

УТВЕРЖДАЮ

Президент Ассоциации медицинских генетиков
чл.-корр. РАН, д.м.н.,
директор ФГБНУ «МГНЦ»



УТВЕРЖДАЮ

Президент Союза педиатров России
академик РАН, д.м.н., заведующая кафедрой
факультетской педиатрии ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России



Клинические рекомендации

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

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

Возрастная группа: Дети/взрослые

Год утверждения: 2021

Разработчик клинической рекомендации:

- Союз педиатров России
- Ассоциация медицинских генетиков

Оглавление

Список сокращений.....	3
Термины и определения.....	4
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 4	
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	4
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	4
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.....	6
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6	
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	10
2.1 Жалобы и анамнез.....	11
2.2 Физикальное обследование	11
2.3 Лабораторные диагностические исследования	13
2.4 Инструментальные диагностические исследования.....	15
2.5 Иные диагностические исследования	17
2.5.1 Консультации и наблюдение специалистов	17
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 Консервативное лечение	19
3.1.1 Диетотерапия.....	19
3.1.2 Медикаментозное лечение.....	22
3.2. Хирургическое лечение	28
3.3 Иное лечение	29
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	30
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к	

применению методов профилактики	30
5.1 Профилактика	30
5.2 Диспансерное наблюдение	31
6. Организация оказания медицинской помощи	36
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	38
Критерии оценки качества медицинской помощи	38
Список литературы.....	40
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	44
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	49
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	52
Приложение А3.1. Схема метаболических процессов при метилмалоновой ацидемии	55
Приложение А3.2. Нормы физиологической потребности в основных пищевых веществах и энергии для здоровых детей	56
Приложение А3.3. Потребность в метионине, треонине, валине, изолейцине у пациентов с метилмалоновой ацидезией в зависимости от возраста	57
Приложение А3.4. Примеры расчетов питания для пациентов при инициации диетотерапии.	60
Приложение А3.5. Примерный суточный набор продуктов, его химический состав и энергетическая ценность для детей дошкольного возраста с метилмалоновой ацидезией	61
Приложение А3.6. Метаболический контроль, мониторинг диетического лечения, нутритивного статуса и возможных отдаленных осложнений заболевания ¹	62
Приложение В. Информация для пациента	65
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	70

Список сокращений

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

КЩС – кислотно-щелочное состояние

МРТ – магнитно-резонансная томография

ТМС - метод тандемной масс-спектрометрии

ММА – метилмалоновая ацидемия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

ЭЭГ – электроэнцефалография

Термины и определения

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

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

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

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Метилмалоновая ацидемия (ацидурия) – группа генетически гетерогенных наследственных заболеваний из группы органических ацидурий, связанное с нарушением обмена метилмалоновой кислоты и кобаламина (витамина В12), сопровождающееся нарушением метаболизма ряда аминокислот (изолейцин, валин, треонин, метионин), жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и холестерина.

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

Классическая форма заболевания обусловлена дефицитом метилмалонил-КоА мутазы, вследствие мутаций в гене *MUT*. Ген картирован на бр21. Заболевание характеризуется полным (*mut0*) или частичным (*mut-*) отсутствием активности фермента. Данная форма является резистентной к терапии витамином В12.

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

Метилмалоновой ацидурия с гомоцистинурией. Различают три формы заболевания: *cbIF*, обусловленная мутациями гена *LMBRD*, форма *cbID* – ген *MMADHC*, форма *cbIC* – ген *MMACHC*.

Тип наследования метилмалоновой ацидемии при всех генетических вариантах – аутосомно-рецессивный.

Патогенез заболевания связан с накоплением производных метилмалоновой и пропионовой кислот вследствие блокирования обмена на уровне перехода метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. Предшественниками пропионатов в организме служат аминокислоты изолейцин, валин, треонин и метионин (50% общего количества пропионатов), жирные кислоты с нечетным числом атомов углерода и холестерин (25%); остальная часть пропионатов образуется в кишечнике в результате деятельности эндогенной флоры. Накопление органических кислот (пропионовой, метилмалоновой, метиллимонной и др.) ведет к тяжелому метаболическому кетоацидозу, вторичной гипераммониемии, гиперглицинемии, гипогликемии. Повышенный уровень в крови и высокая почечная экскреция пропионилкарнитина обуславливают истощение запасов карнитина и его вторичный дефицит. Схема метаболических нарушений, наблюдающихся при метилмалоновой ацидемии, представлена в приложении А 3.1

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

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

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

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Выделяют В₁₂-резистентную (около ½ случаев) и В₁₂-зависимую формы метилмалоновой ацидурии (ММА). В₁₂-резистентная форма характеризуется более ранней манифестацией и тяжелым волнообразным и кризовым течением особенно во время интрекуррентных инфекций и стрессовых состояний.

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

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

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

Таблица 1

<i>Острый дебют заболевания</i>	<i>Хроническая манифестация заболевания</i>
<i>Неонатальный сепсис, нарушение терморегуляция, респираторный дистресс синдром, гипервентиляция</i>	<i>Непостоянность характерных клинических симптомов см.ниже.</i>
<i>Нервная система</i>	

<p><i>Эpileптические приступы (на фоне прогрессирующего угнетения сознания)</i></p> <p><i>Инсультподобные эпизоды</i></p> <p><i>Прогрессирующее угнетения сознания от повышенной сонливости до комы, протекающее под маской энцефалита или лекарственной интоксикации</i></p>	<p><i>Мышечная гипотония</i></p> <p><i>задержка интеллектуального развития</i></p> <p><i>экстрапирамидные нарушения/дистония</i></p> <p><i>Эpileптические приступы</i></p> <p><i>Атрофия зрительных нервов</i></p> <p><i>Психиатрические нарушения (галлюцинации, психозы)</i></p>
<p><i>ЖКТ нарушения</i></p>	
<p><i>Рвота, нарушение вскармливания</i></p>	<p><i>Повторная рвота, сопровождающаяся кетоацидозом</i></p> <p><i>Нарушение пищевого поведения (анорексия)</i></p> <p><i>Задержка физического развития</i></p> <p><i>Хронические запоры</i></p> <p><i>Панкреатит</i></p>
<p><i>Гематологические нарушения</i></p>	
<p><i>Нейтропения, панцитопения</i></p>	<p><i>Нейтропения, панцитопения</i></p> <p><i>Вторичный гемофагоцитарный синдром (РАР редко)</i></p>
<p><i>Сердечно –сосудистая система</i></p>	
<p><i>Острая сердечная недостаточность (преимущественно на фоне кардиомиопатии)</i></p> <p><i>Аритмии</i></p>	<p><i>Кардиомиопатия</i></p> <p><i>Удлинение интервала QT на ЭКГ.</i></p>
	<p><i>Почки</i></p> <p><i>Хроническая почечная недостаточность</i></p>
	<p><i>Другие симптомы</i></p>

	<i>Дерматит</i> <i>Снижение слуха</i>
--	--

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

Классическая неонатальная форма ММА обычно начинается на вторые сутки жизни с возникновения острой метаболической декомпенсации в виде появления неукротимой рвоты, обезвоживания, отрицательной весовой кривой, колебаний температуры, неврологических нарушений в виде мышечной гипотонии/гипертонии, повышенной возбудимости, эпилептических приступов, прогрессирующей сонливости вплоть до комы. Иногда в неонатальном периоде у пациентов с парциальным дефицитом *cb1A*, или *cb1B* клинические симптомы манифестируют изолированным почечно-тубулярным ацидозом или развитием хронической почечной недостаточностью [6, 9].

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

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

При младенческой (инфантильной) форме заболевание проявляется метаболическими кризами, которые провоцируются приемом большого количества белковой пищи, ОРВИ, кишечными инфекциями и другими факторами, активирующими процессы катаболизма. Ранними признаками метаболического криза являются вялость, сонливость или раздражительность, отказ от еды, рвота. Неврологические расстройства прогрессируют вплоть до сопора или комы, которые могут привести к летальному исходу. Тяжесть состояния, главным образом, определяется выраженным метаболическим кетоацидозом, гипераммониемией, в ряде случаев – гипогликемией. По данным литературы, у большинства пациентов с ММА выявляется задержка физического развития и психомоторного развития, частыми проявлениями ММА являются экстрапирамидная симптоматика (хорея, тремор, тики, баллизм и др.), инсультоподобные эпизоды. Интеллектуальные нарушения, в большинстве случаев, наблюдаются при тяжелых формах ММА. Ретроспективно показано,

что у пациентов с $mut 0$ в 50% случаев выявляются выраженные неврологические расстройства и снижение IQ ниже 80, в 25 % - при недостаточности $cb1A/cb1B$ [1]. У 50% детей развивается эпилептический синдром: тонико-клонические судороги, абсансы, миоклонии. У 20—30% пациентов наблюдается дилатационная или гипертрофическая кардиомиопатия, нарушения ритма сердца – удлинённый интервал QT. Также описан острый панкреатит, атрофия зрительных нервов, эритематозный дерматит. Дети часто болеют ОРВИ, кишечными инфекциями [1].

Подростковая и взрослая форма

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

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

Метаболический криз:

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

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

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

Осложнения, ассоциированные с метаболическим кризом [14]:

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

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

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

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

Диагностика метилмалоновой ацидурии основана на анализе родословной, оценке данных анамнеза, клинических проявлений, определении содержания в крови пропионилкарнитина (C3) и свободного карнитина (C0), почечной экскреции органических кислот – метилмалоновой, 3-гидроксипропионовой, метиллимонной.

2.1 Жалобы и анамнез

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

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

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

- употребление большого количества белковой пищи*
- длительное голодание, неоправданные ограничения в диете, низкая калорийность пищевого рациона,*
- интеркуррентные респираторные или желудочно-кишечные инфекционные заболевания;*
- оперативные вмешательства;*
- физическая или психоэмоциональная нагрузка.*

2.2 Физикальное обследование

При осмотре необходимо обратить внимание на следующие основные клинические проявления:

неонатальный период

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

дети первых лет жизни

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

взрослые

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

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

2.3 Лабораторные диагностические исследования

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *В плазме крови (или в пятнах высушенной крови) выявляют концентрацию аминокислот и ацилкарнитинов: при метилмалоновой ацидурии наблюдается повышение концентрации пропионилкарнитина (C3) и метилмалонилкарнитина (C4), низкое содержание свободного карнитина (C0), повышение соотношения C3/C0 и C3/C2. Уровень лейцина, изолейцина, валина, метионина в крови у пациентов может находиться в пределах нормы, что не позволяет на основании анализа аминокислот подтвердить или исключить заболевание. У многих пациентов повышен уровень глицина. Однако это не является специфичным и наблюдается при других наследственных нарушениях обмена веществ.*

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- **Рекомендовано** пациентам с клиническими признаками ММА проведение Исследования гомоцистеина в крови (количественного определения общего гомоцистеина) с целью установления формы ММА биохимическими методами и дифференциальной диагностики с другими наследственными нарушениями обмена веществ [1, 8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- **Рекомендовано** пациентам с выявленными биохимическими изменениями, характерными для ММА, проводить молекулярно-генетическое исследование (поиск мутаций в генах *MUT, MMAA, MAB, MCEE, CD320, LMBRD, MMADHC, MMACHC*) (Комплекс исследований для диагностики органических ацидурий) с целью подтверждения диагноза ММА [1, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендовано** пациентам с клиническими признаками ММА исследование общего (клинического) анализа крови развернутого с целью выявления нейтропении, тромбоцитопении, панцитопении, анемии и общего (клинического) анализа мочи с целью выявления нарушения функции почек [1, 14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: лабораторными предвестниками развития метаболического криза являются тенденция к метаболическому ацидозу с дефицитом оснований, уменьшение содержания свободного карнитина, повышение уровня пропионилкарнитина в крови, почечной экскреции органических кислот.

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендовано** пациентам с клиническими признаками ММА проведение компьютерной томографии головного мозга и/или магнитно-резонансной томографии головного мозга с целью оценки состояния головного мозга, дифференциальной диагностики с другими наследственными заболеваниями и выявления изменений характерных для ММА [4, 1, 15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

Проведение наркоза - по показаниям.

- **Рекомендовано** проведение электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ) всем пациентам с подозрением на ММА с целью диагностики кардиомиопатии и нарушений ритма сердца [4, 1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: при необходимости, при наличии показаний для исследования - Холтеровского мониторирования сердечного ритма, и/или суточного мониторирования

артериального давления (согласно соответствующим клиническим рекомендациям по нарушениям ритма сердца и/или артериальной гипертензии).

- **Рекомендовано** пациентам с клиническими признаками ММА проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и почек (Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), Ультразвуковое исследование почек) с целью диагностики панкреатита и поражения почек [1, 4, 12, 13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *также проводится электроэнцефалография с видеомониторингом.*

- **Рекомендовано** пациентам с клиническими признаками ММА и подозрением на снижение слуха/при снижении слуха исследования слуха (проведение отоакустической эмиссии (Тональная аудиометрия, Речевая аудиометрия, Игровая аудиометрия, Регистрация вызванных акустических ответов мозга на постоянные модулированные тоны (ASSR тест)) (при отсутствии экссудативного отита) с целью своевременной диагностики [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

2.5 Иные диагностические исследования

2.5.1 Консультации и наблюдение специалистов

- **Рекомендуется** для наблюдения пациентов с установленным диагнозом ММА применять мультидисциплинарный подход в виду того, что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей [1, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- **Рекомендуется** консультация врача-диетолога или врача-генетика всем пациентам с ММА для назначения патогенетической диетотерапии и далее при необходимости с целью коррекции диетотерапии [1, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- **Рекомендуется** консультации первичная и повторные врача-психиатра пациентам с ММА при подозрении или наличии психических расстройств (психозы, биполярное расстройство и др.) с целью своевременной диагностики и лечения выявленной патологии [1, 4, 13].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

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

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

- **Рекомендуется** консультации первичная и повторные врача по медицинской реабилитации/врача физической и реабилитационной медицины, медицинского психолога и логопеда-дефектолога для планирования индивидуальной реабилитационной программы психолого-педагогической поддержки пациентам с ММА и их семьям [1, 4, 16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

Услуги логопеда:

Медико-логопедическое исследование при дисфагии

Медико-логопедическое исследование при афазии

Медико-логопедическое исследование при дизартрии

Медико-логопедическая процедура при дисфагии

Медико-логопедическая процедура при афазии

Медико-логопедическая процедура при дизартрии

Медико-логопедическая тонально-ритмическая процедура

Медико-логопедическая процедура с использованием интерактивных информационных технологий

2.5.2 Дифференциальная диагностика

- **Рекомендовано** проводить дифференциальную диагностику с постгипоксическими поражениями нервной системы, внутриутробными инфекциями, поствакцинальными осложнениями, сахарным диабетом (при выявлении гипергликемии), наследственными нарушениями обмена веществ, в частности с другими формами органических ацидурий и с дефектами цикла синтеза мочевины, с митохондриальными заболеваниями, нарушениями гликозилирования, гликогенозами и др. [1, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

*Стратегия лечения пациентов заключается в снижении образования токсических метаболитов, предупреждении развития кетоацидоза, гипераммониемии, токсического поражения тканей головного мозга и внутренних органов с обеспечением процессов анаболизма, нормального роста и нутритивного статуса детей. Основными компонентами комплексного лечения пациентов служат низкобелковая диета и специализированные продукты без патогенетически значимых аминокислот, препараты #левокарнитина. Терапию дополняют назначением витаминов (группы В) (#цианокобаламин**) и биологически активными добавками (гидрокобаламин) [11, 17] По показаниям назначают противоэпилептические препараты, симптоматическую терапию, коррекцию витаминной недостаточности.*

3.1 Консервативное лечение

3.1.1 Диетотерапия

- **Рекомендовано** пациентам с клиническими проявлениями, характерными для ММА, ограничить поступление белка (в том числе до получения лабораторных результатов, подтверждающих заболевание) с целью предотвращения развития метаболического криза [1, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *поскольку развитие метаболического криза может привести к необратимым изменениям со стороны нервной системы, при подозрении на ММА следует собрать биоматериал для проведения биохимического тестирования и затем перевести пациента на питание с низким содержанием белка. Для детей первого полугодия жизни грудное вскармливание или вскармливание детскими молочными смесями с низким содержанием белка (1,2 -1,3 г/100 мл восстановленного продукта). Для детей старше 6 месяцев - исключение высокобелковых продуктов (мясо, творог, рыба) из рациона. Биохимические тесты проводятся в течение 3-7 дней, а молекулярно-генетические*

исследования могут потребовать около 2-3 недель. Поэтому необходимо, чтобы в этот период ребенок находился на низкобелковой диете.

- **Рекомендовано** всем пациентам после подтверждения диагноза ММА строгое ограничение белка натуральных пищевых продуктов с целью сведения к необходимому минимуму поступление в организм аминокислот метионина, треонина, валина, изолейцина [1, 4, 16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

После подтверждения диагноза тактика диетотерапии основана на следующих принципах:

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

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

○ *В Приложении А3.5 представлен суточный набор продуктов для детей дошкольного возраста с метилмалоновой ацидезией.*

● **Рекомендована** всем пациентам с ММА обязательная компенсация дефицита белка за счет специализированных смесей на основе аминокислот, соответствующих возрастным потребностям в основных пищевых веществах и энергии, но не содержащих метионин, треонин, валин, изолейцин с целью поддержания адекватного нутритивного статуса [1, 4, 16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

● **Рекомендовано** всем пациентам с ММА ограничение квоты жиров до 50-60% от возрастных суточных потребностей во избежание накопления метилмалоновой кислоты - продукта β-окисления жирных кислот с нечетным числом атомов углерода [1, 4, 16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

● **Рекомендовано** обеспечение всех пациентов с ММА достаточным количеством жидкости с целью профилактики нарушения водно-электролитного баланса [1, 16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

3.1.2 Медикаментозное лечение.

- **Рекомендовано** при установлении диагноза ММА провести пробное лечение #цианокобаламином** для определения формы заболевания - В₁₂-резистентная или В₁₂-чувствительная [1, 11, 17].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: с этой целью назначают короткий курс (8-10 дней) #цианокобаламина** в дозе 1 мг/сут под контролем уровня пропионилкарнитина в крови и экскреции метилмалоновой кислоты. Снижение этих показателей на 50% и более от исходных уровней свидетельствует о В₁₂-зависимой форме болезни. Детям с установленной В₁₂-зависимой формой метилмалоновой ацидемии назначают длительное лечение #цианокобаламином**, доза подбирается индивидуально, в зависимости от клинических и биохимических параметров [1], например, 30 мг каждые 2 или 4 недели [29].

Более эффективно применение активных форм витамина (в РФ зарегистрированы как биологически активные добавки) – гидроксокобаламина (гидроксикобаламина) (1-14 мг/нед в/м, или 5-20 мг/нед перорально) [30].

Даже в случае В₁₂ – зависимой формы, пациентам дополнительно назначают диетическое лечение с умеренным ограничением белка натуральных продуктов, под контролем уровня пропионилкарнитина в крови и экскреции метилмалоновой кислоты.

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *учитывая, что около 25% пропионатов образуются под влиянием жизнедеятельности кишечной микробиоты, дополнительным способом коррекции обмена является антибактериальная терапия с целью подавления активности патогенных и условно патогенных микроорганизмов. Назначают курсы #метронидазола** в дозе 10-20 мг/кг/сут в течение 10-14 дней; через 3-4 недели курс при необходимости повторяют или, в случае непереносимости #метронидазола** или чередуют с #метронидазолом** с интервалом 1 месяц - #амксициллин** (50мг/кг) или #Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]** (20 мг/кг) [1, 31, 32].*

Чередование препаратов необходимо для профилактики развития резистентности микрофлоры к антимикробной терапии. Во избежание развития колоний, устойчивых к лекарствам, рекомендуется 1-2 недели терапии, чередуя с 2-3 неделями перерыв или чередуя каждый месяц. Может быть полезно принимать добавки с пробиотиками (избегая тех, которые содержат бактерии, продуцирующие пропионовую кислоту), чтобы восстановить и сбалансировать кишечную флору [1].

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.1.3 Лечение пациентов в период метаболического криза

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

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

нарушений, энергетическую поддержку и снижения интенсивности процессов катаболизма [1, 2, 4].

- **Рекомендована** экстренная госпитализация пациентов с ММА при угрозе или в случае развития метаболического криза с целью незамедлительного проведения интенсивной терапии и предотвращения жизнеугрожающих осложнений [1, 4,16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: факторы, способные спровоцировать метаболический криз:

- прием пищевых белков и жиров в количестве, превышающем толерантность организма больного ребенка;
- недоедание, низкая калорийность рациона;
- интеркуррентные респираторные или желудочно-кишечные инфекционные заболевания и другие факторы, провоцирующие катаболизм
- хирургические вмешательства.

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: при наличии срыгиваний, рвоты, отказа от еды – кормление через назогастральный зонд или гастростому (установка гастростомы) [1]. Соблюдать режим дробных и частых кормлений с промежутками между кормлениями 2-3 часа.

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: энергоценность пищи и вводимой жидкости повышают за счет использования 5-10% декстрозы, глюкозоплимерных растворов (мальтодекстрин) в дополнение к смеси на основе аминокислот; расчет производится исходя из калорийности 1 г

углеводов = 4 ккал, 1 г мальтодекстрина приравнивается к 1 г углеводов. Возможно парентеральное введение углеводов (5-10% декстрозы**), а также липидов до 1 г/кг/сутки;

Таблица 2 - Безопасный уровень потребления белка и потребность в энергии у детей различного возраста с метилмалоновой ацидезией в период метаболического криза*

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

*- адаптировано из Matthias R Baumgartner et al. 2014 [1].

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: белки вводятся из расчета $\frac{1}{4}$ необходимого суточного объема – в первый день, $\frac{1}{2}$ - на 2-3-й день, $\frac{3}{4}$ - 3-4-й день, далее в полном объеме. Источником натурального белка для детей первых шести месяцев жизни является материнское молоко/детская молочная смесь, для детей второго полугодия жизни – также низкобелковые продукты прикорма, для детей старше года - низкобелковые натуральные продукты (крупы, овощи, фрукты, растительные масла) и специализированные низкобелковые продукты на основе крахмалов [1].

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: #левокарнитин назначают болюсно не менее 100 мг/кг массы тела и далее оставляют поддерживающую дозу 100 мг/кг/сутки. Для повышения эффективности предпочтительно внутривенное или внутримышечное введение препарата с целью поддержания содержания свободного карнитина в крови выше нормальных значений. Показатель свободного карнитина поддерживают на высоком уровне, превышающем границы нормы. Это обеспечивает детоксикационную функцию карнитина, улучшает связывание и выведение из организма токсичных пропионовых производных. При использовании высоких доз возможно развитие эффектов в виде тошноты и неприятного запаха (моча, дыхание, пот). Указанные явления проходят после снижения дозы. В период метаболического криза и острой гипераммониемии доза может быть увеличена до 300 мг/кг/сут. Однако не рекомендует превышать суточную дозу левокарнитина выше 12 г для взрослых пациентов [1].

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Внутривенное введение раствора декстрозы** из расчета: новорожденные и дети до 2-х лет 10-18мг/кг/мин, от 2 до 11 лет 8-10 мг/кг/мин, старше 11 лет 7-8,5 мг/кг/мин. При снижении глюкозы ниже 2,5 ммоль/л в крови необходимо внутривенное струйное введение 10%-25% декстрозы** из расчета 2-3 мл/кг, далее переходят на внутривенное капельное введение 10% декстрозы** со скоростью 7 - 9 мг/кг/мин до нормализации уровня глюкозы в крови.) Назначение декстрозы** не только восполняет тканевой энергетический дефицит, но и подавляет липолиз и снижает продукцию токсичных дериватов жирных кислот.

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

Растворы для внутривенных инфузий, содержащие 10% декстрозу** (или более) следует использовать даже при нормальном уровне глюкозы в крови. Если у пациента развивается значительная гипергликемия (например, уровень глюкозы в крови больше 250 мг/дл) с глюкозурией и имеются признаки метаболической декомпенсации, то следует рассмотреть возможность начала инфузии #инсулина растворимого [человеческого генно-инженерного]**) вместо снижения скорости инфузии декстрозы**, способствуя анаболическому состоянию. Начальная доза для инфузии #инсулина растворимого [человеческого генно-инженерного]** составляет 0,01- 0,05-0,1 МЕ/кг/ч. Уровень инсулина следует титровать, чтобы поддерживать уровень глюкозы в крови между 100 и 150 мг/дл.

Следует отметить, что инфузия более концентрированного раствора декстрозы** (15-25%) при более низкой скорости инфузии посредством центрального катетера может потребоваться при недостаточной сердечной функции. Кроме того, следует соблюдать осторожность при прекращении внутривенной инфузии - необходимо медленно снижать скорость, чтобы избежать состояния реактивной гипогликемии. Если у пациента развивается значительная гипергликемия (например, уровень глюкозы в крови больше 250 мг/дл) с глюкозурией и имеются признаки метаболической декомпенсации, то следует рассмотреть возможность начала внутривенного введения инсулинов и их аналогов (при гликемии выше 14 ммоль\л) с целью поддержания адекватного уровня глюкозы крови [28].

- **Рекомендовано:** пациентам с ММА коррекция метаболического ацидоза при метаболическом кризе на фоне ММА путем внутривенного введения растворов, влияющих на электролитный баланс и/или электролитных растворов и/или солевых растворов (с щелочной реакцией - щелочных растворов) [1,35].

Уровень убедительности доказательств – С, уровень достоверности доказательств- 5.

Комментарии: для коррекции метаболического ацидоза используется раствор Натрия гидрокарбоната**). Натрия гидрокарбонат** применяется в виде 8,4% и 4,2% раствора для удобства перерасчета на ммоль NaHCO_3 . Его дозировка (ммоль) определяется по формуле: $(-BE) \times \text{масса тела (кг)} \times 0,3$ [35]. Кроме того, пациентам рекомендуется щелочное питье – раствор соды из расчета $\frac{1}{2}$ -1 чайная ложка на 200 мл воды, щелочные минеральные воды.

В случае декомпенсированного метаболического ацидоза, не поддающегося медикаментозной терапии, проводятся методы экстракорпоральной коррекции гомеостаза (например, гемодиализация продленная (вено-венозная) (см. п.3.3) [36].

В зависимости от тяжести состояния, в среднем, каждые 6-12 часов следует контролировать показатели кислотно-основного состояния крови (Исследование уровня буферных веществ в крови, Исследование уровня водородных ионов (pH)), уровня натрия, калия и ионизированного кальция в крови, а также содержание лактата (Исследование уровня молочной кислоты в крови), аммиака и глюкозы в крови) с целью контроля лечения.

- **Рекомендовано** назначение натрия бензоата (биологически активная добавка) при уровне аммиака в крови выше 200 мкмоль/л пациентам с ММА при развитии метаболического криза [1, 16, 18, 21, 23].

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

Комментарии: *Натрия бензоат (биологически активная добавка) назначается из расчета от 250 мг/кг в сутки (максимально до 500мг/кг/сут, если масса тела превышает 20 кг до 5,5г/м²/сут). Контроль уровня аммиака должен проводиться каждые 6-12 часов. Осуществляют обязательный контроль уровня натрия и калия в крови не реже 1раза в 2 часа.*

Согласно международным рекомендациям по лечению гипераммониемии показано внутривенное введение препаратов, связывающих аммиак, однако в настоящее время на территории Российской Федерации данные лекарственные средства не зарегистрированы.

3.2. Хирургическое лечение

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *проводится согласно рекомендациям по трансплантации печени и почек. Показания для трансплантации печени или комбинированной трансплантации печени и почек в настоящее время не определены, однако, наиболее часто в мировой практике*

таковыми служат тяжелая метаболическая декомпенсация, неэффективность проводимой метаболической терапии. В то же время ММА является наиболее частым показанием к трансплантации печени в детском возрасте среди врожденных метаболических болезней. Трансплантация печени была признана методом заместительной ферментной терапии. Комбинированная трансплантация печени и почек, как правило, выполняется при прогрессирующем нарушении почечных функций и формировании хронической почечной недостаточности [22, 25-27].

- **Рекомендовано** пациентам с ММА во время подготовки к хирургическим вмешательствам, проведения анестезиологических пособий и в случаях, когда требуется удлинить период голодания использовать внутривенное введение растворов декстрозы** и растворов, влияющих на водно-электролитный баланс (калия хлорид+натрия ацетат+натрия хлорид**) с целью регидратации, при отсутствии противопоказаний к введению больших объемов жидкостей, и предотвращения развития метаболического криза [1, 2, 4, 16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.3 Иное лечение

- **Рекомендовано** пациентам с ММА рассмотреть вопрос о необходимости проведения перитонеального диализа или гемодиализа при отсутствии быстрой положительной реакции на интенсивную терапию, сохраняющемся кетоацидозе и гипераммониемии с целью коррекции данных состояний [1, 4, 16, 24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

5.1 Профилактика

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

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

Комментарии: учитывая аутосомно-рецессивный тип наследования ММА, для каждой беременности риск рождения ребенка с ММА составляет 25%. С целью проведения пренатальной и преимплантационной диагностики супружеской паре предварительно необходимо пройти обследование на гетерозиготное носительство мутаций в генах *MUT*, *ММАА*, *МАВ*, *МСЕЕ*, *CD320*, *LMBRD*, *ММАДНС*, *ММАСНС*, обратившись в специализированные диагностические лаборатории и медицинские центры. Пренатальная диагностика проводится молекулярно-генетическими методами путем исследования ДНК,

выделенной из биоптата ворсин хориона и/или клеток амниотической жидкости и/или плодной крови.

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

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

5.2 Диспансерное наблюдение

• **Рекомендовано** в процессе комплексного лечения пациентов с ММА осуществлять контроль показателей общего (клинического) анализа крови развернутого, общего белка, Исследование уровня альбумина в крови, преальбумин (Определение соотношения белковых фракций методом электрофореза, Определение соотношения белковых фракций методом высокочувствительного капиллярного электрофореза), глюкозы, ферритина, лактата (молочной кислоты), количественного определения уровня аминокислот в крови (Комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови, Комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови

методом тандемной масс-спектрометрии), свободного карнитина. Контролировать параметры кислотно-основного состояния крови (Исследование уровня водородных ионов (рН) крови, Исследование уровня буферных веществ в крови) [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

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

В период инфекционных заболеваний, метаболического криза определение уровня аминокислот в крови и карнитинов (Комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови, Комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом тандемной масс-спектрометрии) осуществляют не реже 1 раза в 7-10 дней, КЩС (Исследование уровня водородных ионов

(рН) крови, Исследование уровня буферных веществ в крови) - ежедневно до стабилизации показателей.

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: исследования проводятся ежегодно

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: исследование проводится ежегодно.

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- **Рекомендовано** для оценки эффективности длительного лечения пациентов с подтвержденным диагнозом ММА использовать референсные показатели содержания патогенетически значимых аминокислот в крови и патологических метаболитов в моче [1, 2, 4, 16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- **Рекомендовано** проведение электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ) всем пациентам с подтвержденным диагнозом ММА ежегодно, при необходимости чаще, с целью диагностики кардиомиопатии и нарушений ритма сердца и проведения лечения согласно соответствующим клиническим рекомендациям [1, 4],

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- **Рекомендовано** пациентам с подтвержденным диагнозом ММА проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и почек (Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), Ультразвуковое исследование почек)

по показаниям, в том числе при болях в животе, в связи с возможностью развития панкреатитов и поражения почек [1, 4, 12, 13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: кратность проведения определяется индивидуально.

- **Рекомендован** пациентам с подтвержденным диагнозом ММА осмотр врача-офтальмолога при наличии подозрений на поражение органа зрения, в том числе возможного развития атрофии зрительного нерва ежегодно после 6 лет [1, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендована** консультация врача-генетика пациентам с подтвержденным диагнозом ММА с целью назначения и коррекции диетотерапии, осуществления контроля за её соблюдением; семьям, имеющим родственников с ММА, для планирования деторождения [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: интервалы между визитами должны определяться индивидуально с учетом возраста, тяжести заболевания, стабильности обмена веществ и соблюдения диетотерапии, но не реже 1 раза в год.

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: пациенты наблюдаются врачом-педиатром, врачом-терапевтом, семейным врачом, врачом-генетиком, врачом-неврологом, врачом-диетологом, врачом-травматологом-ортопедом, врачом-эндокринологом/врачом-детским эндокринологом,

врачом-кардиологом/врачом-детским кардиологом, врачом-офтальмологом, врачом-сурдологом-оториноларингологом, врачом-стоматологом/врачом-детским стоматологом, врачом-гастроэнтерологом, врачом-аллергологом-иммунологом, врачом-гематологом/врачом-детским гематологом, врачом-психиатром, врачом-реабилитологом, медицинским психологом, логопедом-дефектологом и другими.

Ежегодно пациенты с ММА должны проходить углубленную диспансеризацию и осуществлять необходимые реабилитационные мероприятия (Приложении А3.5).

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

6. Организация оказания медицинской помощи

Необходимо предусмотреть наблюдение и госпитализацию пациентов в многопрофильное ЛПУ.

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

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

Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию:

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

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1. отсутствие угрозы для жизни пациента и угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения при завершение диагностических мероприятий.

2. стабилизация состояния и основных клинико-лабораторных показателей патологического процесса, отсутствие необходимости в продолжительном медицинском наблюдении (дневное или круглосуточное пребывание);
3. выполнен план обследования и лечения пациента, даны рекомендации по дальнейшему наблюдению и лечению.
4. необходимость перевода пациента в другое медицинское учреждение или учреждение социального обеспечения.

6.2 Принципы организации медицинской помощи пациентам с МА

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

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

- 1) Пациент и его представители должны получать полную информацию о заболевании, его течении, патогенезе, прогнозах, осложнениях и методах возможной терапии.
- 2) Диагноз ММА подразумевает возможность оказания первичной, специализированной и паллиативной помощи на всех этапах заболевания.
- 3) При постановке диагноза ММА, семья должна быть направлена к специалисту, имеющему опыт работы с пациентами с ММА, обладающего современной информацией о течении заболевания и возможности участия в клинических испытаниях (новых лекарственных препаратов и/или технических устройств). Также важным является информирование семей о существующих общественных организациях, работающих с этой группой пациентов.
- 4) К наблюдению за пациентом с ММА должна быть привлечена мультидисциплинарная команда специалистов в составе: врача-педиатра, врача-терапевта, семейного врача, врача-генетика, врача-невролога, врача-диетолога, врача-травматолога-ортопеда, врача-эндокринолога/врача-детского эндокринолога, врача-кардиолога/врача-детского кардиолога, врача-офтальмолога, врача-сурдолога-оториноларинголога, врача-стоматолога/врача-детского стоматолога, врача-гастроэнтеролога, врача-аллерголога-

иммунолога, врача-гематолога/врача-детского гематолога, врача-психиатра, врача-реабилитолога, медицинского психолога, логопеда-дефектолога и других. Другие специалисты должны привлекаться по мере возникновения специфических проблем.

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

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

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

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнено определение уровня аминокислот и органических кислот в сыворотке крови (пропионилкарнитина (СЗ), свободного карнитина (С0) (Исследование уровня свободного L-карнитина методом тандемной масс-спектрометрии в крови), глицина в крови; количественного определения 3-метилмалоновой, метиллимонной, 3-гидрокси-п-валериановой кислот в моче (Комплекс исследований для диагностики органических ацидурий)) и патологических метаболитов в моче (Комплексное определение содержания органических кислот в моче, Комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови, Комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в	ДА/НЕТ

	крови методом тандемной масс-спектрометрии) при установлении диагноза и далее не реже 1 раз в год	
2.	Проведен молекулярно-генетический анализ при постановке диагноза	ДА/НЕТ
3.	Проведена консультация врача- генетика при постановке диагноза	ДА/НЕТ
4.	Назначена диетотерапия при установленном диагнозе ММА, далее контроль не реже 1 раза в год	ДА/НЕТ
5.	Назначено лечение #левокарнитином при наличии медицинских показаний и отсутствии противопоказаний	ДА/НЕТ
6.	Выполнены мероприятия по коррекции диетотерапии и проведению интенсивной терапии при метаболическом кризе	ДА/НЕТ

Список литературы

1. Baumgartner, M.R., Hörster, F., Dionisi-Vici, C. *et al.* Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis* **9**, 130 (2014). c
2. Chapman K.A., Gramer G., Viall S. *et al.* Incidence of maple syrup urine disease, propionic acidemia, and methylmalonic aciduria from newborn screening data *Mol. Genet. Metab. Rep.*, 15 (2018), pp. 106-109
3. Saudubray J.M., Baumgartner M.R., Walter J. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment* (6th ed.), Springer, Berlin, Germany (2016) 658p
4. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Бушуева Т.В., Маслова О.И., Кузенкова Л.М., Журкова Н.В., Звонкова Н.Г. и др. Диетотерапия при наследственных болезнях аминокислотного обмена Методическое письмо. Москва. 2013. 97 с.
5. Nyhan WL, Fawcett N, Ando T, Rennert OM, Julius RL. Response to dietary therapy in B12 unresponsive methylmalonic acidemia. *Pediatrics*. 1973 Mar;51(3):539-48
6. Dudley J, Allen J, Tizard J, McGraw M. Benign methylmalonic acidemia in a sibship with distal renal tubular acidosis. *Pediatr Nephrol*. 1998;12:564–6.
7. С.В. Михайлова, Е.Ю. Захарова, А.С. Петрухин: Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. Москва, издательство «Литтерра» 2019, 34-36 с.
8. Shchelochkov OA, Carrillo N, Venditti C. Propionic Acidemia. 2012 May 17 [updated 2016 Oct 6]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. PMID: 22593918.
9. Coman D, Huang J, McTaggart S, Sakamoto O, Ohura T, McGill J, Burke J. Renal transplantation in a 14-year-old girl with vitamin B12-responsive cblA-type methylmalonic acidemia. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:270–3
10. Kölker S, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V. *et al.* The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inher Metab Dis*. 2015

- Nov;38(6):1041-57. doi: 10.1007/s10545-015-9839-3. Epub 2015 Apr 15. Erratum in: J Inherit Metab Dis. 2015 Nov;38(6):1155-6
11. Fowler B, Leonard JV, Baumgartner MR. Causes of and diagnostic approach to methylmalonic acidurias. J Inherit Metab Dis. 2008;31:350–360. doi: 10.1007/s10545-008-0839-4.
 12. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
 13. Haijes HA, Jans JJM, Tas SY. Et al. Pathophysiology of propionic and methylmalonic acidemias. Part 1: Complications. J Inherit Metab Dis. 2019 Sep;42(5):730-744
 14. Methylmalonic Acidemia (<https://www.newenglandconsortium.org/methyl>)
 15. Brismar J, Ozand PT. CT and MR of the brain in disorders of the propionate and methylmalonate metabolism. AJNR Am J Neuroradiol. 1994 Sep;15(8):1459-73
 16. Picca S, Bartuli A, Dionisi-Vici C: Medical management and dialysis therapy for the infant with an inborn error of metabolism. Semin Nephrol 2008, 28:477–480.
 17. Hörster F, Garbade SF, Zwickler T et al. Prediction of outcome in isolated methylmalonic acidurias: combined use of clinical and biochemical parameters. J Inherit Metab Dis 2009, 32:630–639
 18. Haijes, H.A., Jans, J.J.M., van der Ham, M. *et al.* Understanding acute metabolic decompensation in propionic and methylmalonic acidemias: a deep metabolic phenotyping approach. *Orphanet J Rare Dis* **15**, 68 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13023-020-1347-3>
 19. МР 2.3.1.2432-08 "Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации" (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.).
 20. Manoli I, Sloan JL, Venditti CP. Isolated Methylmalonic Acidemia. 2005 Aug 16 [updated 2016 Dec 1]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. PMID: 20301409.

21. Kiykim E, Oguz O, Duman C, Zubarioglu T, Cansever MS, Zeybek ACA. Long-term N-carbamylglutamate treatment of hyperammonemia in patients with classic organic acidemias. *Mol Genet Metab Rep*. 2021 Jan 30;26:100715.
22. Lubrano, R., Elli, M., Rossi, M., Travasso, E., Raggi, C., Barsotti, P., ... Berloco, P. (2007). Renal transplant in methylmalonic acidemia: could it be the best option? *Pediatric Nephrology*, 22(8), 1209–1214. doi:10.1007/s00467-007-0460-z
23. UCD GUIDELINE – 1st REVISION 2018 – AWMF
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-006l_S3_Diagnostik-Therapie-Harnstoffzyklusstoerungen_2018-06.pdf
24. Arbeiter AK, Kranz B, Wingen AM. et al. Continuous venovenous haemodialysis (CVVHD) and continuous peritoneal dialysis (CPD) in the acute management of 21 children with inborn errors of metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 2010, 25:1257–1265.
25. Jiang YZ, Zhou GP, Wu SS, Kong YY, Zhu ZJ, Sun LY. Safety and efficacy of liver transplantation for methylmalonic acidemia: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev (Orlando)*. 2021 Jan;35(1):100592
26. Molema F, Martinelli D, Hörster F, Kölker S, Tangeraas T, de Koning B, Dionisi-Vici C, Williams M; additional individual contributors of MetabERN. Liver and/or kidney transplantation in amino and organic acid-related inborn errors of metabolism: An overview on European data. *J Inherit Metab Dis*. 2021 May;44(3):593-605
27. Oishi, K., Arnon, R., Wasserstein, M. P., & Diaz, G. A. (2016). Liver transplantation for pediatric inherited metabolic disorders: Considerations for indications, complications, and perioperative management. *Pediatric Transplantation*, 20(6), 756–769.
doi:10.1111/petr.12741
28. Rafique M. Emerging trends in management of propionic acidemia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014 Apr;58(3):237-42.
29. Skovby, F., Harper, J. & Mahoney, M. 858 oral treatment of inherited vitamin b12-responsive methylmalonic acidemia (MMA). *Pediatr Res* 19, 253 (1985).
<https://doi.org/10.1203/00006450-198504000-00888>
30. Zwickler T, Lindner M, Aydin HI, Baumgartner MR, Bodamer OA, Burlina AB, Das AM, DeKlerk JB, Gökçay G, Grünewald S, Guffon N, Maier EM, Morava E, Geb S, Schwahn B, Walter JH, Wendel U, Wijburg FA, Müller E, Kölker S, Hörster F. Diagnostic work-up and management of patients with isolated methylmalonic acidurias in European metabolic centres. *J Inherit Metab Dis*. 2008 Jun;31(3):361-7. doi: 10.1007/s10545-008-0804-2

31. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidaemia and propionic acidaemia: First revision Patrick Forny, Friederike Hörster, Diana Ballhausen, Anupam Chakrapani, Kimberly A. Chapman, Carlo Dionisi-Vici, Marjorie Dixon, Sarah C. Grünert, Stephanie Grunewald First published: 17 February 2021
32. Touati G, Valayannopoulos V, Mention K, de Lonlay P, Jouvet P, Depondt E, Assoun M, Souberbielle JC, Rabier D, Ogier de Baulny H, Saudubray JM. Methylmalonic and propionic acidurias: management without or with a few supplements of specific amino acid mixture. *J Inherit Metab Dis.* 2006 Apr-Jun;29(2-3):288-98. doi: 10.1007/s10545-006-0351-7
33. «Nutrition Management of inherited Metabolic Diseases» Laurie E. Bern, Fran Rohr, Joanna R. Helm 2015 DOI 10.1007/978-3-319-14621-8
34. V Reid Sutton, MD, Sihoun Hahn, MD, PhD Elizabeth TePas, MD, MS Metabolic emergencies in suspected inborn errors of metabolism: Presentation, evaluation, and management last updated: Jun 26, 2020. <https://www.uptodate.com/contents/metabolic-emergencies-in-suspected-inborn-errors-of-metabolism-presentation-evaluation-and-management>
35. Peter Yorgin, MD, Robert Mak, MD, PhD Approach to the child with metabolic acidosis https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-metabolic-acidosis?search=patient%20education%20organic%20acidemias&source=search_result&selectedTitle=8~39&usage_type=default&display_rank=8
36. Chen CY, Tsai TC, Lee WJ, Chen HC. Continuous hemodiafiltration in the treatment of hyperammonemia due to methylmalonic acidemia. *Ren Fail.* 2007;29(6):751-4. doi: 10.1080/08860220701460426

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

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

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

Баранов Александр Александрович - акад. РАН, профессор, д.м.н.; почетный президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист педиатр Минздрава России

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

Бушуева Татьяна Владимировна - д.м.н., ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков.

Вашакмадзе Нато Джумберовна - д.м.н., руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна - акад. РАН, профессор, д.м.н., президент Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России

Николаева Екатерина Александровна – д.м.н., руководитель отдела клинической генетики ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е.Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И.Пирогова, член Российского общества медицинских генетиков, член Ассоциации медицинских генетиков

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

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

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

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

Селимзянова Лилия Робертовна - к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 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

Смирнова Ольга Яковлевна – врач-генетик, старший научный сотрудник отдела стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, член Союза педиатров России, член Ассоциации медицинских генетиков

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

Суханова Нателла Вахтанговна - Руководитель аниридийного центра, научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, врач офтальмолог, член ассоциации детских офтальмологов Российской Федерации, член Союза педиатров России

Тепяев Рустэм Фаридович – д.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Фисенко Андрей Петрович – д.м.н., профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, директор ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России

Представители общественных пациентских организаций:

Погосян Нелли Сергеевна – представитель Всероссийского общества орфанных заболеваний

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

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

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

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

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

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

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

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

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

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

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

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

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

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

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

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

Порядок обновления клинических рекомендаций.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

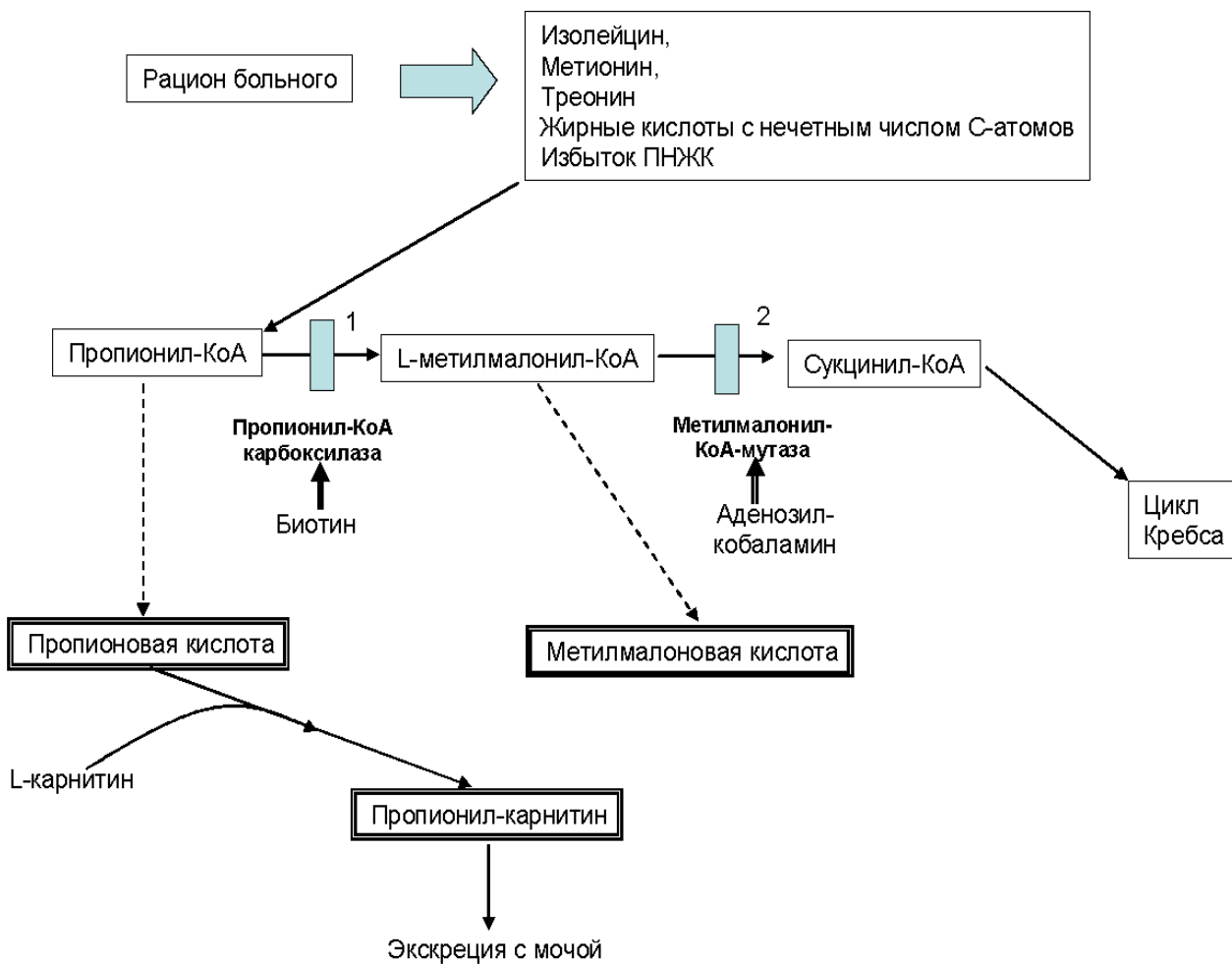
Информация о лекарственных средствах: <https://grls.rosminzdrav.ru/>

Основные нормативно-правовые акты, регулирующие оказание

паллиативной медицинской помощи

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

Приложение А3.1. Схема метаболических процессов при метилмалоновой ацидемии



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Наименование продукта	Белок (экв.) г	Жир, г	Углеводы, г	Энергетическая ценность, ккал	Возраст применения
ХМТVI Anamix infant Специализированный продукт детского диетического лечебного питания для детей первого года жизни от 0 до 12 месяцев в качестве основного питания и в качестве дополнительного питания для детей до 3 лет "ММА/РА Анамикс Инфант"*****	13,1	23	49,8	469	0 до 1 года
ХМТVI Махамaid Специализированный продукт детского диетического лечебного питания детей с 1 года	25	<0,5	51	309	старше 1 года

до 8 лет с пропионовой ацидемией или метилмалоновой ацидемией "ХМТВИ Максамейд" ("ХМТВИ Махамайд")****					
ХМТВИ Махамум Специализированный продукт детского диетического лечебного питания для детей старше 8 лет с редкой наследственной энзимопатией, пропионовой ацидемией или метилмалоновой ацидемией, "ХМТВИ Максамум" ("ХМТВИ Махамум")****	39	<0,5	34	297	старше 1 года
«Нутриген 14 -tre,- met, -val,- ile» Специализированный продукт сухой для диетического лечебного питания детей первого года жизни, больных пропионовой и метилмалоновой ацидемией, "Нутриген 14 -ile, -met, -thr, -val"****	14	23	50,5	471	от 0 до 1 года
«Нутриген 20 -tre,- met, -val,- ile» Специализированный продукт сухой для диетического лечебного питания детей старше одного года, больных пропионовой и метилмалоновой ацидемией, "Нутриген 20 -ile, -met, -thr, -val"****	20	18	50,4	444	старше 1 года
«Нутриген 40 -tre,- met, -val,- ile»	40	13	31,6	403	старше 1 года

Специализированный продукт сухой для диетического лечебного питания детей старше одного года, больных пропионовой и метилмалоновой ацидемией, "Нутриген 40 -ile, -met, -thr, -val"*****					
«Нутриген 70 -tre,- met, -val,- ile» Специализированный продукт сухой для диетического лечебного питания детей старше одного года, больных пропионовой и метилмалоновой ацидемией, "Нутриген 70 -ile, -met, -thr, -val"*****	70	0	4,5	298	старше 1 года
Milupa OU 2-prima Специализированный продукт диетического лечебного питания для детей старше 1 года, страдающих органической ацидемией - пропионовой или метилмалоновой ацидемией, "Milupa OS 2 Prima"*****	60	0	5,3	261	от 1 до 8 лет
Milupa OU 2-secunda Специализированный продукт диетического лечебного питания для детей старше 8 лет и подростков, страдающих органической ацидемией - пропионовой или метилмалоновой ацидемией, "Milupa OS	70	0	1,6	286	от 9 до 14 лет

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

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

1) Пример расчета питания для ребенка 1 месяца¹.

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

1. Общее количество белка в сутки – 2,5г/кг массы тела, всего в сутки 10 г белка
2. Допустимое минимальное количество метионина -30 мг/кг массы тела, всего 120 мг в сутки. Примерное количество метионина в 1 г белка грудного молока около 25-30 мг (берем 30 мг), количество белка за счет грудного молока/молочной смеси - 4 г.
3. Количество грудного молока/молочной смеси (100 мл содержит 1.2 г белка) примерно 330 мл в сутки
4. Белок специализированной смеси -6 г
5. Количество специализированной смеси Нутриген 14² в 100 г сухой смеси 14 г белкового эквивалента) – 42,9г (можно округлить до 49 г)
6. Количество грудного молока/ молочной смеси и суточное количество специализированной смеси делим на 7 приемов (при необходимости на 8). При 7ми разовом кормлении за одно кормление ребенок должен получить 46 (можно округлить до 50 мл) грудного молока/молочной смеси + 7 г специализированной смеси + 50 мл воды (на 4,5 специализированной смеси – 30 мл воды).

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

- ¹Расчет является ориентировочным, после назначения лечебного питания требуется контроль ТМС, важно следить, чтобы содержание патогенетически значимых аминокислот находилось в референсных пределах.
- ² если используется смесь АНамикс ММА/ПА****, учитывать, что 100 г сухой смеси содержит 13,1 г белка, соответственно количество смеси в сутки будет равняться 54,5-55 г.

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

Расчет проводится в соответствии с приведенными выше принципами, однако, можно использовать более упрощенный вариант для вычисления количества общего белка: не менее 50%

суточного потребления белка – за счет специализированной смеси, остальные 50% - за счет натуральных и специальных низкобелковых продуктов.

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

Продукты	Количество, г (мл)	Химический состав, г			Энергетическая ценность, ккал
		белки	жиры	углеводы	
Хлеб низкобелковый	140	1,06	3,5	84,2	378
Хлебобулочные изделия	30	0,23	2,7	19,4	105
Сухая смесь низкобелковая	54	0,87	1,8	50	79,3
Вермишель низкобелковая	13,7	0,12	0,08	11,2	47,9
Крупа низкобелковая	25	0,2	0,5	21,6	90
Сухой безбелковый напиток	24		5,0	17,2	114
Масло сливочное	20	0,1	16,5	0,16	149
Масло топленое	10	0,03	9,8	0,06	88,7
Масло растительное	15	-	14,9	-	134,8
Сахар	30	-	-	29,9	113,7
Варенье	20	-	-	14,0	56
Картофель	100/70	1,4	0,28	11,4	56
Капуста свежая	55/44	0,79	0,05	2,1	11,9
Морковь	95/76	0,98	0,07	4,8	25,8
Свекла	60/48	0,72	0,05	4,32	20,2
Кабачки	25/19	0,12	0,06	1,0	4,75
Огурцы	5/4	0,03	-	0,11	0,65
Салат	10/9	0,12	-	0,18	1,4
Помидоры	15/13	1,3	0,03	0,49	3,0
Томат-паста	8/7	0,35	-	1,33	7
Лук репчатый	5/4	0,05	-	0,32	1,45
Клюква	10	0,05	-	0,38	2,6
Соки	100	0,5	-	11,7	47
Фрукты свежие	200/170	0,9	0,5	16,6	78,17
Фрукты сухие	10	0,3	-	5,05	22,7
За счет натуральных		9,5	70	258	1700

продуктов					
-----------	--	--	--	--	--

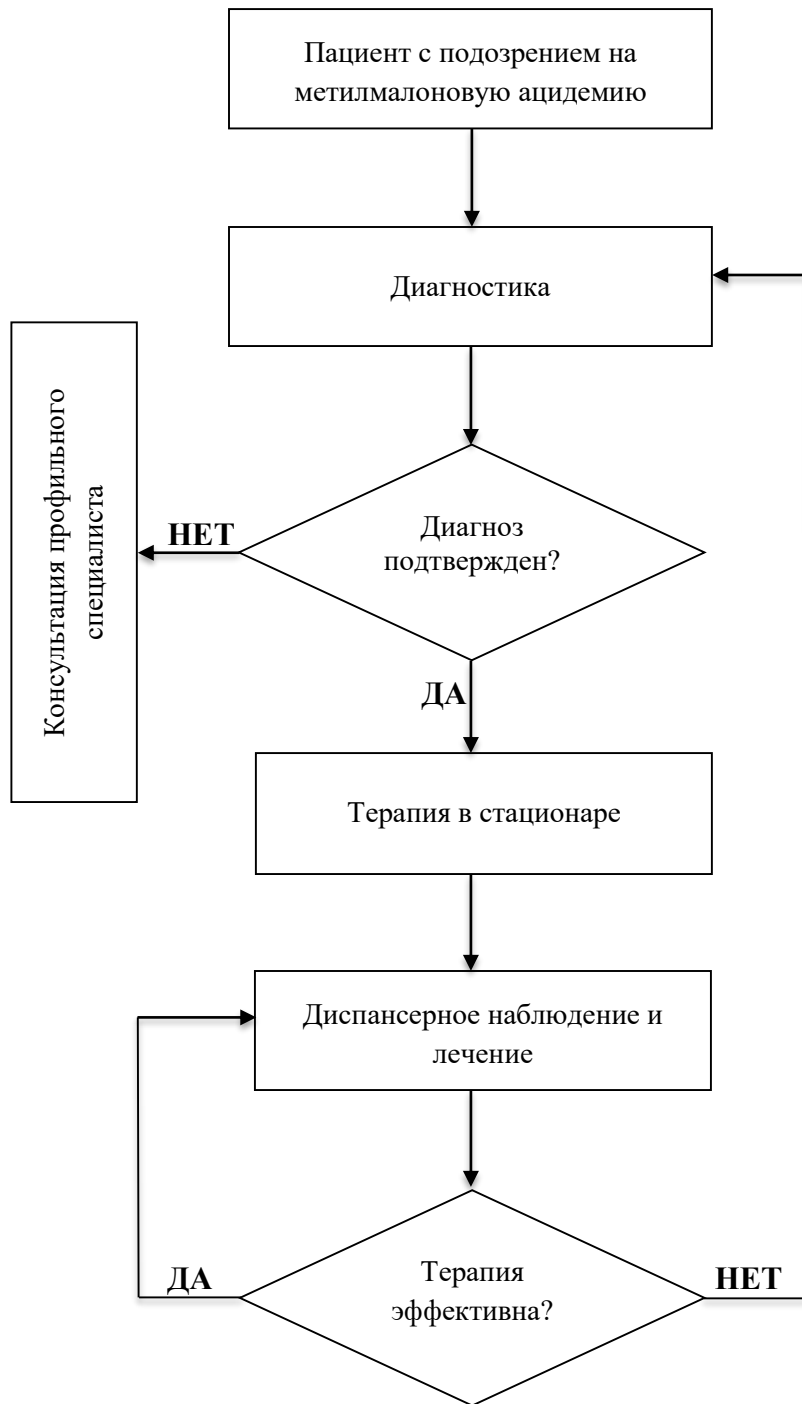
Приложение А3.6. Метаболический контроль, мониторинг диетического лечения, нутритивного статуса и возможных отдаленных осложнений заболевания¹

Исследование	Частота
Исследование уровня аммиака, молочной кислоты в крови, исследование кислотно-основного состояния и газов крови	В каждый визит
Аминокислоты плазмы крови (Комплексное определение концентрации аминокислоты и ацилкарнитины в крови, Комплексное определение концентрации аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом тандемной масс-спектрометрии) (после 3-4ч голодания)	1 раз в 3-6 мес
Органические кислоты в моче (Комплексное определение содержания органических кислот в моче)	1 раз в 3-6 мес
Исследование уровня свободного L-карнитина в крови (ТМС)	1 раз в 6-12 мес
Контроль диеты (пищевой дневник)	В каждый визит
Антропометрия	В каждый визит
Клинический осмотр	В каждый визит
Исследование уровня альбумина в крови, преальбумин крови (Определение соотношения белковых фракций методом электрофореза, Определение соотношения белковых фракций методом высокочувствительного капиллярного электрофореза)	1 раз в 6 месяцев
Состояние костной ткани (определение уровня общего кальция, ионизированного кальция, неорганического фосфора в крови, общего магния в сыворотке крови, активность щелочной фосфатазы, Исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови, Исследование уровня паратиреоидного гормона в крови)	1 раз в год, при поражении почек чаще

Определение уровня витамина В12 (цианокобаламин) в крови, Исследование уровня фолиевой кислоты, Исследование уровня ферритина в крови	1 раз в год
Осмотр врача-невролога	Каждый визит
Определение гломерулярной и тубулярной функции почек (исследование уровня креатинина в крови, Исследование уровня мочевины в крови, Исследование уровня мочевой кислоты в крови, Исследование уровня цистатина С в крови, Исследование уровня кальция в моче, Исследование уровня фосфора в моче, Определение белка в моче, Определение альбумина в моче, Определение количества белка в суточной моче)	1 раз в 6-12 месяцев, начиная с 6 лет, или раньше при наличии признаков поражения почек
Определение активности панкреатической амилазы в крови, определение активности липазы в сыворотке крови	1 раз в 6 мес
Кардиологическое обследование (ЭКГ, ЭХО-КГ)	В момент диагностики заболевания, далее 1 раз в год после 6 лет
Когнитивные функции (IQ)	Для определенного возраста
Офтальмологическое обследование	1 раз в год после 6 лет
ЭЭГ, МРТ головного мозга, сурдологические тесты	По показаниям
Стоматологическая помощь	Не реже 1 раза в год

¹- адаптировано из Matthias R Baumgartner et al. 2014.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Что такое метилмалоновая ацидемия/ацидурия?

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

Как часто встречается метилмалоновая ацидемия?

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

Как проявляется метилмалоновая ацидурия?

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

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

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

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

Как наследуется метилмалоновая ацидурия?

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

заболеванию. Крайне важно установить генетическую форму болезни, поскольку от этого зависит и тактика терапии и прогноз.

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

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

С целью проведения пренатальной и преимплантационной диагностики супружеской паре предварительно необходимо пройти обследование на носительство мутаций в генах *MUT*, *MMAA*, *MAB*, *MCEE*, *CD320*, *LMBRD*, *MMADHC*, *MMACHC*, обратившись в специализированные диагностические лаборатории и медицинские центры. Пренатальная диагностика проводится молекулярно-генетическими методами, путем исследования ДНК, выделенной из биоптата ворсин хориона и/или клеток амниотической жидкости и/или плодной крови.

Как устанавливается диагноз метилмалоновой ацидурии?

На основании клинических симптомов врач может заподозрить диагноз и отправить пациента на лабораторное обследование. Методом тандемной масс-спектрометрии в крови определяют уровень таких соединений как карнитин, ацилкарнитины и аминокислоты, с помощью метода газовой хроматографии масс спектрометрией – уровень органических кислот мочи. При ММА наблюдается повышение пропионилкарнитина (C3), низкое содержание свободного карнитина (C0), повышение соотношения C3/C0 и C3/C2 в крови, в моче повышена концентрация метилмалоновой кислоты, 3-гидроксипропионовой, метиллимонной. При некоторых формах ММА также наблюдается повышение уровня гомоцистеина в крови. Пациентам с выявленными биохимическими изменениями,

характерными для ММА, для подтверждения диагноза проводят молекулярно-генетическое исследование с целью выявления мутаций в генах, ответственных за ММА. Обычно для этого применяют исследование с помощью таргетных генетических панелей.

Как лечат пациентов с метилмалоновой ацидурией?

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

Как лечат пациентов в период метаболического криза?

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

Дома при первых признаках заболевания, особенно когда у ребенка снижен аппетит (например, при простуде, гриппоподобных симптомах, вирусных инфекциях, любых заболеваниях, сопряженных с температурой >37 °С, тонзиллите, гастроэнтерите) следует начать терапию по предотвращению развития криза. Если родители не уверены в появлении у ребенка первых признаков приближающегося заболевания (бледность, сонливость, раздражительность, потеря аппетита, лихорадка, головная боль, ломота и общая боль, кашель, боль в горле или ушах), то в качестве меры предосторожности ребенку следует дать выпить раствор 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 1). 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 увеличить дозу перорального (через рот) #левокарнитина до 200 мг/кг/сутки.

Таблица 1. Объем жидкости при развитии метаболического криза

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

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

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

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

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

Какой нужно проводить мониторинг для пациентов?

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

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

Как пациенты получают лечение в Российской Федерации?

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

Как могут помогать родные и близкие?

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

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

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

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

Не применяются