК приводит к нарушению распада лейцина и накоплению его токсичных производных в организме [1, 2].

Синонимы: изолированная недостаточность 3-метилкротонил-КоА карбоксилазы, 3-метилкротонилглицинурия.

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

Недостаточность 3-метилкротонил-КоА карбоксилазы (НМКК) — аутосомно-рецессивное состояние, характеризующееся нарушением метаболизма лейцина и обусловленное гомозиготными или компаунд-гетерозиготными мутациями генов *MCCC1* (*MCCA*) или *MCCC2* (*MCCB*), кодирующих альфа- и бета-субъединицы митохондриального фермента 3-метилкротонил-КоА карбоксилазы (МКК). Заболевание было впервые описано в 1970 году у девочки 4,5 месяцев, у которой отмечались нарушение вскармливания, мышечная гипотония, задержка моторного развития, мышечная атрофия и высокая концентрация 3-гидроксиизовалериановой кислоты и 3-метилкротонилглицина в моче [3]. В дальнейшем было выявлено много случаев бессимптомного течения заболевания при наличии соответствующих биохимических и молекулярно-генетических изменений.

МКК принадлежит к семейству биотин-содержащих карбоксилаз. МКК состоит из двух гетеросубъединиц — альфа и бета (α и β), которые формируют додекамер $\alpha\beta\beta\beta$ весом 845 кДа [2]. Ген *MCCC1* (*MCCA*), кодирующий биотин-содержащую альфа-субъединицу МКК, состоит из 19 экзонов и картирован на длинном плече 3 хромосомы (3q25-q27); ген *MCCC2*, кодирующий бета-субъединицу МКК, состоит из 17 экзонов и расположен на длинном плече 5 хромосомы (5q12-q13) [1]. Альфа-субъединица содержит домен биотинкарбоксилазы, домен белка-транспортера биотинкарбоксилазы, ковалентно связанный с биотином, и сайт связывания субстратов (бикарбоната и АТФ). Бета-

субъединица содержит домен карбоксилтрансферазы и связывает 3-метилкротонил-КоА [2, 4-6]. При снижении активности МКК возникает нарушение на четвертом этапе катаболизма лейцина — не происходит карбоксилирования 3-метилкротонил-КоА в 3-метилглютаконил-КоА (рис. 1). Активность мутантного фермента не стимулируется биотином, что отличает НМКК от множественной карбоксилазной недостаточности. В результате снижения активности МКК происходит накопление органических кислот в моче (3-гидроксиизовалериановая кислота и 3-метилкротонилглицин) [2], а также повышение концентрации ацилкарнитинов крови (3-гидроксиизовалерилкарнитин, соотношение 3-гидроксиизовалерилкарнитина к пропионилкарнитину и иногда 3-метилкротонилкарнитин) [7]. Оказывая токсическое воздействие на ткани, в первую очередь на центральную нервную систему и печень, у пациентов развиваются гипогликемия, гипераммониемия, недостаточность свободного карнитина, задержка развития, судороги [6].

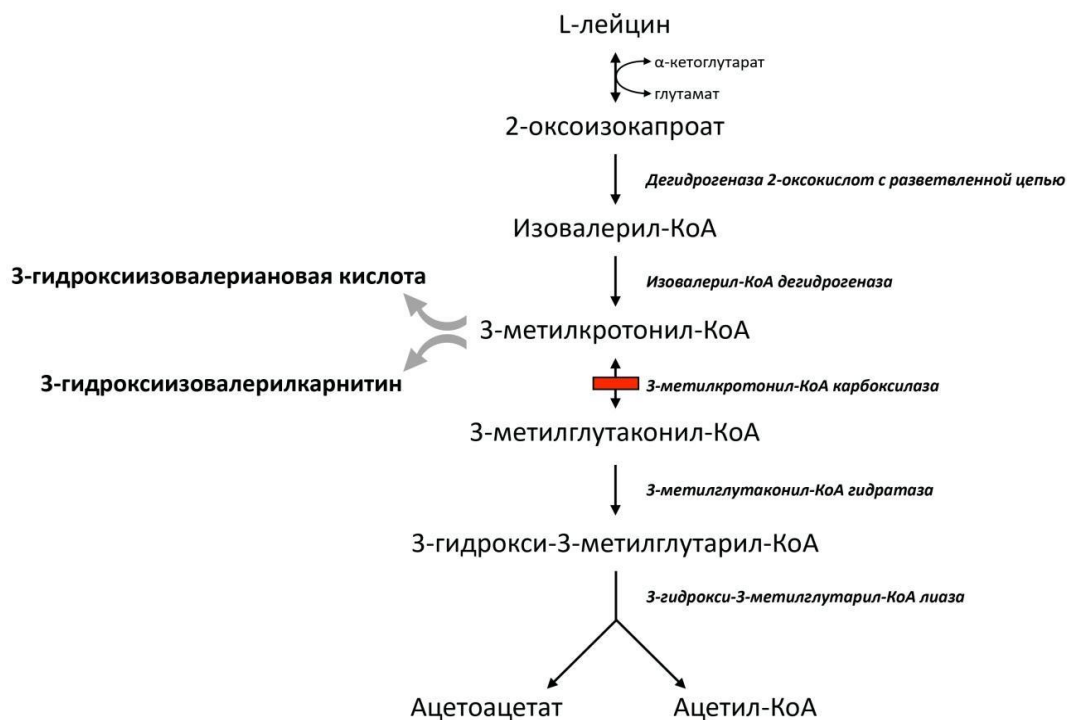


Рисунок 1. Катаболизм L-лейцина. При снижении активности 3-метилкротонил-КоА карбоксилазы (МКК) возникает нарушение на четвертом этапе катаболизма лейцина (красная черта), не происходит карбоксилирования 3-метилкротонил-КоА в 3-метилглютаконил-КоА. В результате повышается уровень 3-гидроксиизовалериановой кислоты и 3-гидроксиизовалерилкарнитина в моче. Известны дефициты всех ферментов, указанных курсивом.

Согласно данным ClinVar, в настоящее время известно по меньшей мере о 126 патогенных вариантах гена *MCCC1* и 78 патогенных вариантах гена *MCCC2*,

ассоциированных со снижением активности фермента и повышением концентрации метаболитов в крови и/или моче.

Заболевание генетически и фенотипически гетерогенно. В настоящее время не установлено корреляций между генотипом и клинической картиной НМКК [7], поскольку известные патогенные варианты не были связаны исключительно ни с легкой/бессимптомной формой, ни с более тяжелой формой НМКК [1, 4, 8, 9]. Различий в фенотипе между НМКК 1 типа, вызванной мутациями в гене *MCCC1*, и НМКК 2 типа, вызванной мутациями в гене *MCCC2*, также не установлено [10], а степень фенотипической тяжести варьирует среди пациентов [9]. Показано, что даже полное отсутствие активности фермента МКК далеко не всегда приводит к клиническим симптомам [1, 4]. Предполагается, что на фенотип НМКК влияют не только генотипы локусов *MCCC1* и *MCCC2*, но и другие модифицирующие гены и факторы внешней среды [11-13].

Высокий уровень 3-гидроксиизовалериановой кислоты в биологических жидкостях объясняется гидратацией 3-метилкротонил-КоА до 3-гидроксиизовалерил-КоА под действием кротоназы с последующим гидролизом КоА эфиров, а высокая концентрация 3-метилкротонилглицина является следствием конъюгации 3-метилкротонил-КоА с глицином [14]. Увеличение концентрации ацил-КоА-тиоэфиров приводит не только к накоплению в биологических жидкостях ацил-КоА-производных и к метаболическому ацидозу, но также к их связыванию с карнитином и выведению из организма, так как ацилкарнитины (3-гидроксиизовалерилкарнитин) не реабсорбируются в почечных канальцах. Снижение уровней свободного карнитина ухудшает транспорт жирных кислот через митохондриальную мембрану и генерацию энергии для метаболических процессов [15]. Голодание, инфекции, а также иммунизация стимулируют процессы катаболизма, способствуют увеличению концентрации аминокислот, в том числе лейцина, и усугублению тяжести процессов по цепи молекулярного патогенеза.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

НМКК является одной из самых частых нарушений из группы органических ацидурий, выявляемых с помощью тандемной масс-спектрометрии в рамках неонатального скрининга, в Европе, Северной Америке и Австралии. В различных популяциях частота заболевания варьирует: от 1:2,615 в Германии до 1:68,333 в Китае [16-23]. В Российской Федерации частота заболевания не определена.

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

Согласно МКБ-10, НМКК относится к классу IV — Болезням эндокринной системы, расстройству питания и нарушению обмена веществ.

МКБ-10: E71.1 — Другие виды нарушения обмена аминокислот с разветвленной цепью.

МКБ-11: 5C50.E0 — Классические органические ацидурии.

ОМIM: 210200 (НМКК 1 типа), 210210 (НМКК 2 типа).

ORPHA code: 6

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Различают НМКК 1 типа, вызванную мутациями в гене *MCCC1*, и НМКК 2 типа, вызванную мутациями в гене *MCCC2*. Различий в фенотипе между НМКК 1 типа и 2 типа не установлено [10].

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

Пациенты с НМКК имеют переменный клинический фенотип, при этом подавляющее большинство пациентов не имеют симптомов, а у небольшой подгруппы наблюдаются клинические симптомы, обычно связанные с провоцирующими внешними факторами. Многие новорожденные, диагностированные в настоящее время с помощью расширенных скрининговых программ, остаются бессимптомными, что указывает на очень низкую клиническую пенетрантность заболевания [37]. У единичных пациентов может возникнуть острый метаболический кризис, обычно в возрасте от 2 до 33 месяцев после незначительной инфекции, голодания или введения богатой белком диеты. В таких редких случаях НМКК манифестирует как Рейе-подобным синдромом, который провоцируется инфекционным заболеванием, вакцинацией, голоданием или введением в диету высокобелковой пищи. Основными симптомами являются отказ от еды, рвота, повышенная возбудимость, мышечная гипотония, угнетение сознания, летаргия, апноэ, опистотонус, гиперкинетические расстройства, энцефалопатия, эпилептические приступы по типу инфантильных спазмов или судороги на фоне метаболического кетоацидоза, гипогликемия, иногда в сочетании с гипераммониемией [6, 16, 24-27]. В промежутках между метаболическими кризисами больные часто бессимптомны. Между эпизодами метаболического криза пациенты обычно не имеют симптомов.

У некоторых пациентов в подростковом и взрослом возрасте описывают слабость и утомляемость, но связь этих симптомов с НМКК не всегда точно установлена.

НМКК, несмотря на низкую пенетрантность, в крайне редких случаях может привести к тяжелому клиническому фенотипу, напоминающему классическую

органическую ацидурию. Однако ни генотип, ни биохимический фенотип не могут помочь в прогнозировании клинического течения.

В редких случаях у пациентов с НМКК наблюдаются эпизоды острого нарушения мозгового кровообращения, кардиомиопатия, алопеция, нарушение функции печени, задержка физического, моторного, психоречевого развития [17, 27-29]. Известны случаи летального исхода в результате энцефалопатии, остановки сердца, апноэ, метаболического криза [6, 30-32].

При проведении компьютерной томографии (КТ)/ магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у пациентов с клиническими симптомами НМКК выявляют атрофию серого и белого вещества головного мозга [33], истончение мозолистого тела, кальцификаты в области таламусов [34], задержку миелинизации [35], а также поражение белого вещества, напоминающее лейкодистрофию [36].

Биохимические изменения, характерные для НМКК, выявляются при помощи количественного и качественного анализа органических кислот мочи методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией (ГХ/МС) и определения профиля ацилкарнитинов крови методом тандемной масс-спектрометрии (ТМС). У пациентов с НМКК отмечается повышение концентраций 3-метилкротонилглицина и 3-гидроксиизовалериановой кислоты [2], а также высокая концентрация в крови 3-гидроксиизовалерилкарнитина (C5OH), увеличенное соотношение C5OH к пропионилкарнитину (C3) и иногда высокая концентрация 3-метилкротонилкарнитина (C5:1) [7]. Часто при НМКК обнаруживают вторичную недостаточность свободного карнитина, поскольку он связывается с токсическим метаболитом 3-гидроксиизовалериановой кислотой и конъюгат выводится с мочой.

В литературе известны случаи, когда повышение концентрации метаболитов у новорожденных являлось следствием материнской НМКК [38-40]. При этом почти все матери не имели клинических симптомов заболевания и лишь в одном случае сообщалось о симптомах мышечной слабости у матери во взрослом возрасте.

Кроме того, сообщалось, что у гетерозиготных носителей вариантов в генах *MCCC1* или *MCCC2* определялись изменения метаболитов, характерных для НМКК [41, 38]. В связи с этим НМКК не включена в программы неонатального скрининга [43-46].

В литературе описаны случаи внутрисемейной вариабельности фенотипа НМКК [47-49].

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

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.

Критерии установления диагноза и состояния

Диагноз НМКК устанавливается на основании совокупности анамнестических данных, клинических данных, результатов лабораторного исследования (биохимического и молекулярно-генетического анализа). Определение повышенной концентрации 3-метилкротонилглицина и 3-гидроксиизовалериановой кислоты при количественном и качественном анализе органических кислот мочи, а также повышенной концентрации ацилкарнитинов крови (C5OH, C5:1, повышение соотношения C5OH/C3) позволяет установить клинический диагноз.

Выявление патогенных и вероятно-патогенных вариантов генов *MCCC1* (*MCCA*) или *MCCC2* (*MCCB*) по результатам ДНК-диагностики позволяет подтвердить диагноз на молекулярно-генетическом уровне.

2.1 Жалобы и анамнез

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

- *отягощенный семейный анамнез (сходные симптомы у родных братьев и сестер пробанда, близкородственный брак);*
- *манифестация заболевания до 3-5 лет;*
- *остановка/ задержка/ утрата ранее приобретенных психомоторных навыков;*
- *вялость, слабость, быстрая утомляемость;*
- *угнетение сознания от сонливости до комы;*
- *судорожные приступы;*
- *нарушения вскармливания, отказ от еды;*

- эпизоды рвоты после приема богатой белками пищи;
- необъяснимое беспокойство, плач, тремор конечностей, гипервозбудимость;
- дыхательные нарушения, включая эпизоды апноэ;
- волнообразное (кризовое) течение заболевания;
- синдром дефицита внимания и гиперактивности;
- кардиомиопатии и нарушения ритма сердца;
- мышечная диффузная гипотония.

Жалобы и анамнез также описаны в разделе «Клиническая картина».

2.2 Физикальное обследование

При осмотре необходимо обратить внимание на основные клинические проявления НМКК:

- диффузная мышечная гипотония («синдром вялого ребенка»);
- задержка психомоторного развития;
- судорожные приступы;
- увеличение печени и селезенки (в 10% случаев).

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Основные лабораторные методы подтверждения диагноза НМКК включают количественный и качественный анализ органических кислот мочи, определение ацилкарнитинов крови и молекулярно-генетические исследования генов *MCCC1* и *MCCC2*. Данные исследования проводятся в специализированных генетических лабораториях.

- **Рекомендовано:** комплексное определение содержания органических кислот в моче всем пациентам с клиническими признаками, характерными для НМКК, с целью подтверждения диагноза биохимическими методами и дифференциальной диагностики с другими наследственными нарушениями обмена веществ [6, 50].

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

Комментарии: исследование проводится методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией (ГХ/МС). Профили органических кислот в моче при НМКК характеризуются повышенной экскрецией 3-метилкротонилглицина и 3-гидроксиизовалериановой кислоты [6, 7].

- **Рекомендовано:** комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом тандемной масс-спектрометрии всем пациентам с клиническими признаками, характерными для НМКК, с целью подтверждения диагноза биохимическими методами и дифференциальной диагностики с другими наследственными нарушениями обмена веществ [6, 50].

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

Комментарии: характерным для НМКК является повышение в крови уровня C5OH, увеличенное соотношение C5OH/C3. Иногда у пациентов наблюдается высокая концентрация C5:1 и вторичная недостаточность свободного карнитина [7]. Алгоритм дифференциальной диагностики НМКК с другими заболеваниями, ассоциированными с повышенным уровнем C5OH, приведен в Приложении Б.

- **Рекомендовано:** определение вариантов генов в образце биологического материала другом или неуточненном, неклассифицированные в других рубриках, методом таргетного высокопроизводительного секвенирования (03.Я99.18.998.041) (молекулярно-генетическое исследование генов *MCCC1* и *MCCC2*) всем пациентам с биохимическими изменениями и клиническими симптомами, характерными для НМКК, с целью подтверждения диагноза на молекулярно-генетическом уровне [6].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: исследование проводят с целью поиска биаллельных патогенных вариантов в генах *MCCC1* и *MCCC2*.

- **Рекомендовано:** общий (клинический) анализ крови развернутый пациентам с клиническими признаками, характерными для НМКК, с целью выявления изменений и своевременной коррекции состояния [16, 50].

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

Комментарии: проводится при первичном обследовании и контролируется не реже 1 раза в год. При наличии изменений целесообразно рассмотреть возможность направления на прием (осмотр, консультацию) врача-гематолога первичный.

- **Рекомендовано:** исследование уровня водородных ионов (рН) крови; исследование уровня буферных веществ в крови; обнаружение кетоновых тел в моче детям с клиническими признаками, характерными для НМКК, с целью своевременной коррекции терапии при подозрении на развитие метаболического криза [50, 51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: лабораторными предвестниками развития метаболического криза являются тенденция к метаболическому ацидозу с дефицитом оснований. Исследования целесообразно проводить и взрослым пациентам при наличии показаний.

- **Рекомендовано:** исследование уровня глюкозы, аммиака, молочной кислоты в крови всем пациентам с клиническими признаками, характерными для НМКК, и при подозрении на метаболический ацидоз с целью диагностики и своевременной коррекции терапии [5, 51, 52].

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

Комментарии: у пациентов с НМКК может отмечаться гипогликемия, гипераммониемия и повышенная концентрация лактата (молочной кислоты) в крови.

- **Рекомендовано:** анализ крови биохимический общетерапевтический; исследование уровня альбумина, общего белка, общего билирубина, свободного и связанного билирубина, мочевины, креатинина, калия, натрия в крови; определение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы в крови всем пациентам с клиническими признаками, характерными для НМКК, с целью выявления поражения печени [5, 51, 52, 53, 54].

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

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендовано:** магнитно-резонансная томография головного мозга детям с клиническими признаками, характерными для НМКК, с целью оценки состояния головного мозга и дифференциальной диагностики с другими наследственными заболеваниями [34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: при проведении КТ/МРТ головного мозга у пациентов с НМКК выявляют атрофию серого и белого вещества головного мозга [33], истончение мозолистого тела, кальцификаты в области таламусов [34], задержку миелинизации [35], а также поражение белого вещества, напоминающее лейкодистрофию [36]. Следует отметить, что данные нарушения не являются высокоспецифичными и могут наблюдаться при других заболеваниях. Наркоз проводится по показаниям, вид определяется врачом-анестезиологом-реаниматологом и лечащим врачом в зависимости от клинического статуса (комбинированный эндотрахеальный наркоз, комбинированный ингаляционный наркоз (в том числе с применением ксенона), тотальная внутривенная анестезия).

- **Рекомендовано:** магнитно-резонансная томография головного мозга взрослым пациентам с клиническими признаками, характерными для НМКК, с целью оценки состояния головного мозга и дифференциальной диагностики с другими наследственными заболеваниями [63].

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

Комментарии: при проведении КТ/МРТ головного мозга у пациентов с НМКК выявляют атрофию серого и белого вещества головного мозга [33], истончение мозолистого тела, кальцификаты в области таламусов [34], задержку миелинизации [35], а также поражение белого вещества, напоминающее лейкодистрофию [36]. Следует отметить, что данные нарушения не являются высокоспецифичными и могут наблюдаться при других заболеваниях. Наркоз проводится по показаниям, вид определяется врачом-анестезиологом-реаниматологом и лечащим врачом в зависимости от клинического статуса (комбинированный эндотрахеальный наркоз, комбинированный ингаляционный наркоз (в том числе с применением ксенона), тотальная внутривенная анестезия).

- **Рекомендовано:** эхокардиография; регистрация электрокардиограммы взрослым пациентам с клиническими признаками, характерными для НМКК, с целью своевременной диагностики и контроля лечения кардиомиопатии и нарушений ритма сердца [16].

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

Комментарии: в литературе описаны случаи развития кардиомиопатии у пациентов с НМКК [6, 48]. При необходимости, возможно проведение холтеровского мониторирования сердечного ритма и/или суточное мониторирование артериального давления (согласно соответствующим клиническим рекомендациям по нарушениям ритма сердца и/или артериальной гипертензии). При выявлении нарушений целесообразен прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный.

- **Рекомендовано:** эхокардиография; регистрация электрокардиограммы детям с клиническими признаками, характерными для НМКК, с целью своевременной диагностики и контроля лечения кардиомиопатии и нарушений ритма сердца [48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: в литературе описаны случаи развития кардиомиопатии у пациентов с НМКК [6, 48]. При необходимости, возможно проведение холтеровского мониторирования сердечного ритма и/или суточное мониторирование артериального давления (согласно соответствующим клиническим рекомендациям по нарушениям ритма

сердца и/или артериальной гипертензии). При выявлении нарушений целесообразен прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога первичный.

- **Рекомендовано:** электроэнцефалография всем детям с клиническими признаками, характерными для НМКК, с целью своевременной диагностики и контроля лечения эпилепсии [6, 12, 62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: для НМКК характерны эпилептические приступы по типу инфантильных спазмов и развитие энцефалопатии [6, 12, 32]. Электроэнцефалография с видеомониторингом проводится при необходимости. Требуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный.

- **Рекомендовано:** электроэнцефалография взрослым пациентам с клиническими признаками, характерными для НМКК, с целью своевременной диагностики и контроля лечения эпилепсии [6, 63].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: для НМКК характерны эпилептические приступы по типу инфантильных спазмов и развитие энцефалопатии [6, 12, 32]. Электроэнцефалография с видеомониторингом проводится при необходимости. Требуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный.

2.5 Иные диагностические исследования

Консультации и наблюдение специалистов.

Для наблюдения пациентов с установленным диагнозом НМКК (наличие клинических симптомов, биохимических и молекулярно-генетических данных) необходимо применение мультидисциплинарного подхода ввиду того, что данное заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, что в свою очередь диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей. Показаны приемы (осмотр, консультация) врача-генетика, врача-невролога, врача-гастроэнтеролога, врача-педиатра/ врача-терапевта/ врача общей практики (семейного врача) первичные и повторные, а также врачей других специальностей пациентам с НМКК, имеющим нарушения функций соответствующих органов и систем.

- **Рекомендовано:** прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный и повторный всем пациентам с клиническими признаками НМКК и с подтвержденным

лабораторными методами диагнозом НМКК с целью проведения дифференциальной диагностики, определения тактики ДНК-диагностики, интерпретации полученных результатов, проведения медико-генетического консультирования семьи, а также назначения диетотерапии и далее ее коррекции, при необходимости [55].

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

Комментарии: консультация врача-генетика на этапе диагностики необходима для определения тактики ДНК-диагностики, корректной интерпретации результатов молекулярно-генетических исследований, определения генетических рисков в семье. Для назначения и коррекции терапии также возможны прием (осмотр, консультация) врача-педиатра или врача-диетолога первичный и повторный (при необходимости). Высокоуглеводная и низкобелковая диета с ограничением лейцина назначается только пациентам с клиническими симптомами заболевания, бессимптомным детям, выявленным при проведении неонатального скрининга, такая терапия не назначается. Интервалы между визитами должны определяться индивидуально с учетом возраста, тяжести заболевания, стабильности обмена веществ и соблюдения диетотерапии.

- **Рекомендовано:** прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный и повторный всем детям с клиническими признаками, характерными для НМКК, при подозрении или наличии неврологических нарушений с целью своевременной диагностики и лечения выявленной патологии [56].

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

Комментарии: у пациентов с НМКК отмечаются повышенная возбудимость, мышечная гипотония, угнетение сознания, летаргия, апноэ, повышение мышечного тонуса, гиперкинетические расстройства, энцефалопатия, эпилептические приступы по типу инфантильных спазмов или судороги на фоне метаболического кетоацидоза, гипогликемия, иногда в сочетании с гипераммониемией [6, 16, 24-27]. В промежутках между метаболическими кризами больные часто бессимптомны. В редких случаях у пациентов с НМКК наблюдается задержка физического, моторного, психоречевого развития [17, 27-29]. В ряде случаев может быть необходим прием (осмотр, консультация) врача-психиатра первичный детям при подозрении или наличии психических расстройств. Появление психических расстройств связывают с накоплением токсичных метаболитов. Коррекция диетотерапии способствует разрешению симптомов нарушения психики. У взрослых пациентов при появлении соответствующих жалоб также требуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный.

- **Рекомендовано:** прием (тестирование, консультация) медицинского психолога, врача физической и реабилитационной медицины или врача, выполняющего его функцию (специалиста по медицинской реабилитации: врача по лечебной физкультуре и др.) первичный и повторный; разработка индивидуальной программы дефектологической реабилитации; разработка индивидуальной программы логопедической реабилитации пациентам с НМКК и их семьям с целью оказания психолого-педагогической поддержки [57, 58].

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

Комментарии: 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

Дифференциальная диагностика проводится с другими органическими ацидуриями, нарушениями окисления жирных кислот и другими заболеваниями, сопровождающимися Рейе-подобным синдромом, а также множественной недостаточностью карбоксилаз (недостаточность биотинидазы, недостаточность синтетазы голокарбоксилаз) [59].

Алгоритм дифференциальной диагностики НМКК с другими заболеваниями, ассоциированными с повышенным уровнем C5OH, приведен на рис. 1Б в приложении Б.

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

Основные принципы терапии при НМКК направлены на предотвращение метаболической декомпенсации (метаболического криза), снижение образования токсичных органических кислот, предупреждению развития токсического поражения тканей головного мозга и внутренних органов, с обеспечением при этом процессов нормального роста и нутритивного статуса детей.

3.1 Патогенетическое лечение

Необходимо избегать голодания и других провоцирующих факторов, а также проводить регулярный мониторинг концентрации свободного карнитина.

- **Рекомендуется** назначение диетотерапии пациентам с клиническими симптомами НМКК с целью проведения патогенетического лечения [50].

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

Комментарий: основными компонентами лечения пациентов с НМКК являются высокоуглеводная и низкобелковая диета с ограничением лейцина для профилактики возникновения гипогликемии и метаболического криза. Диетотерапия назначается при наличии клинических симптомов болезни. В ряде случаев, диетотерапия продолжается до подросткового и взрослого возраста. Необходимо избегать голодания и других провоцирующих факторов.

- **Рекомендовано:** прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный и повторный всем пациентам с клиническими симптомами НМКК с целью расчета диеты [50].

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

- **Рекомендуется** назначение А16АА01 Левокарнитин в дозировке 50-200 мг/кг/сутки пациентам с клиническими симптомами НМКК, имеющим недостаток свободного карнитина, с целью предотвращения вторичного дефицита карнитина [50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: дальнейшая корректировка дозы в зависимости от уровня свободного карнитина. Необходимо регулярное исследование уровня свободного L-карнитина в крови,

комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом тандемной масс-спектрометрии.

3.1.1 Лечение пациентов в период метаболического криза

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 метаболического ацидоза и водно-электролитных нарушений, а также энергетическую поддержку. В случае развития метаболического криза необходима экстренная госпитализация с целью незамедлительного проведения интенсивной терапии и предотвращения жизнеугрожающих осложнений.

Лечение метаболического криза проводится в отделении реанимации интенсивной терапии врачом-анестезиологом-реаниматологом, а также другими врачами-специалистами (врач-невролог, врач-нефролог, врач-гастроэнтеролог и др.). В период кризов необходимо введение декстрозы** (B05CX другие ирригационные растворы) внутривенно даже при нормальном уровне глюкозы для поддержания ее концентрации на верхней границе нормы, что позволяет подавлять кетогенез. При снижении уровня pH (<7,1) проводят болюсное введение натрия гидрокарбоната** (B05XA растворы электролитов) с последующей непрерывной инфузией. При этом следует проводить мониторинг кислотно-основного состояния и электролитов, чтобы избежать гипернатриемии и гипокалиемии. В тяжелых случаях может потребоваться перитонеальный диализ или искусственная вентиляция легких.

3.2 Симптоматическое лечение

По показаниям назначают противосудорожные препараты и другие виды симптоматической терапии.

- **Рекомендовано:** прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный и повторный детям с клиническими симптомами НМКК при наличии показаний с целью симптоматического лечения [56].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: исследование проводится не реже 1 раза в 6 месяцев. У пациентов с НМКК отмечаются повышенная возбудимость, мышечная гипотония, угнетение сознания, летаргия, апноэ, повышение мышечного тонуса, гиперкинетические расстройства, энцефалопатия, эпилептические приступы по типу инфантильных спазмов или судороги

на фоне метаболического кетоацидоза, гипогликемия, иногда в сочетании с гипераммониемией [6, 16, 24-27]. В промежутках между метаболическими кризами больные часто бессимптомны. В редких случаях у пациентов с НМКК наблюдается задержка физического, моторного, психоречевого развития [17, 27-29]. У взрослых пациентов при появлении соответствующих жалоб также требуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный и повторный.

- **Рекомендовано:** прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный и повторный пациентам с клиническими симптомами НМКК при наличии показаний с целью симптоматического лечения [48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: исследование проводится не реже 1 раза в 6 месяцев. В литературе описаны случаи развития кардиомиопатии у пациентов с НМКК [6, 48].

3.3 Хирургическое лечение

Не применимо.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.

Специфической реабилитации пациентам с клиническими симптомами НМКК не требуется. В круг реабилитационных мероприятий пациентам с НМКК могут быть включены занятия с психологом, отдых в специализированных санаториях, а также социальная адаптация с участием специалистов и социальных работников, курсы массажа.

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

5.1 Профилактика

Пациентам с НМКК следует проводить профилактическую вакцинацию в соответствии с национальным календарем профилактических прививок, включая вакцинацию против гриппа и ротавирусной инфекции (J07: Вакцины), с соблюдением возрастных ограничений, на фоне строгого выполнения лечебных назначений с целью формирования эффективного иммунного ответа и предотвращения развития

метаболических кризов. 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. При диагностировании лихорадки $>38,0^{\circ}\text{C}$ необходимо незамедлительное назначение жаропонижающей терапии (парацетамол ** или ибупрофен **).

- **Рекомендовано:** прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный и повторный пациенту с подтвержденным лабораторными методами диагнозом НМКК или его официальным представителям с целью проведения медико-генетического консультирования [55].

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

Комментарии: Семьям с детьми с установленным диагнозом НМКК необходимо пройти медико-генетическое консультирование с целью определения генетического риска. Как и при других аутосомно-рецессивных заболеваниях, при НМКК для каждой беременности риск рождения ребенка составляет 25%. Пренатальная диагностика заболеваний, которые поддаются эффективной терапии, а также с низкой пенетрантностью, возможна, но этически сомнительна, решение о ее проведении должно быть принято после подробного обсуждения с семьей всех рисков и особенностей состояния.

5.2 Диспансерное наблюдение

Ежегодно пациенты с установленным диагнозом НМКК должны проходить углубленную диспансеризацию. Для наблюдения пациентов с установленным диагнозом НМКК необходимо применение мультидисциплинарного подхода. Показаны первичные и повторные консультации врача-генетика, врача-невролога, врача-гастроэнтеролога, врача-педиатра/ врача-терапевта/ врача общей практики (семейного врача), а также врачей других специальностей пациентам с НМКК, имеющим нарушения функций соответствующих органов и систем.

Пациенты с симптоматической эпилепсией нуждаются в наблюдении врача-невролога с опытом работы с пациентами с эпилепсией.

Также осуществляются необходимые реабилитационные мероприятия. 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.

- **Рекомендовано:** общий (клинический) анализ крови развернутый всем пациентам с диагнозом НМКК с целью выявления изменений и своевременной коррекции состояния [16, 50].

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

Комментарии: контролируется не реже 1 раза в год. При наличии изменений целесообразно рассмотреть возможность направления на прием (осмотр, консультацию) врача-гематолога первичный.

- **Рекомендовано:** анализ крови биохимический общетерапевтический; исследование уровня альбумина, общего белка, общего билирубина, свободного и связанного билирубина, мочевины, креатинина, калия, натрия в крови; определение активности аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы в крови пациентам с диагнозом НМКК с целью выявления поражения печени [51, 52, 53, 54].

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

Комментарии: контролируется не реже 1 раза в год.

- **Рекомендовано:** комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом tandemной масс-спектрометрии пациентам с диагнозом НМКК с целью контроля лечения [6, 50].

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

Комментарии: уровни C5:1 и C5OH, а также соотношение C5OH/C3 в крови в результате лечения должны быть приближены к референсным возрастным значениям.

- **Рекомендовано:** комплексное определение содержания органических кислот в моче с целью своевременного выявления метаболических нарушений и предотвращения развития метаболического криза [6, 50].

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

Комментарии: исследование проводится методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией (ГХ/МС). Профили органических кислот в моче при НМКК характеризуются повышенной экскрецией 3-метилкротонилглицина и 3-гидроксиизовалериановой кислоты [7]. Кратность проведения анализов зависит от состояния пациента.

- **Рекомендовано:** диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-невролога детям с диагнозом НМКК с целью мониторинга состояния и своевременного выявления патологии нервной системы [56].

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

Комментарии: у пациентов с НМКК отмечаются повышенная возбудимость, мышечная гипотония, угнетение сознания, летаргия, апноэ, опистотонус, гиперкинетические расстройства, энцефалопатия, эпилептические приступы по типу инфантильных спазмов или судороги на фоне метаболического кетоацидоза, гипогликемия, иногда в сочетании с гипераммониемией [6, 16, 24-27]. В промежутках между метаболическими кризами больные часто бессимптомны. В редких случаях у пациентов с НМКК наблюдается задержка физического, моторного, психоречевого развития [17, 27-29]. При наличии неврологических нарушений взрослым пациентам также требуется диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-невролога.

- **Рекомендовано:** диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога пациентам с НМКК с целью мониторинга состояния и своевременного выявления патологии сердечно-сосудистой системы [48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: Пациенты с НМКК нуждаются в наблюдении врача-кардиолога (врача-детского кардиолога) в связи с риском развития кардиомиопатии, нарушений ритма сердца [6, 48].

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

1. Проведение диагностики и лечения, требующие продолжительного (дневное или круглосуточное пребывание) медицинского наблюдения и мониторинга клинико-лабораторных показателей;
2. Необходимость проведения различных видов экспертиз или обследования в медицинской организации при невозможности проведения их в амбулаторных условиях (в том числе оформление заключения федерального консилиума/врачебной комиссии).

Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию:

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

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

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

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

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

Прогноз состояния и уровня психического развития пациента зависит от тяжести заболевания, наличия инсультподобных 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 комплексное определение содержания органических кислот в моче всем пациентам с клиническими признаками, характерными для НМКК	да/нет
2.	Проведено комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом тандемной масс-спектрометрии всем пациентам с клиническими признаками, характерными для НМКК	да/нет
3.	Проведено определение вариантов генов в образце биологического материала другом или неуточненном, неклассифицированные в других рубриках, методом таргетного высокопроизводительного секвенирования (03.Я99.18.998.041) (молекулярно-генетическое исследование генов <i>MCCC1</i> и <i>MCCC2</i>) всем пациентам с биохимическими изменениями, характерными для НМКК	да/нет
4.	Проведен прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный и повторный, при необходимости, всем пациентам с клиническими признаками НМКК и с установленным диагнозом НМКК	да/нет
5.	Назначена диетотерапия пациентам с НМКК	да/нет
6.	Назначен А16АА01 Лецитин в дозировке 50-200 мг/кг/сутки пациентам с НМКК, имеющим недостаток свободного карнитина	да/нет

Список литературы

1. Baumgartner MR, Almashanu S, Suormala T, Obie C, Cole RN, Packman S, Baumgartner ER, Valle D. The molecular basis of human 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *The Journal of clinical investigation*. 2001 Feb 15;107(4):495-504.
2. Gallardo ME, Desviat LR, Rodríguez JM, Esparza-Gordillo J, Pérez-Cerdá C, Pérez B, Rodríguez-Pombo P, Criado O, Sanz R, Morton DH, Gibson KM. The molecular basis of 3-methylcrotonylglycinuria, a disorder of leucine catabolism. *The American Journal of Human Genetics*. 2001 Feb 1;68(2):334-46.
3. Eldjarn L, Jellum E, Stokke O, Pande H, Waaler PE. β -Hydroxyisovaleric aciduria and β -methylcrotonylglycinuria: a new inborn error of metabolism. *The Lancet*. 1970 Sep 5;296(7671):521-2.
4. Holzinger A, Röschinger W, Lagler F, Mayerhofer PU, Lichtner P, Kattenfeld T, Thuy LP, Nyhan WL, Koch HG, Muntau AC, Roscher AA. Cloning of the human MCCA and MCCB genes and mutations therein reveal the molecular cause of 3-methylcrotonyl-CoA: carboxylase deficiency. *Human molecular genetics*. 2001 Jun 1;10(12):1299-306.
5. Chu, C.H. and D. Cheng, Expression, purification, characterization of human 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase (MCCC). *Protein Expr Purif*, 2007. 53(2): p. 421-7.
6. Grünert SC, Stucki M, Morscher RJ, et al. 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: clinical, biochemical, enzymatic and molecular studies in 88 individuals. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:31. Published 2012 May 29. doi:10.1186/1750-1172-7-31.
7. Fonseca H, Azevedo L, Serrano C, Sousa C, Marcão A, Vilarinho L. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: Mutational spectrum derived from comprehensive newborn screening. *Gene*. 2016 Dec 15;594(2):203-10.
8. Stadler SC, Polanetz R, Maier EM, Heidenreich SC, Niederer B, Mayerhofer PU, Lagler F, Koch HG, Santer R, Fletcher JM, Ranieri E. Newborn screening for 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: population heterogeneity of MCCA and MCCB mutations and impact on risk assessment. *Human mutation*. 2006 Aug;27(8):748-59.
9. Dantas MF, Suormala T, Randolph A, Coelho D, Fowler B, Valle D, Baumgartner MR. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: mutation analysis in 28 probands, 9 symptomatic and 19 detected by newborn screening. *Human mutation*. 2005 Aug;26(2):164-.
10. Kim YM, Seo GH, Kim GH, Yoo HW, Lee BH. Novel heterozygous MCCC1 mutations identified in a patient with 3-methylcrotonyl-coenzyme A carboxylase deficiency. *Journal of Genetic Medicine*. 2017;14(1):23-6.

11. Wolfe LA, Finegold DN, Vockley J, Walters N, Chambaz C, Suormala T, Koch HG, Matern D, Barshop BA, Cropcho LJ, Baumgartner MR. Potential misdiagnosis of 3-methylcrotonyl-coenzyme A carboxylase deficiency associated with absent or trace urinary 3-methylcrotonylglycine. *Pediatrics*. 2007 Nov;120(5):e1335-40.
12. Baumgartner MR, Dantas MF, Suormala T, et al. Isolated 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: evidence for an allele-specific dominant negative effect and responsiveness to biotin therapy. *Am J Hum Genet*. 2004;75(5):790-800. doi:10.1086/425181.
13. Shepard PJ, Barshop BA, Baumgartner MR, Hansen JB, Jepsen K, Smith EN, Frazer KA. Consanguinity and rare mutations outside of MCCC genes underlie nonspecific phenotypes of MCCD. *Genetics in medicine*. 2015 Aug 1;17(8):660-7.
14. Schiff M, Brassier A, Dionisi-Vici C. Branched-Chain Organic Acidurias Branched-chain Organic Acidurias/Acidaemias. In *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment* 2022 Jun 25 (pp. 369-389). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
15. Savic D, Hodson L, Neubauer S, Pavlides M. The importance of the fatty acid transporter L-carnitine in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Nutrients*. 2020 Jul 22;12(8):2178.
16. Thomsen JA, Lund AM, Olesen JH, Mohr M, Rasmussen J. Is L-Carnitine Supplementation Beneficial in 3-Methylcrotonyl-CoA Carboxylase Deficiency?. *JIMD Rep*. 2015;21:79-88. doi:10.1007/8904_2014_393.
17. Schulze A, Lindner M, Kohlmuller D, Olgemoller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. *Pediatrics*. 2003 Jun;111(6):1399-406.
18. Niu DM, Chien YH, Chiang CC, Ho HC, Hwu WL, Kao SM, Chiang SH, Kao CH, Liu TT, Chiang H, Hsiao KJ. Nationwide survey of extended newborn screening by tandem mass spectrometry in Taiwan. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*. 2010 Oct;33:295-305.
19. Lam C, Carter JM, Cederbaum SD, Neidich J, Gallant NM, Lorey F, Feuchtbaum L, Wong DA. Analysis of cases of 3-methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency (3-MCCD) in the California newborn screening program reported in the state database. *Molecular genetics and metabolism*. 2013 Dec 1;110(4):477-83.
20. Lim JS, Tan ES, John CM, Poh S, Yeo SJ, Ang JS, Adakalaisamy P, Rozalli RA, Hart C, Tan ET, Ranieri E. Inborn Error of Metabolism (IEM) screening in Singapore by

- electrospray ionization-tandem mass spectrometry (ESI/MS/MS): An 8 year journey from pilot to current program. *Molecular genetics and metabolism*. 2014 Sep 1;113(1-2):53-61.
21. Yang L, Yang J, Zhang T, Weng C, Hong F, Tong F, Yang R, Yin X, Yu P, Huang X, Qi M. Identification of eight novel mutations and transcript analysis of two splicing mutations in Chinese newborns with MCC deficiency. *Clinical genetics*. 2015 Nov;88(5):484-8.
 22. Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, Kobayashi H, Purevsuren J, Yang Y, Dung VC, Khanh NN, Verma IC, Bijarnia-Mahay S, Lee DH. Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: selective screening vs. expanded newborn screening. *Molecular genetics and metabolism reports*. 2018 Sep 1;16:5-10.
 23. Wang T, Ma J, Zhang Q, Gao A, Wang QI, Li H, Xiang J, Wang B. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry in Suzhou, China: disease spectrum, prevalence, genetic characteristics in a Chinese population. *Frontiers in genetics*. 2019 Oct 29;10:1052.
 24. Oude Luttikhuis HG, Touati G, Rabier D, Williams M, Jakobs CA, Saudubray JM. Severe hypoglycaemia in isolated 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency; a rare, severe clinical presentation. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*. 2005 Dec;28(6):1136-8.
 25. Ficiocioglu C, Payan I. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: metabolic decompensation in a noncompliant child detected through newborn screening. *Pediatrics*. 2006 Dec;118(6):2555-6.
 26. Dirik E, Yiş U, Paşaoğlu G, Chambaz C, Baumgartner MR. Recurrent attacks of status epilepticus as predominant symptom in 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *Brain and Development*. 2008 Mar 1;30(3):218-20.
 27. Yap S, Monavari AA, Thornton P, Naughten E. Late-infantile 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency presenting as global developmental delay. *Journal of inherited metabolic disease*. 1998 Apr;21(2):175-6.
 28. Steen C, Baumgartner ER, Duran M, Lehnert W, Suormala T, Fingerhut R, Stehn M, Kohlschütter A. Metabolic stroke in isolated 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *European journal of pediatrics*. 1999 Aug;158:730-3.
 29. Darin N, Andersen O, Wiklund LM, Holmgren D, Holme E. 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency and severe multiple sclerosis. *Pediatric neurology*. 2007 Feb 1;36(2):132-4.

30. Wiesmann UN, Suormala T, Pfenninger J, Baumgartner ER. Partial 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency in an infant with fatal outcome due to progressive respiratory failure. *European journal of pediatrics*. 1998 Feb;157:225-9.
31. de Kremer RD, Latini A, Suormala T, Baumgartner ER, Laróvere L, Civallero G, Guelbert N, Paschini-Capra A, Depetris-Boldini C, Mayor CQ. Leukodystrophy and CSF purine abnormalities associated with isolated 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *Metabolic brain disease*. 2002 Mar;17:13-8.
32. Baykal T, Gokcay GH, Ince Z, Dantas MF, Fowler B, Baumgartner MR, Demir F, Can G, Demirkol M. Consanguineous 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: early-onset necrotizing encephalopathy with lethal outcome. *Journal of inherited metabolic disease*. 2005 Apr;28:229-33.
33. Murayama K, Kimura M, Yamaguchi S, Shinka T, Kodama K. Isolated 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency in a 15-year-old girl. *Brain Dev*. 1997 Jun;19(4):303-5.
34. Şahin S, Yıldırım M, Bektaş Ö, Sürücü Kara İ, Ceylan AC, Teber S. Intracranial Calcification Associated with 3-Methylcrotonyl-CoA Carboxylase Deficiency. *Mol Syndromol*. 2021;12(6):393-398. doi:10.1159/000517272.
35. Al-Odaib A, Rashed M, Page T, Nyhan W, Ozand PT. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. A long-term outcome. *Saudi Med J*. 2006 May;27(5):732-3.
36. de Kremer RD, Latini A, Suormala T, et al. Leukodystrophy and CSF purine abnormalities associated with isolated 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *Metab Brain Dis*. 2002;17(1):13-18. doi:10.1023/a:1014096112916.
37. Forsyth R, Vockley CW, Edick MJ, Cameron CA, Hiner SJ, Berry SA, Vockley J, Arnold GL. Outcomes of cases with 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase (3-MCC) deficiency- Report from the Inborn Errors of Metabolism Information System. *Molecular genetics and metabolism*. 2016 May 1;118(1):15-20.
38. Kör D, Mungan NÖ, Yılmaz BŞ, Öktem M. An asymptomatic mother diagnosed with 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency after newborn screening. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2015 May 1;28(5-6):669-71.
39. Rips J, Almashanu S, Mandel H, Josephsberg S, Lerman-Sagie T, Zerem A, Podeh B, Anikster Y, Shaag A, Luder A, Staretz Chacham O. Primary and maternal 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: insights from the Israel newborn screening program. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*. 2016 Mar;39(2):211-7.

40. Gibson KM, Bennett MJ, Naylor EW, Morton DH: 3-Methylcrotonyl-coenzyme A carboxylase deficiency in Amish/Mennonite adults identified by detection of increased acylcarnitines in blood spots of their children. *J Pediatr* 1998, 132:519–523
41. Baumgartner MR. Molecular mechanism of dominant expression in 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *Journal of inherited metabolic disease*. 2005 May;28(3):301-9.
42. Morscher RJ, Grünert SC, Bürer C, Burda P, Suormala T, Fowler B, Baumgartner MR. A single mutation in MCCC1 or MCCC2 as a potential cause of positive screening for 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2012 Apr 1;105(4):602-6.
43. Wilcken B. The consequences of extended newborn screening programmes: do we know who needs treatment?. *Journal of inherited metabolic disease*. 2008 Apr;31:173-7.
44. Jung CW, Lee BH, Kim JH, Kim GH, Lee J, Choi JH, Yoo HW. Uneventful clinical courses of Korean patients with methylcrotonylglycinuria and their common mutations. *Journal of human genetics*. 2012 Jan;57(1):62-4.
45. Wilcken B. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: to screen or not to screen?. *Journal of inherited metabolic disease*. 2016 Mar;39(2):171-2.
46. Wang H, Liu S, Wang B, Yang Y, Yu B, Wang L, Wang T. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency newborn screening in a population of 536,008: is routine screening necessary?. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2019 Dec 1;32(12):1321-6.
47. Mourmans J, Bakkeren J, De Jong J, Wevers R, Van Diggelen OP, Suormala T, Baumgartner R, Wendel U. Isolated (biotin-resistant) 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: four sibs devoid of pathology. *Journal of inherited metabolic disease*. 1995 Sep;18:643-5.
48. Visser G, Suormala T, Smit GP, et al. 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency in an infant with cardiomyopathy, in her brother with developmental delay and in their asymptomatic father. *Eur J Pediatr*. 2000;159(12):901-904. doi:10.1007/pl00008366.
49. Tuba Eminoglu F, Ozcelik AA, Okur I, Tumer L, Biberoglu G, Demir E, Hasanoglu A, Baumgartner MR. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: phenotypic variability in a family. *Journal of child neurology*. 2009 Apr;24(4):478-81.
50. Arnold GL, Koeberl DD, Matern D, et al. A Delphi-based consensus clinical practice protocol for the diagnosis and management of 3-methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2008;93(4):363-370. doi:10.1016/j.ymgme.2007.11.002.

51. Finnie MD, Cottrall K, Seakins JW, Snedden W. Massive excretion of 2-oxoglutaric acid and 3-hydroxyisovaleric acid in a patient with a deficiency of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase. *Clin Chim Acta*. 1976;73(3):513-519. doi:10.1016/0009-8981(76)90155-8.
52. Gibson KM, Elpeleg ON, Morton DH, Wappner RS. Disorders of leucine metabolism. *Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases*. 2003:165-89.
53. Prietsch V, Lindner M, Zschocke J, Nyhan WL, Hoffmann GF. Emergency management of inherited metabolic diseases. *Journal of inherited metabolic disease*. 2002 Nov;25(7):531-46.
54. Baker PR. Pathophysiology of Inherited Metabolic Diseases. In *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases: Lessons from Metabolic University 2022 Jun 15* (pp. 33-43). Cham: Springer International Publishing.
55. Smith EH, Matern D. Acylcarnitine analysis by tandem mass spectrometry. *Current Protocols in Human Genetics*. 2010 Jan;64(1):17-8.
56. Boneh A, Baumgartner M, Hayman M, Peters H. Methylcrotonyl-CoA carboxylase (MCC) deficiency associated with severe muscle pain and physical disability in an adult. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(6):1139-1140. doi:10.1007/s10545-005-0163-1.
57. Reynolds E, Blanchard S, Jalazo E, Chakraborty P, Bailey Jr DB. Newborn Screening Conditions: Early Intervention and Probability of Developmental Delay. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2022 May 13:10-97.
58. Alliance G. Understanding genetics: a district of Columbia guide for patients and health professionals.
59. Baumgartner DM. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. Update. 2005 Feb
60. Tuchman M, Berry SA, Thuy LP, Nyhan WL. Partial methylcrotonyl-coenzyme A carboxylase deficiency in an infant with failure to thrive, gastrointestinal dysfunction, and hypertonia. *Pediatrics*. 1993 Mar;91(3):664-6.
61. Анисимова И.В. и др. Методические рекомендации «Метод получения сухого пятна крови на тест-бланк для проведения клинико-лабораторных исследований». 2022:34.
62. Bannwart C, Wermuth B, Baumgartner R, Suormala T, Weismann UN. Isolated biotin-resistant deficiency of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase presenting as a clinically severe form in a newborn with fatal outcome. *J Inherit Metab Dis*. 1992;15(6):863-868. doi:10.1007/BF01800223
63. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. - М., 2005, 364 с.

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

1. **Анисимова Инга Вадимовна**, к.м.н., заведующая отделом организации медицинской помощи ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова", врач-генетик, член Ассоциации медицинских генетиков.
2. **Байдакова Галина Викторовна**, к.б.н., заведующая Центром коллективного пользования "Метаболом", в.н.с. лаборатории наследственных болезней обмена ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова", член Российского общества медицинских генетиков
3. **Баранов Александр Александрович**, академик РАН, профессор, д.м.н.; почетный президент Союз. 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
4. **Баранова Полина Владимировна**, научный сотрудник ЦКП "Метаболом" ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова».
5. **Бушуева Татьяна Владимировна**, д.м.н., ФГАУ "Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей" МЗ РФ, член Союза педиатров России.
6. **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 ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
7. **Дегтярева Анна Владимировна**, д.м.н., проф., зав. отделом педиатрии Института неонатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, профессор кафедры неонатологии Института здоровья детей Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, член Совета Российского общества неонатологов
8. **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).
9. **Какаулина Виктория Сергеевна**, врач-невролог, эпилептолог ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», член европейского общества по изучению наследственных болезней обмена веществ (SSIEM).
 10. **Кекеева Татьяна Николаевна**, заведующая медико-генетическим отделением ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», врач-генетик.
 11. **Краснощекова Нина Александровна**, врач-педиатр, врач-генетик ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».
 12. **Кузенкова Людмила Михайловна**, д.м.н., заведующая отделением психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ "Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей" МЗ РФ, член Союза педиатров России.
 13. **Куцев Сергей Иванович**, академик РАН, д.м.н., директор ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова", Президент Ассоциации медицинских генетиков.
 14. **Лобенская Анастасия Юрьевна** — заведующий биохимической лабораторией, врач-лабораторный генетик СПб ГКУЗ "Диагностический центр (медико-генетический)».
 15. **Михайлова Светлана Витальевна**, д.м.н., заведующая отделением ФГАОУ «Российская Детская Клиническая Больница» РНИМУ им Н.И. Пирогова.
 16. **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.
 17. **Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна**, академик 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 ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России
 18. **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

19. **Печатникова Наталья Леонидовна**, руководитель Городского Центра орфанных и других редких заболеваний у детей и подростков ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».
20. **Свиридова В.В.** — врач-генетик отдела организации медицинской помощи ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», м.н.с лаборатории мутагенеза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова»
21. **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 ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России
22. **Смирнова Ольга Яковлевна**, врач-генетик, старший научный сотрудник отдела стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН.
23. **Строкова Татьяна Викторовна**, д.м.н., профессор РАН, заведующая отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии Клиники ФГБУН "ФИЦ питания и биотехнологии".
24. **Субботин Дмитрий Михайлович**, врач-генетик ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова", член Ассоциации медицинских генетиков.
25. **Сумина Мария Геннадьевна**, заведующая отделением медико-генетического консультирования, врач-генетик ГАУЗ Свердловской области «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка».
26. **Таран Наталия Николаевна**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН "ФИЦ питания и биотехнологии", ассистент кафедры ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

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

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

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

Клинические рекомендации созданы на основании систематического обзора литературы 1970-2022 гг. Medline (Pubmed version), Embase (Dialog version) и Cochrane Library databases, с использованием созданных протоколов современных международных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и ведению больных с метаболическими болезнями.

НМКК относится к редким наследственным заболеваниям, что исключает возможность проведения больших когортных и рандомизированных контролируемых исследований и для создания протоколов диагностики и терапии используются лишь тематические исследования экспертов, опубликованные в последние два десятилетия.

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

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи общей практики (семейные врачи);
2. Врачи-педиатры;
3. Врачи-терапевты;
4. Врачи-генетики;
5. Врачи-лабораторные генетики;
6. Врачи-кардиологи;
7. Врачи-детские кардиологи;
8. Врачи-неврологи;
9. Врачи-рентгенологи;
10. Врачи функциональной диагностики;
11. Врачи-гастроэнтерологи;
12. Медицинские психологи;
13. Студенты медицинских ВУЗов;
14. Обучающиеся в ординатуре и 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 утвержденным 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. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 28.12.2022) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (с изм. и доп., вступ. в силу с 11.01.2023).
2. Приказ Минздрава России от 21.04.2022 N 274н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями".
3. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н (ред. от 24.09.2020, с изм. от 26.10.2022) "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".
4. Приказ Минздрава России от 10.05.2017 N 203н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи".
5. Приказ Минздрава России от 02.05.2023 N 205н (ред. от 04.12.2023) "Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников".
6. Приказ Минздрава России от 07.10.2015 N 700н (ред. от 09.12.2019) "О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование".
7. Приказ Минздрава России от 28.02.2019 N 103н (ред. от 23.06.2020) "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".
8. Информация о лекарственных средствах: <https://grls.rosminzdrav.ru/>
9. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10).

Взятие биоматериала для диагностики в пятнах крови.

Подготовка к взятию крови

Подготовка к взятию крови стандартна: медицинский персонал должен соблюдать правила стерильности, протирая место прокола раствором антисептика (D08: Антисептики и дезинфицирующие средства), используя одноразовые иглы-скарификаторы и перчатки.

Получение сухого пятна крови

Как правило, для получения сухих пятен [61] кровь берут из пальца, также возможно использование венозной крови, взятой из пробирки с ЭДТА (в зависимости от используемых наборов).

У новорожденных кровь на неонатальный скрининг и ретест берут только из пятки, в исключительных случаях — из пальца (при невозможности взятия крови из пятки).

Место прокола (пятка, палец) следует обработать стерильной салфеткой, смоченной 70% этанолом**, после чего промокнуть сухой стерильной салфеткой. Первая капля, образовавшаяся на месте прокола, не используется — ее стирают сухим ватным тампоном. Последующие капли поочередно наносят в круги на впитывающую мембрану тест-бланка. Круги на бланке должны быть пропитаны равномерно, насквозь, без белых пятен на обратной стороне бланка (рис. 1Г). Для получения одного пятна требуется 80–100 мкл крови. После нанесения крови на тест-бланк образец выдерживают до полного высыхания в течение не менее 2-х часов при комнатной температуре, не соприкасаясь с другими тест-бланками. После высушивания тест-бланки складываются в индивидуальную упаковку, не соприкасаясь и не накладываясь пятнами крови друг на друга.

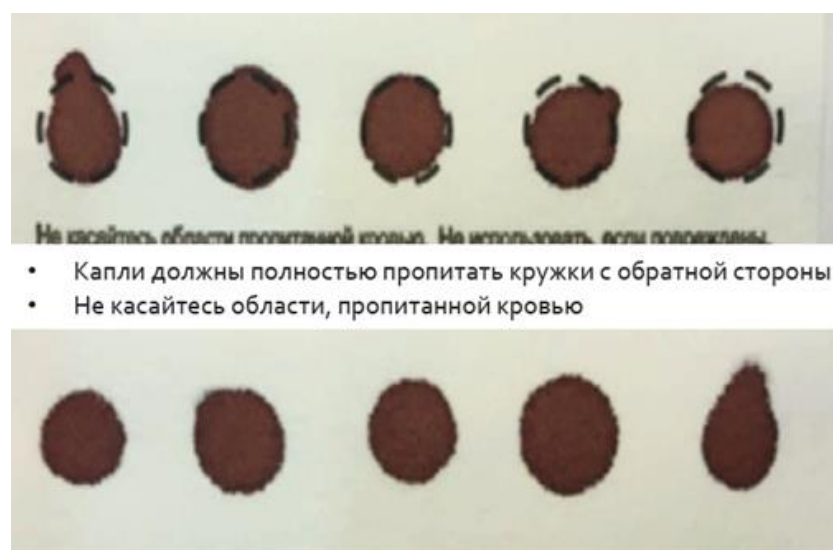


Рисунок 1Г. Сухие пятна крови на тест-бланке.

Для молекулярно-генетических и биохимических исследований не в рамках неонатального скрининга, помимо капельного нанесения, может применяться нанесение необходимого объема цельной крови на тест-бланк полуавтоматическим дозатором, например, из пробирки, содержащей анализируемый биоматериал.

Транспортировка тест-бланков осуществляется при температуре не выше 25°C [МР СПК].

Алгоритм действий медицинского персонала при взятии образцов крови:

- вымыть руки (гигиенический уровень), надеть перчатки;
- вымыть руки пациента (пятку ребенка в случае, если кровь берется из пятки);
- протереть область прокалывания стерильной салфеткой, смоченной 70% этанолом**, промокнуть сухой стерильной салфеткой; — проколоть стерильным одноразовым скарификатором;
- снять первую каплю крови стерильным сухим тампоном;
- мягко надавить для получения второй капли крови;
- приложить перпендикулярно тест-бланк к капле крови и пропитать его кровью насквозь;
- аналогичным образом нанести на тест-бланк 6-8 капель, вид пятен крови должен быть одинаковым с обеих сторон.
- высушить тест-бланк в горизонтальном положении на чистой обезжиренной поверхности не менее 4 ч без применения тепловой обработки и попадания прямых солнечных лучей;
- упаковать тест-бланки в чистый конверт таким образом, чтобы пятна крови не соприкасались.

Особенности при инфузионной терапии

Некоторые пациенты могут получать инфузионную терапию, переливание компонентов крови, что может оказать влияние на результаты тестов. Например, при переливании плазмы крови могут быть получены ложноотрицательные результаты, так как определяемые ферменты находятся в плазме и в клетках крови. Рекомендуется осуществить забор крови для ферментной и ДНК-диагностики не ранее, чем через 6-7 дней после переливания плазмы крови и через 7-10 дней после переливания компонентов крови.

Не допускается взятие крови:

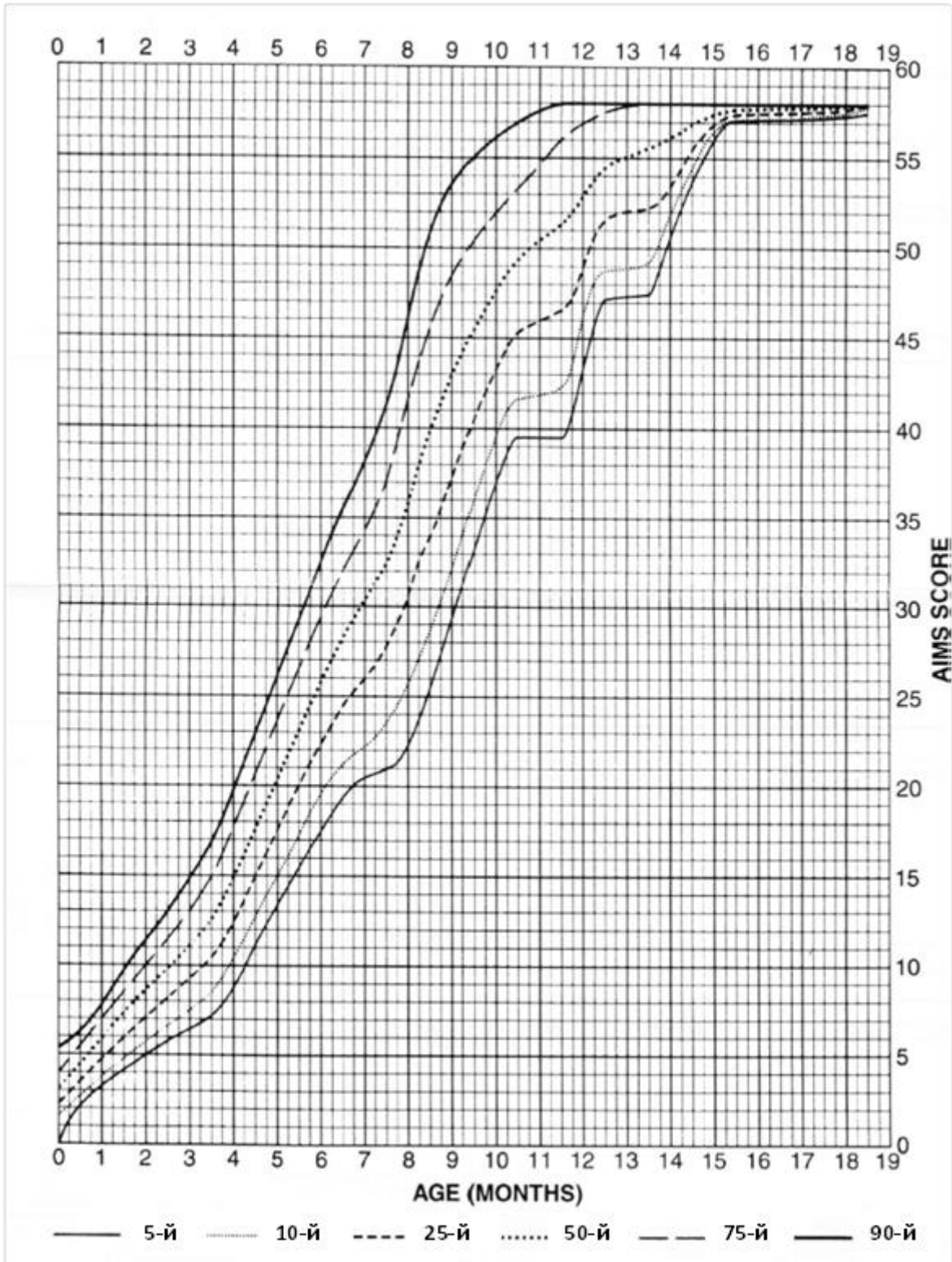
- сразу после проведения пациенту инфузионной терапии;

- сразу после заменного переливания крови.

Хранение и транспортировка биоматериала

Образцы высушенных пятен крови можно хранить в обычной камере холодильника при +4°C до отправки. Срок хранения до момента отправки не должен превышать 7 дней. Температура при транспортировке биоматериала должна быть от 0°C до +10°C. Если хранить дольше и при более высокой температуре, то активность фермента даже в норме может снижаться, что приведет к ложноположительным результатам.

Величины перцентилей



Приложение Б. Алгоритмы действий врача

При выявлении НМКК необходимо вызвать семью для консультации и провести осмотр ребенка с целью решения вопроса о госпитализации. Поскольку повышение концентрации С5ОН не является специфичным для этого заболевания, необходимо проведение дополнительных тестов и подтверждающей диагностики (рис. 1Б). Прогноз благоприятный и во многом зависит от сроков установления диагноза и назначения лечения.

Новорожденные с подозрением на НМКК подлежат госпитализации в отделение патологии новорожденных или реанимации интенсивной терапии (в зависимости от состояния), где осуществляется взятие крови для проведения ретеста, а также сбор образцов мочи для анализа органических кислот мочи (образцы отправляют в референсный центр). В зависимости от результатов органических кислот мочи диагноз НМКК может быть подтвержден на биохимическом уровне или установлен другой диагноз. После получения положительных результатов новорожденного необходимо незамедлительно направить к специалисту (врачу-генетику, врачу-педиатру) для назначения патогенетической терапии, проведения подтверждающей диагностики, а также обучения и консультирования семьи и организации дальнейшего наблюдения. Подтверждающая диагностика включает молекулярно-генетического исследования генов *MCCC1* и *MCCC2* и проводится в референсном центре.

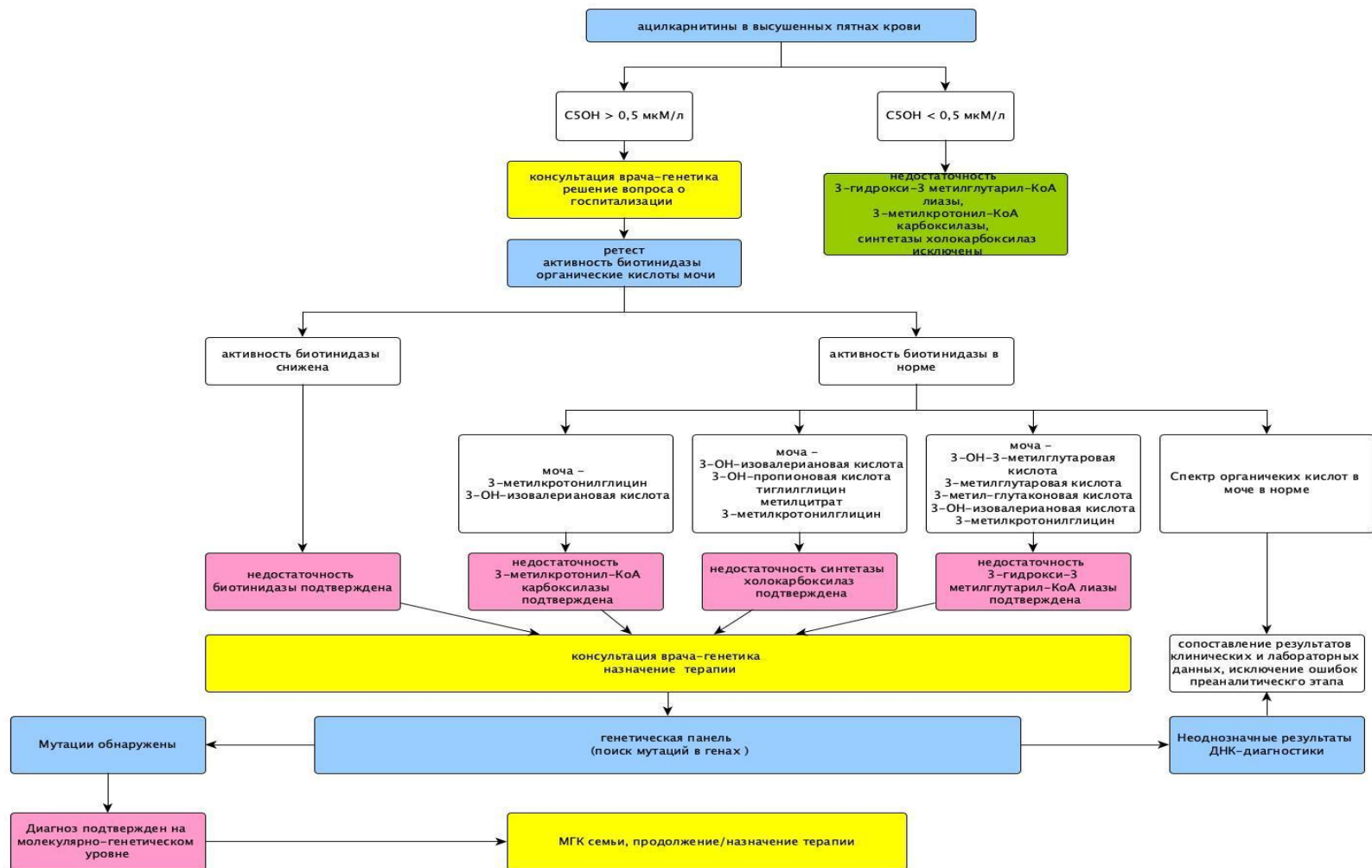


Рисунок 1Б. Алгоритм дифференциальной диагностики недостаточности 3-метилкротонил-КоА карбоксилазы (НМКК) с другими заболеваниями, ассоциированными с повышенным уровнем 3-гидроксиизовалерилкарнитина (C5OH): недостаточность синтетазы голокарбоксилаз и недостаточность 3-ОН-3 метилглутарил КоА лиазы.

Приложение В. Информация для пациента

Что такое недостаточность 3-метилкротонил-КоА карбоксилазы (НМКК)?

Недостаточность 3-метилкротонил-КоА карбоксилазы (НМКК) — редкое наследственное нарушение обмена аминокислот, связанное с дефектами (мутациями) в генах *MCCC1* или *MCCC2*.

Гены представляют собой последовательность ДНК и в них записаны инструкции по «приготовлению» белков или РНК (рибонуклеиновая кислота). Гены находятся в хромосомах. У человека 23 пары хромосом. Одну из хромосом с соответствующим набором генов он наследует от матери, вторую — от отца.

Когда в генах *MCCC1* или *MCCC2* происходит мутация, они больше не могут служить «инструкцией» для создания фермента МКК. В норме фермент МКК играет важную роль в переработке лейцина — аминокислоты, которая входит в состав многих белков. Таким образом, у пациентов с НМКК получившийся фермент функционирует неправильно или же вовсе не производится в организме. Когда пациенты с НМКК едят пищу богатую белком, в крови накапливается много лейцина и он превращается в опасные токсичные вещества, которые наносят вред организму.

Как проявляется НМКК?

Тяжесть заболевания очень варьирует от бессимптомной формы до жизнеугрожающего состояния. Большинство детей, у которых были выявлены биохимические и молекулярно-генетические изменения, остаются бессимптомными и не нуждаются в терапии. Однако у единичных детей могут наблюдаться симптомы, напоминающие отравление (интоксикацию): частые срыгивания, рвота, отказ от еды, мышечная слабость, вялость, судороги, повышенная сонливость. У них могут возникать «метаболические кризы», которые развиваются обычно в возрасте от 2 месяцев до 3-5 лет. Кризы обычно провоцируются такими неблагоприятными факторами, как вирусные и бактериальные инфекции, стрессовые ситуации, травмы, хирургические вмешательства, эмоциональные и физические нагрузки. Предвестниками криза является снижение эмоционального тонуса, вялость, сонливость. Далее ребенок отказывается от еды, может быть рвота, возможен подъем температуры, особенно при дебюте инфекционного заболевания, судороги.

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

Как наследуется НМКК?

НМКК наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Это значит, что оба родителя являются носителями и, передают ребенку две копии измененного гена. Носитель наследует только одну «поврежденную» копию: либо от отца, либо от матери. Носители не болеют и никаких признаков болезни у них нет. Риск рождения ребенка с НМКК в семье, где оба родителя являются носителями «поломанного» гена, составляет 25% на каждую беременность (рис. 1В). Заболевание проявляется только в случае наличия двух копий поврежденного гена (гена с мутацией). Мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой.

Братья и сестры ребенка с НМКК могут также иметь это заболевание, 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 НМКК 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.

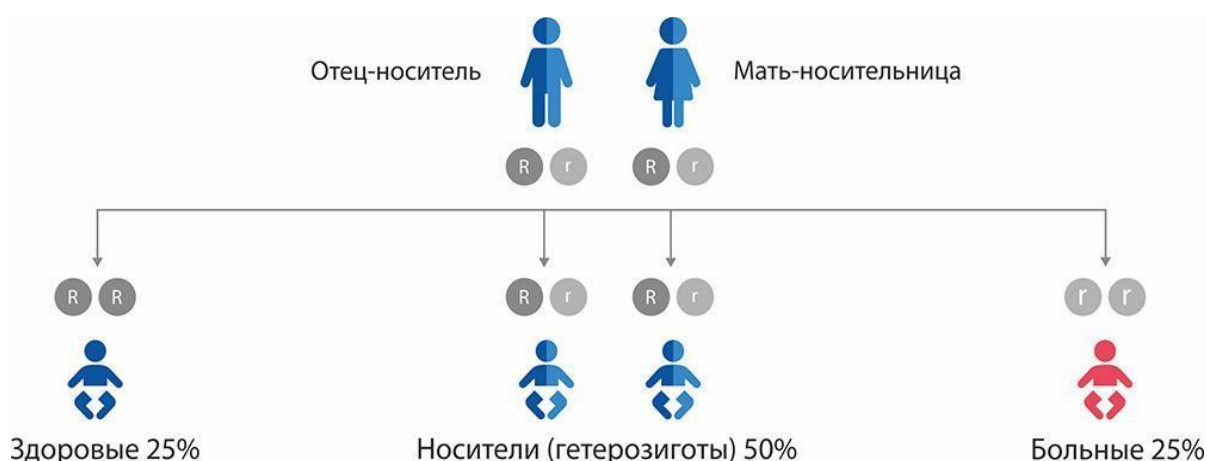


Рисунок 1В. Схема наследования недостаточности 3-метилкротонил-КоА карбоксилазы (НМКК). При наличии двух копий «больного» гена («rr»), унаследованных от обоих родителей-носителей, риск рождения ребенка с НМКК составляет 25% («rr»).

Как устанавливается диагноз НМКК?

Первичную диагностику заболевания проводит врач-педиатр. На основании клинических симптомов врач может заподозрить диагноз и отправить пациента на лабораторное обследование. Методом тандемной масс-спектрометрии (ТМС) в крови определяют уровень таких соединений как карнитин, ацилкарнитины и аминокислоты, с помощью метода газовой хроматографии с масс-спектрометрией (ГХ/МС) – уровень органических кислот мочи. При НМКК наблюдается повышение в крови концентрации 3-гидроксиизовалерилкарнитина (C5OH), часто повышены соотношение C5OH/C3 и иногда уровень 3-метилкротонилкарнитина (C5:1). В моче выявляют повышение концентрации 3-метилкротонилглицина и 3-гидроксиизовалериановой кислоты. Пациентам с выявленными биохимическими изменениями, характерными для НМКК, для подтверждения диагноза проводят молекулярно-генетическое исследование с целью выявления мутаций в генах *MCCC1* или *MCCC2*.

Как лечат пациентов с НМКК?

Основные принципом терапии в тех случаях, когда имеются однозначные клинические симптомы, указывающие на НМКК, является назначение лекарственных препаратов, содержащих левокарнитин, если у пациентов наблюдается низкий уровень свободного карнитина. Левокарнитин — это безопасное и натуральное вещество, которое помогает клеткам вырабатывать энергию. По показаниям также назначают противоэпилептические препараты.

При наличии клинических симптомов, метаболических кризов пациенты с НМКК должны придерживаться диеты, состоящей из продуктов с низким содержанием лейцина. Врач составит план питания, содержащий необходимое количество белка, питательных веществ и энергии. Этому плану питания следует придерживаться на протяжении всей жизни. Врач-генетик и врач-диетолог помогут рассчитать диету, правильно вводить прикорм и научат основным правилам диетотерапии. Крайне важно соблюдать все рекомендации врачей, чтобы избежать развития метаболических кризов.

Как лечат пациентов в период метаболического криза?

Дома при первых признаках заболевания, особенно когда у ребенка снижен аппетит (например, при простуде, гриппоподобных симптомах, вирусных инфекциях, любых

заболеваниях, сопряженных с температурой $>37^{\circ}\text{C}$, 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 полимера глюкозы - мальтодекстрина - один раз.

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 дробными порциями (таблица 1В). Точный рецепт/концентрация полимера глюкозы, рекомендованная 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 прекратить прием белка (на 24, максимум на 48 часов), увеличить дозу перорального (через рот) левокарнитина до 50-100 мг/кг/сутки и в 2 раза дозу глицина**. 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.

Таблица 1В. Объем мальтодекстрина при развитии метаболического криза (European registry and network for intoxication type metabolic diseases (E-IMD) 2014).

Возраст (лет)	Мальтодекстрин (%)	Ккал/100 мл	Объем (мл) в день перорально
До 0,5	10	40	Минимально 150 мл/кг
0,5 – 1	12	48	120 мл/кг
1 – 2	15	60	100 мл/кг

2 – 6	20	80	1200 - 1500 мл в сутки
6 – 10	20	80	1500 - 2000 мл в сутки
Старше 10	25	100	2000 - 2500 мл в сутки

Какой нужно проводить мониторинг для пациентов с НМКК?

Необходим мультидисциплинарный подход к наблюдению и лечению пациентов с НМКК специалистами разных профилей с целью обеспечения комплексной терапии и своевременной ее коррекции при необходимости. Для пациентов с НМКК необходимы регулярные обследования. В таблице 2В приведен примерный перечень и регулярность исследований, однако точный план обследования согласовывается индивидуально со своим лечащим врачом.

Таблица 2В. Регулярность обследований при недостаточности 3-метилкротонил-КоА карбоксилазы (НМКК).

Исследование	Интервал
Коррекция диетотерапии (проводят врачи-генетики или врачи-диетологи)	Не реже 1 р/мес. на 1 году жизни, далее 1 р/3 мес. или по показаниям до 3 лет
Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости	В среднем, 1-2 раз в год
Проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ)	В среднем, 1-2 раз в год
Проведение биохимического анализа крови общетерапевтического	Каждые 6 месяцев пациентам до 6 лет, каждые 6 - 12 месяцев пациентам старше 6 лет. Но в период инфекционных заболеваний, при угрозе метаболического криза - не реже 1 раза в 7 - 10 дней.
Общий (клинический) анализ крови	Не реже 1-2 раза в год
Исследование уровня свободного карнитина и ацилкарнитинов в крови, комплексное определение содержания органических кислот в моче, комплексное определение содержания органических кислот в моче методом тандемной масс-спектрометрии (ТМС), комплекс исследований для диагностики органических ацидурий, исследование аминокислот и метаболитов в моче	Каждые 6 месяцев пациентам до 6 лет, каждые 6 - 12 месяцев пациентам старше 6 лет. Но в период инфекционных заболеваний, при угрозе метаболического криза - не реже 1 раза в 7 - 10 дней частота исследований в динамике зависит от возраста: чаще у детей до 1 года (ежемесячно) и детей раннего и дошкольного возраста.
Кардиологическое обследование	Не реже 1-2 раза в год

(консультация врача-кардиолога/ врача-детского кардиолога, ЭКГ, ЭХО-КГ)	
---	--

Как пациенты получают лечение в Российской Федерации?

Поскольку как правило НМКК не имеет клинических проявления, то НМКК не входит в перечень редких (орфанных) заболеваний, не включено в программу расширенного неонатального скрининга. Для детей с клиническими проявлениями болезни после установления диагноза терапия назначается в соответствии с клиническими рекомендациями.

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 НМКК, а в дальнейшем и сам пациент, должны быть обучены правилам организации терапии в межприступный период и в период угрозы метаболического криза.

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

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

Приложение Г1. Шкала Альберта моторного развития младенцев

Название на русском языке: шкала Альберта моторного развития младенцев.

Оригинальное название: Alberta Infant Motor Scale (AIMS).

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Piper MC, Pinnell LE, Darragh J, Maguire T, Byrne PJ. Construction and validation of the Alberta Infant Motor Scale (AIMS). Can J Public Health. 1992;83: S46-50.

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки

Назначение: моторная шкала для младенцев Альберта (AIMS), шкала наблюдательной оценки, была разработана для измерения общего двигательного созревания у детей от рождения до самостоятельной ходьбы.

Содержание (шаблон): основываясь на литературе, 58 навыков были сгенерированы и распределены по четырем позициям: лежа на спине, лежа на животе, сидя и стоя. Каждому из навыков присваивается определенный балл.

Ключ (интерпретация): баллы суммируются, проводится общая оценка моторного развития и отклонение/соответствие нормальному развитию в перцентилях

Шкала Альберта моторного развития младенцев

			число/месяц/год
Фамилия, имя _____		Дата исследования: _____	____/____/____
Идентификационный номер _____		Дата рождения: _____	____/____/____
Исследователь _____		Хронологический возраст: _____	____/____/____
Место проведения исследования _____		Скорректированный возраст: _____	____/____/____





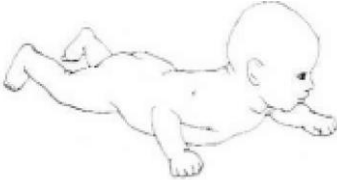
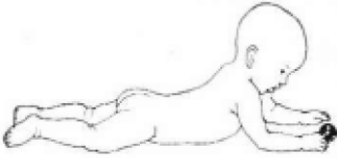

	Предшествующие засчитанные пункты	Пункты, засчитанные в «окне»	Балл по шкале
Положение на животе			
Положение на спине			
Посадка			
Вставание			

Общий балл: _____ перцентиль: _____

Примечания/рекомендации:

ШКАЛА ОЦЕНКИ МОТОРНОГО РАЗВИТИЯ У МЛАДЕНЦЕВ

№ исследования	
----------------	--

Положение на животе		Положение лежа на животе (1) Физиологическая флексия. Поворачивает голову для отведения, носа от поверхности.
		Положение лежа на животе (2) Симметрично поднимает голову под углом 45°. Не способен удерживать голову на одной линии с туловищем.
		Положение на животе с опорой Локти находятся позади плеч. Без поддержки поднимает голову под углом 45°.
		Опора на предплечья (1) Поднимает и удерживает голову под углом более 45°. Локти на одной линии с плечами. Грудная клетка размещается по центру.
		Подвижность в положении на животе Поднимает голову под углом до 90°. Неконтролируемые попытки переноса веса.
		Опора на предплечья (2) Локти находятся перед плечами. Активное подтягивание подбородка с вытягиванием шеи.
Положение на спине		Положение лежа на спине (1) Физиологическая флексия. Поворот головы; подносит рот к руке. Беспорядочные движения руками и ногами.

		<p>Положение лежа на спине (2)</p> <p>Поворот головы к средней линии. Необязательный асимметричный шейный тонический рефлекс (АШТР).</p>
		<p>Положение лежа на спине (3)</p> <p>Голова на одной линии с туловищем. Двигает руками, но не способен поднести руки к средней линии.</p>
		<p>Положение лежа на спине (4)</p> <p>Активность сгибателей шеи с подтягиванием подбородка. Подносит руки к средней линии.</p>
		<p>Поднесение рук к коленям</p> <p>Подтягивание подбородка. Достает руками до коленей. Активность брюшных мышц.</p>
<p>Посадка</p>		<p>Посадка с поддержкой</p> <p>Поднимает и кратковременно удерживает голову на одной линии с туловищем.</p>
		<p>Посадка с опорой на руки</p> <p>Удерживает голову на одной линии с туловищем. Кратковременно опирается на руки.</p>

		<p>Подтягивание в сидячее положение</p> <p>Подтягивает подбородок; голова на одной линии с туловищем или впереди.</p>
Вставание		<p>Опора на ноги с поддержкой (1)</p> <p>Возможно попеременное сгибание в тазобедренном и коленном суставах.</p>
		<p>Опора на ноги с поддержкой (2)</p> <p>Голова на одной линии с туловищем. Бедрa находятся позади плеч. Разнообразные движения ногами.</p>

Опора на вытянутые руки	Перекачивание из положения на животе в положение на спине без поворота	Плавание
		
<p>Руки вытянуты.</p> <p>Подтягивание подбородка с подъемом грудной клетки. Боковой перенос веса.</p>	<p>Движение инициируется головой. Туловище движется как одно целое.</p>	<p>Паттерн активности разгибателей.</p>

<p>Попытка дотянуться до предмета из упора на предплечья</p>	<p>Переворот</p>	<p>Перекачивание из положения на животе в положение на спине с поворотом</p>
		
<p>Активный перенос веса с одной стороны. Контролируемая попытка дотянуться до предмета свободной рукой.</p>	<p>Перевороты. Движения рук и ног. Боковая флексия туловища.</p>	<p>Поворот туловища</p>
<p>Положение на четвереньках (1)</p>	<p>Поднесение рук к ступням</p>	<p>Перекачивание из положения на спине в положение на животе без поворота</p>
		
<p>Ноги согнуты, отведены и повернуты кнаружи. Поясничный лордоз. Удерживает положение.</p>	<p>Способен удерживать ноги в среднем положении. Присутствует подвижность в тазовом отделе.</p>	<p>Боковое выпрямление головы. Туловище движется как одно целое.</p>

<p>Перекачивание из положения на спине в</p>	<p>Активное вытягивание</p>	<p>Посадка без поддержки</p>
---	------------------------------------	-------------------------------------


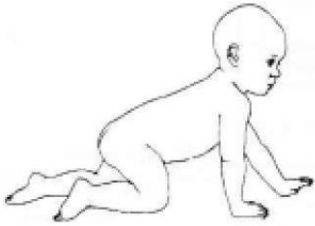

<p>положение на животе с поворотом</p>		
		
<p>Поворот туловища.</p>	<p>Вытягивается, отталкиваясь ногами.</p>	<p>Приведение лопаток и разгибание плеч. Не способен удержать положение.</p>
<p>Посадка с опорой на руки</p>	<p>Посадка без поддержки без опоры на руки</p>	<p>Перенос веса в положении сидя без поддержки</p>
		
<p>Вытягивание грудного отдела позвоночника. Движения головы, независимые от туловища; опирается на вытянутые руки.</p>	<p>Не может оставаться один в сидячем положении неограниченное время.</p>	<p>Перенос веса вперед, назад или в стороны. Не может оставаться один в сидячем положении.</p>
<p>Посадка без опоры на руки (1)</p>	<p>Попытка дотянуться до предмета с поворотом в положении сидя</p>	<p>Вставание с поддержкой (3)</p>

		
<p>Руки не прижаты к телу. Способен играть с игрушкой. Может оставаться один в сидячем положении.</p>	<p>Сидит самостоятельно. Тянется к игрушке с поворотом туловища.</p>	<p>Бедра находятся на линии плеч. Активный контроль туловища. Разнообразные движения ногами.</p>
<p>Положение лежа на боку с опорой</p>	<p>Реципрокное ползание</p>	<p>Перемещение из положения на четвереньках в положение сидя или полусидя</p>
		
<p>Разобшенность ног. Неподвижность плеч. Поворот в пределах оси тела.</p>	<p>Реципрокные движения рук и ног с поворотом туловища.</p>	<p>Перемещается в данное положение и из него. Может принимать сидячее положение.</p>
<p>Реципрокное ползание на четвереньках (1)</p>	<p>Попытка дотянуться до предмета из упора на вытянутую руку</p>	<p>Положение на четвереньках (2)</p>

		
<p>Ноги отведены и повернуты кнаружи. Поясничный лордоз; перенос веса с одной стороны на другую с боковой флексией туловища.</p>	<p>Тянется к предмету вытянутой рукой. Поворот туловища.</p>	<p>Бедра выровнены под тазом. Уплотнение поясничного отдела.</p>
<p>Модифицированное положение на четвереньках</p>	<p>Перемещение из положения сидя в положение на животе</p>	<p>Перемещение из положения сидя на четвереньки</p>
		
<p>Перемещается в данное положение. Возможно продвижение вперед.</p>	<p>Перемещается из положения сидя, чтобы лечь на живот. Подтягивается руками, ноги неактивны.</p>	<p>Активно поднимает таз, ягодицы и ненагруженную ногу, чтобы встать на четвереньки.</p>
<p>Самостоятельное стояние</p>	<p>Первые шаги</p>	<p>Вставание из модифицированного положения на корточках</p>

		
<p>В течение короткого времени стоит самостоятельно. Уравновешивает реакции в ступнях.</p>	<p>Ходит самостоятельно; передвигается быстро мелкими шагами.</p>	<p>Перемещается из положения на корточках в положение стоя с контролируемой флексией и выпрямлением бедер и коленей.</p>
<p>Вставание из опоры на четыре конечности</p>	<p>Самостоятельное хождение</p>	<p>Сидение на корточках</p>
		
<p>Быстро отталкивается ладонями, чтобы встать.</p>	<p>Ходит самостоятельно.</p>	<p>Сохраняет положение, уравнивая реакции в ступнях и положение туловища.</p>
<p>Посадка без опоры на руки (2)</p>	<p>Подтягивается для вставания с опорой</p>	<p>Подтягивается для вставания / стоит</p>

		
<p>Положение ног варьирует. Младенец легко перемещается из одного положения в другое.</p>	<p>Отталкивается руками и выпрямляет колени.</p>	<p>Подтягивается, чтобы встать; переносит вес с одной стороны на другую</p>
<p>Вставание с опорой с поворотом</p>	<p>Ходжение с опорой без поворота</p>	<p>Положение на одном колене</p>
		
<p>Поворот туловища и таза.</p>	<p>Ходит с опорой в боковом направлении без поворота.</p>	<p>Может вставать или перемещаться в данное положение.</p>
<p>Контролируемое опускание из положения стоя</p>	<p>Реципрокное ползание на четвереньках (2)</p>	<p>Ходжение с опорой с поворотом</p>

		
<p>Контролируемое опускание из положения стоя.</p>	<p>Плоский поясничный отдел. Двигается с поворотом туловища.</p>	<p>Ходит с опорой с поворотом.</p>