

## Клинические рекомендации

DOI: 10.15690/pf.v14i4.1757

А.А. Баранов<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup>, Т.Э. Боровик<sup>1, 2</sup>, Т.В. Бушуева<sup>1</sup>,  
 Е.А. Вишнёва<sup>1</sup>, О.В. Глоба<sup>1, 2</sup>, Н.В. Журкова<sup>1</sup>, Е.Ю. Захарова<sup>4</sup>, Н.Г. Звонкова<sup>1, 2</sup>,  
 Л.М. Кузенкова<sup>1, 2</sup>, С.И. Куцев<sup>4</sup>, С.В. Михайлова<sup>5</sup>, Е.А. Николаева<sup>3</sup>, **П.В. Новиков<sup>3</sup>**,  
 А.А. Пушков<sup>1</sup>, К.В. Савостьянов<sup>1</sup>, Л.Р. Селимзянова<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Медико-генетический научный центр, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> Российская детская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

## Метилмалоновая ацидурия у детей: клинические рекомендации

### Контактная информация:

Бушуева Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка НИИ педиатрии НИИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 132-26-00, e-mail: bushueva@nczd.ru

Статья поступила: 14.08.2017 г., принята к печати: 28.08.2017 г.

Метилмалоновая ацидемия (ацидурия) — генетически гетерогенное наследственное заболевание группы органических ацидемий (ацидурий). В статье представлены этиопатогенетические, эпидемиологические, диагностические и терапевтические аспекты данной проблемы. Подробно освещены возможности лабораторных и инструментальных методов диагностики и особенности медикаментозного лечения, изложена тактика диетической коррекции метаболических нарушений в острый и межприступный периоды заболевания. Дана необходимая информация для практических врачей и родителей пациентов.

**Ключевые слова:** В<sub>12</sub>-зависимая форма метилмалоновой ацидемии, В<sub>12</sub>-резистентная форма метилмалоновой ацидемии, валин, вторичная гипераммониемия, вторичный дефицит карнитина, гиперглицинемия, глицин, изолейцин, левокарнитин, метаболический кетоацидоз, метилмалонил-КоА мутаза, метионин, пропионилкарнитин, свободный карнитин, треонин, цианокобаламин.

(Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Бушуева Т.В., Вишнёва Е.А., Глоба О.В., Журкова Н.В., Захарова Е.Ю., Звонкова Н.Г., Кузенкова Л.М., Куцев С.И., Михайлова С.В., Николаева Е.А., **Новиков П.В.**, Пушков А.А., Савостьянов К.В., Селимзянова Л.Р. Метилмалоновая ацидурия у детей: клинические рекомендации. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (4): 258–271. doi: 10.15690/pf.v14i4.1757)

Alexander A. Baranov<sup>1</sup>, Leyla S. Namasova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>, Tatyana E. Borovik<sup>1, 2</sup>, Tatyana V. Bushueva<sup>1</sup>,  
 Elena A. Vishneva<sup>1</sup>, Oksana V. Globa<sup>1, 2</sup>, Nataliya V. Zhurkova<sup>1</sup>, Elena Yu. Zakharova<sup>4</sup>, Natal'ya G. Zvonkova<sup>1, 2</sup>,  
 Lyudmila M. Kuzenkova<sup>1, 2</sup>, Sergei I. Kutsev<sup>4</sup>, Svetlana V. Mikhailova<sup>5</sup>, Ekaterina A. Nikolaeva<sup>3</sup>, **Petr V. Novikov<sup>3</sup>**,  
 Alexander A. Pushkov<sup>1</sup>, Kirill V. Savostyanov<sup>1</sup>, Liliya R. Selimzyanova<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> L.M. Secheniv First Moscow State Medical University Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Medical Genetics Research Center, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

## Methylmalonic Aciduria in Children: Clinical Recommendations

Methylmalonic acidemia (aciduria) is an inherited metabolic disturbance from the group of organic acidemias (acidurias). The article presents etiopathogenetic, epidemiological, diagnostic, and therapeutic aspects of the problem. The possibilities of laboratory and instrumental diagnostic methods the tactics of dietary correction of metabolic disorders in acute and interstitial periods of the disease are described in details; features of drug treatment are outlined. The necessary information for clinical practice and patients' everyday life is given in the article.

**Key words:** В<sub>12</sub>-dependent form of methylmalonic acidemia, В<sub>12</sub>-resistant form of methylmalonic acidemia, valine, secondary hyperammonia, secondary carnitine deficiency, hyperglycinemia, glycine, isoleucine, levocarnitine, metabolic ketoacidosis, methylmalonyl-CoA mutase, methionine, propionylarnitine, free carnitine, threonine, Cyanocobalamin.

(For citation: Baranov AA, Namasova-Baranova LS, Borovik TE, Bushueva TV, Vishneva EA, Globa OV, Zhurkova NV, Zakharova EY, Zvonkova NG, Kuzenkova LM, Kutsev SI, Mikhailova SV, Nikolaeva EA, **Novikov PV**, Pushkov AA, Savostyanov KV, Selimzyanova LR. Methylmalonic Aciduria in Children: Clinical Recommendations. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (4): 258–271. doi: 10.15690/pf.v14i4.1757)

## ВВЕДЕНИЕ

### Определение

Метилмалоновая ацидемия (ацидурия; MMA) — генетически гетерогенное наследственное заболевание из группы органических ацидедий, обусловленное блокированием обмена пропионатов на уровне перехода метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА и нарушением метаболизма ряда аминокислот (изолейцина, валина, треонина, метионина), жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и холестерина.

### Этиология и патогенез

Классическая форма заболевания обусловлена дефицитом метилмалонил-КоА мутазы (ген *MUT*) с полным (*mut0*) или частичным (*mut-*) отсутствием активности фермента. Кофактором данного фермента является витамин  $B_{12}$ , поэтому дефекты метаболизма данного фермента также сопровождаются метилмалоновой ацидурией — изолированной или в сочетании с гомоцистинурией. Локализация гена *MUT* — 6p21. Формы метилмалоновой ацидурии, связанные с нарушениями метаболизма витамина  $B_{12}$ , обусловлены мутациями генов *MMAA* и *MMAVB*, кодирующих обмен аденозилкобаламина (формы *cbIA*, *cbIB*), или дефицитом метилмалонил-КоА эпимеразы (ген *MCEE*). Локализация генов — 4q31.1-q31.2 и 12q24, 2p13.3 соответственно. Крайне редко встречается форма метилмалоновой ацидурии, связанная с недостаточностью рецептора транскобаламина и мутацией гена *CD320*, который картирован на 19p13.2. Мутации генов обуславливают формы метилмалоновой ацидурии с гомоцистинурией: *LMBRD1* — форму *cbIF*, *MMADHC* — *cbID*, *MMACHC* — *cbIC*. Тип наследования при всех генетических вариантах — аутосомно-рецессивный. Также описаны формы MMA, обусловленные истощением митохондриальной ДНК и связанные с мутациями генов

*SUCLA2*, *SUCLG1*. Данные заболевания относятся к группе митохондриальных энцефалопатий, и тактика их лечения отличается от терапии других форм метилмалоновой ацидурии [1, 2].

Патогенез заболевания связан с накоплением производных метилмалоновой и пропионовой кислот вследствие блокирования обмена на уровне перехода метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. Предшественниками пропионатов в организме служат аминокислоты изолейцин, валин, треонин и метионин (50% общего количества пропионатов), жирные кислоты с нечетным числом атомов углерода и холестерин (25%); остальная часть пропионатов образуется в кишечнике в результате деятельности эндогенной флоры. Накопление органических кислот (пропионовой, метилмалоновой, метиллимонной и др.) ведет к тяжелому метаболическому кетоацидозу, вторичной гипераммониемии, гиперглициемии, гипогликемии. Повышенный уровень в крови и высокая почечная экскреция пропионилкарнитина обуславливают истощение запасов карнитина и его вторичный дефицит (рис. 1).

### Эпидемиология

Заболевание встречается в различных популяциях. Частота среди новорожденных в странах Европы — 1:48 000–1:61 000; половина случаев представлена  $B_{12}$ -резистентными формами. В Российской Федерации точная частота заболевания не определена.

### Кодирование по МКБ-10

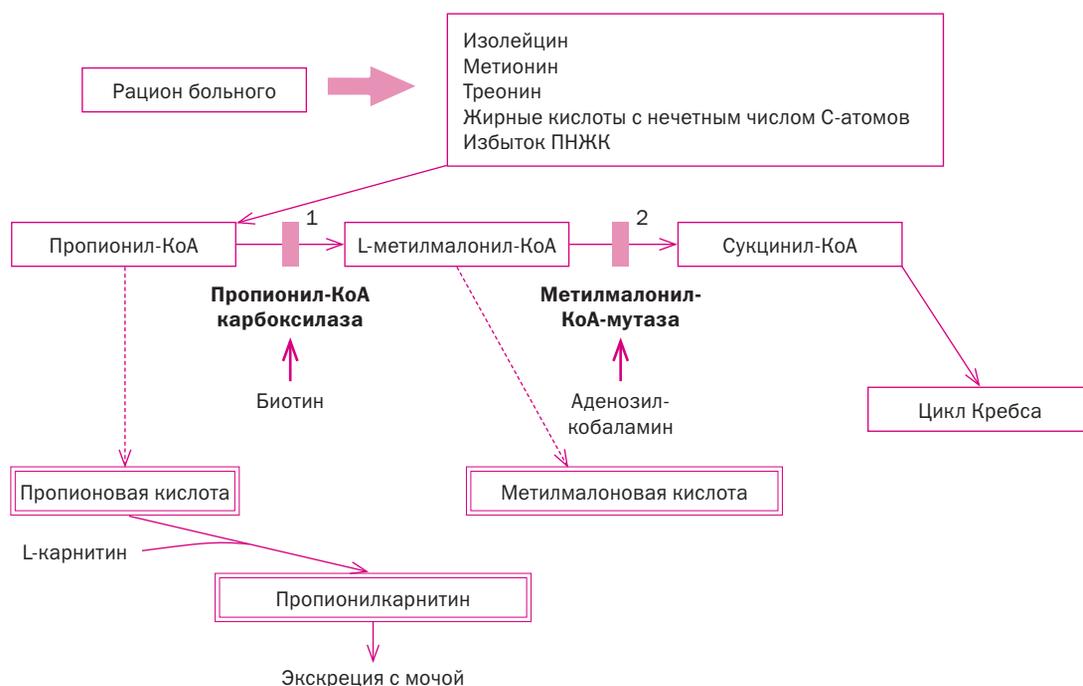
E71.1 Другие виды нарушения обмена аминокислот с разветвленной цепью.

### Классификация

Выделяют  $B_{12}$ -резистентную (около 1/2 случаев) и  $B_{12}$ -зависимую формы метилмалоновой ацидурии.

Рис. 1. Схема метаболических нарушений при метилмалоновой ацидемии

Fig. 1. Diagram of metabolic disorders in methylmalonic acidemia



Примечание. Метаболические блоки выделены розовым цветом (1 — пропионовая ацидемия, 2 — метилмалоновая ацидемия), патологические метаболиты выделены двойной рамкой. ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты.

Note. Metabolic blocks are highlighted in gray (1 — propionic acidemia, 2 — methylmalonic acidemia); pathological metabolites are marked out by a double border. PUFA — polyunsaturated fatty acids.

V<sub>12</sub>-резистентная форма характеризуется более ранней манифестацией и тяжелым приступообразным течением.

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

#### Примеры формулировки диагнозов

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

#### ДИАГНОСТИКА

Диагностика метилмалоновой ацидурии основана на анализе родословной, оценке данных анамнеза, клинических проявлений, результатах анализа уровня аминокислот изолейцина, валина, метионина, треонина, глицина в крови, определении содержания в крови пропионилкарнитина (СЗ) и свободного карнитина (СО), почечной экскреции органических кислот — 3-гидроксипропионовой, метиллимонной, пропионил- и тиглилглицина (рис. 2).

#### Жалобы и анамнез

Рвота, дегидратация, отказ от еды, снижение массы тела, генерализованная мышечная гипотония, гиперрефлексия, вялость, сонливость, коматозные состояния, возможны судороги (при неонатальной форме — в первые дни жизни, при младенческой форме — в первые месяцы жизни). Летальность в раннем возрасте достигает до 40%.

Метаболические кризы при метилмалоновой ацидурии, ведущие к критическим, угрожаемым жизни состояниям, проявляются в виде острых энцефалопатий и при-

ступов рвоты, возможно развитие судорог [3–5]. Кризы обычно провоцируются разными неблагоприятными факторами, которые обуславливают усиление процессов клеточного катаболизма с образованием токсичных пропионовых производных:

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

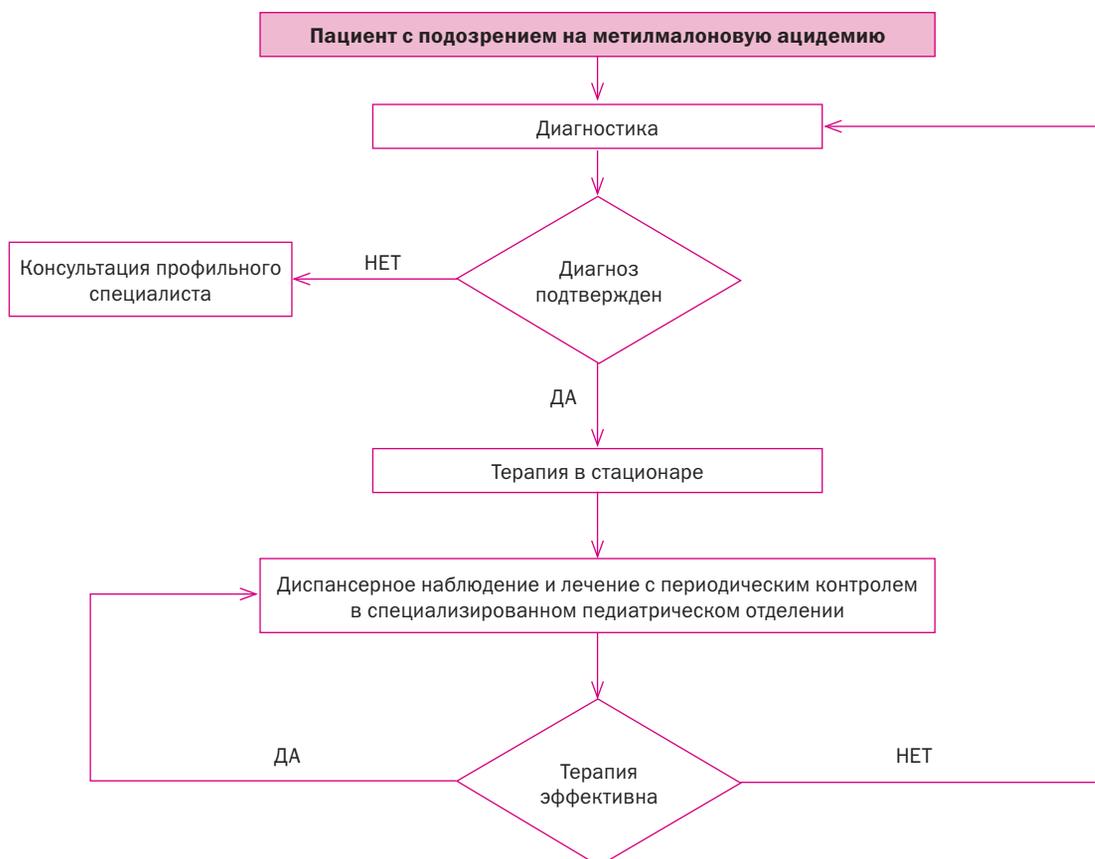
#### Физикальное обследование

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

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

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

Рис. 2. Алгоритмы ведения пациента  
Fig. 2. Patient management algorithms



Ранными клиническими признаками метаболического криза служат вялость, сонливость или раздражительность, отказ от еды, рвота. Неврологические расстройства прогрессируют вплоть до ступора или комы, обуславливая высокую летальность. Тяжесть состояния определяется, главным образом, выраженным метаболическим кетоацидозом. Кроме того, могут иметь место гипогликемия (в некоторых случаях гипергликемия), гипераммониемия, обезвоживание. Состояние метаболического криза, особенно у детей раннего возраста, служит показанием к госпитализации и является основанием для проведения интенсивной терапии [3, 6–8].

#### Лабораторная диагностика

- Рекомендуется проведение тандемной масс-спектрометрии (МС/МС) для определения содержа-

ния в крови пропионилкарнитина (С3) и свободного карнитина (СО), глицина в крови, почечной экскреции органических кислот — метилмалоновой, 3-гидроксипропионовой, 3-гидрокси-п-валериановой, метиллимонной, пропионилглицина [3, 9, 10] (**сила рекомендаций А; достоверность доказательств II**; здесь и далее сила рекомендаций и достоверность доказательств представлены в табл. 1, 2).

**Комментарии.** Обследованию на метилмалоновую ацидурию подлежат следующие группы детей:

- дети любого возраста из семей, имеющих больных с данным заболеванием (в первую очередь, братья и сестры больного);
- дети первых недель и месяцев жизни, у которых после некоторого периода (иногда очень короткого — в течение нескольких суток) удовлетво-

**Таблица 1.** Сила рекомендаций  
**Table 1.** Strength of recommendations

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

**Таблица 2.** Уровни убедительности доказательств  
**Table 2.** Levels of evidence credibility

Уровень убедительности доказательств	Источник доказательств
I (1)	Проспективные рандомизированные контролируемые исследования. Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого количества пациентов и получением большого количества данных. Крупные метаанализы. Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование. Репрезентативная выборка пациентов
II (2)	Проспективные с/без рандомизации исследования с ограниченным количеством данных. Несколько исследований с небольшим количеством пациентов. Хорошо организованное проспективное исследование когорты. Метаанализы ограничены, но проведены на хорошем уровне. Результаты непрезентативны в отношении целевой популяции. Хорошо организованные исследования «случай-контроль»
III (3)	Нерандомизированные контролируемые исследования. Исследования с недостаточным контролем. Рандомизированные клинические исследования как минимум с одной значительной или как минимум тремя незначительными методологическими ошибками. Ретроспективные или наблюдательные исследования. Серия клинических наблюдений. Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию
IV (4)	Мнение эксперта или данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные

рительного состояния появились рвота, отказ от еды, летаргия, гипотония, судороги, кома, метаболический ацидоз, кетонурия;

- дети любого возраста с повторными приступами рвоты, вялости, сонливости, гипотонии, кетоацидоза;
- дети, отстающие в психомоторном развитии, с эпилепсией, нарушением мышечного тонуса.

Необходимо с большой осторожностью относиться к интерпретации данных показателей, которые являются возрастзависимыми. В ряде случаев (у новорожденных) концентрация пропионилкарнитина (СЗ) может оставаться в пределах нормы, но повышается соотношение пропионилкарнитин/ацетилкарнитин (СЗ/С2).

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

Методом газовой хроматографии/масс-спектрометрии в моче пациентов выявляют повышение концентрации метилмалоновой кислоты, а также ряда ее производных; часто их высокие концентрации встречаются при метилмалоновой ацидурии, обусловленной мутациями в генах *MUT* и *MMAB* (табл. 3).

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

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

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

- Для подтверждения диагноза и медико-генетического консультирования рекомендуется проводить молекулярно-генетическое исследование с целью выявления мутаций в генах *MUT*, *MMAA*, *MMAB*, *MCEE* [3, 9, 10] (**сила рекомендаций А; достоверность доказательств II**).

**Комментарии.** На культуре кожных фибробластов возможно осуществление нагрузочных тестов, которые позволяют более точно установить форму метилмалоновой ацидурии. Поскольку эти исследования сопряжены

с применением инвазивной технологии (взятие культуры фибробластов), связаны с техническими трудностями (исследования проводятся лишь в единичных лабораториях мира) и работой с мечеными изотопами, с целью установления формы заболевания предпочтительными являются молекулярно-генетические исследования.

- Рекомендовано провести оценку уровней pH крови, свободного карнитина, пропионилкарнитина в крови, экскреции 3-метиллимонной кислоты и кетоновых тел при подозрении на развитие кетоацидотического криза (**сила рекомендаций В; достоверность доказательств II**).

**Комментарии.** Лабораторными предвестниками развития кетоацидотического криза служат тенденция к снижению pH крови, дефициту оснований, а также уменьшение содержания свободного карнитина, нарастание уровня пропионилкарнитина в крови, почечной экскреции метилмалоновой кислоты и кетоновых тел.

#### Инструментальная диагностика

- Рекомендовано проведение компьютерной и магнитно-резонансной томографии для выявления кортикальной атрофии, расширения желудочков мозга, задержки миелинизации, повышения интенсивности сигнала в области базальных ганглиев в Т2-взвешенном изображении [3, 8] (**сила рекомендации В; уровень убедительности доказательств II**).
- По показаниям пациентам могут быть рекомендованы рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография, эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек, офтальмоскопия и иные исследования [3, 8] (**сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II**).

#### Иная диагностика

- Консультативная помощь специалистов пациентам с подозрением на метилмалоновую ацидурию — по показаниям.
- Рекомендована консультация психоневролога [3, 5, 8, 10] (**сила рекомендаций С; достоверность доказательств II**).
- Рекомендована консультация диетолога [3, 5, 8, 10] (**сила рекомендаций В; достоверность доказательств II**).
- Рекомендована консультация ортопеда [3, 5, 8, 10] (**сила рекомендаций С; достоверность доказательств II**).

**Таблица 3.** Концентрация метаболитов в моче при метилмалоновой ацидурии

**Table 3.** The concentration of metabolites in urine in methylmalonic aciduria

Метаболиты	Концентрация в моче, ммоль/моль креатинина	
	Метилмалоновая ацидурия	Референсные значения
Метилмалоновая кислота	150–15 500	0–2
3-Гидроксипропионовая кислота	20–2000	3–10
3-Гидроксивалериановая кислота	0–2	0–1200
Пропионилглицин	0–450	0–2

**Комментарии.** Показана при подозрении на наличие у ребенка скелетной патологии.

- Рекомендована консультация врача-генетика [3, 5, 8, 10] (**сила рекомендаций С; достоверность доказательств II**).

**Комментарии.** Показана семьям, имеющим родственников с ММА.

- Рекомендована консультация офтальмолога [3, 5, 8, 10] (**сила рекомендаций С; достоверность доказательств II**).

**Комментарии.** Показана при подозрении у ребенка патологии органа зрения.

- Рекомендована консультация кардиолога [3, 5, 8, 10] (**сила рекомендаций С; достоверность доказательств II**).

**Комментарии.** Показана при подозрении у ребенка патологии сердечно-сосудистой системы.

- Рекомендована консультация гематолога [3, 5, 8, 10] (**сила рекомендаций С; достоверность доказательств II**).

**Комментарии.** Показана при изменении формулы крови.

- Рекомендована консультация аллерголога [3, 5, 8, 10] (**сила рекомендаций С; достоверность доказательств II**).

**Комментарии.** Показана при наличии у ребенка клинических признаков аллергических заболеваний.

- Рекомендованы консультации психолога и логопеда-дефектолога [3, 5, 8, 10] (**сила рекомендаций С; достоверность доказательств II**).

**Комментарии.** Показаны с целью планирования индивидуальной реабилитационной программы психолого-педагогической поддержки больным детям и их семьям.

### Дифференциальная диагностика

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

### ЛЕЧЕНИЕ

Стратегия лечения больных заключается в снижении образования пропионатов, предупреждении развития кетоацидоза, гипераммониемии, токсического поражения тканей головного мозга и внутренних органов с обеспечением процессов анаболизма, нормального роста и нутритивного статуса детей.

Основными компонентами комплексного лечения больных служат малобелковая диета, препараты левокарнитина и витамин В<sub>12</sub> (цианокобаламин<sup>ж</sup>; код АТХ: В03ВА) при В<sub>12</sub>-зависимой форме. Терапию дополняют назначением глицина, антибактериальных препаратов, других витаминов группы В: тиамин<sup>ж</sup> (код АТХ: А11ДА), пиридоксин<sup>ж</sup> (код АТХ: А11НА) для внутримышечного введения. По показаниям назначают антиконвульсанты, симптоматические средства.

### Консервативное лечение

#### Диетотерапия

- Рекомендовано диетическое лечение, которое начинают при подозрении на наследственное нарушение аминокислотного обмена сразу после взятия анализов, не дожидаясь их результатов [3, 4, 7, 8] (**сила рекомендации А; уровень убедительности доказательств I**).
- Рекомендовано ограничить поступление белка (до получения результатов, подтверждающих метаболическое заболевание): для детей первого полугодия жизни — грудное вскармливание или вскармливание детскими молочными смесями с низким содержанием белка (1,2–1,3 г / 100 мл восстановленного продукта). Для детей старше 6 мес — исключение из рациона высокобелковых продуктов (мясо, творог, рыба) [3, 7, 8] (**сила рекомендации А; уровень убедительности доказательств I**).

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

- ограничение поступления изолейцина, валина, треонина и метионина с пищей до минимальной потребности;
  - обеспечение физиологической потребности в других аминокислотах и необходимых нутриентах для предупреждения их недостаточности и поддержания анаболизма;
  - ограничение потребления жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и холестерина;
  - назначение левокарнитина и глицина для усиления связывания токсичного пропионилрадикала;
  - коррекция вторичной карнитиновой недостаточности;
  - кофакторная терапия витамином В<sub>12</sub>;
  - исключение голодания, предупреждение активации процессов катаболизма;
  - контролирование кислотно-основного состояния крови, предотвращение развития ацидоза, поддержание водного баланса;
  - усиление терапии в период метаболического криза.
  - Рекомендовано строгое ограничение белка натуральных пищевых продуктов с целью сведения к необходимому минимальному поступлению в организм аминокислот метионина, треонина, валина, изолейцина (**сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II**).
- Комментарии.** Для детей первого полугодия жизни ограничение распространяется на материнское молоко / детские молочные или соевые смеси; для детей второго полугодия жизни — запрет на введение в качестве прикорма высокобелковых продуктов (мясо, рыба, творог, яйца, молочные продукты, бобовые и т.д.); для пациентов старше 1 года — строгие ограничения в использовании высокобелковых продуктов [3, 7, 8].
- Рекомендована обязательная компенсация дефицита белка за счет специализированных смесей на основе аминокислот, соответствующих возрастным потребностям ребенка в основных пищевых веществах и энергии, но не содержащих метионин, треонин, валин и изолейцин. В начале лечения и в период метаболических кризов в течение 24–72 ч (не более!) использовать только специализированную смесь аминокислот [3, 7, 8] (**сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II**).
  - С целью поддержания процессов анаболизма и предотвращения развития процессов катаболизма реко-

<sup>ж</sup> Лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 г. (Распоряжение Правительства РФ от 28 декабря 2016 г. №2885-р)

мендовано обеспечение достаточной энергетической ценности рациона в основном за счет углеводов [3, 7, 11] (**сила рекомендации А; уровень убедительности доказательств I**).

- Рекомендовано ограничение квоты жиров до 50–60% от возрастных суточных потребностей во избежание накопления пропионовой кислоты — продукта β-окисления жирных кислот с нечетной длиной цепи. В качестве источника жира предпочтительнее использовать растительные масла, содержащие полиненасыщенные жирные кислоты (рапсовое, льняное, оливковое, подсолнечное и др.) [3, 7, 8] (**сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II**).
- Рекомендовано обеспечение пациента достаточным количеством жидкости [3, 7, 8] (**сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II**).
- Рекомендовано обеспечить дробные кормления без длительных ночных перерывов во избежание голодания, особенно у детей грудного и раннего возраста [3, 7, 8] (**сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II**).
- В межприступный период диетотерапию рекомендовано осуществлять в соответствии с вышеописанными принципами [3, 7, 11] (**сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II**).

**Комментарии.** Общий белок лечебного рациона рассчитывается исходя из возрастных потребностей ребенка [11] (табл. 4, 5), а также с учетом толерантности

пациента к белку в зависимости от формы заболевания и тяжести его течения. Квота белка натуральных продуктов назначается с учетом минимальной потребности в патогенетически значимых аминокислотах — метионине, треонине, валине, изолейцине (табл. 6–8).

- Рекомендовано пользоваться одними справочными материалами по химическому составу продуктов, так как в разных справочниках данные могут отличаться (**сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II**).

#### Медикаментозное лечение

- При установлении диагноза метилмалоновой ацидурии рекомендовано провести пробное лечение витамином В<sub>12</sub> для определения формы заболевания — В<sub>12</sub>-резистентная или В<sub>12</sub>-зависимая [7, 9, 10] (**сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II**).

**Комментарии.** С этой целью назначают короткий курс (8–10 дней) витамина В<sub>12</sub> 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 В<sub>12</sub>-зависимой форме болезни. Детям с установленной В<sub>12</sub>-зависимой формой метилмалоновой ацидемии назначают длительное лечение витамином В<sub>12</sub> в средней дозе 1–5 мг/сут (в отдельных случаях до 15 мг/сут). Более эффективно применение активных форм витамина — гидроксикобаламина, метилкобаламина, адено-

**Таблица 4.** Среднесуточные нормы потребностей в основных пищевых веществах и энергии для детей первого года жизни\*

**Table 4.** Average daily requirements for essential nutrients and energy for infants\*

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

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

*Note.* \* — MR 2.3.1.2432-08 Norms of Physiological Needs for Energy and Food Substances for Various Groups of the Population of the Russian Federation.

**Таблица 5.** Нормы физиологической потребности в основных пищевых веществах и энергии для здоровых детей старше 1 года\*

**Table 5.** Norms of physiological needs for basic food substances and energy for healthy children over 1 year\*

Возраст	Энергия, ккал	Белок, г/сут	Жиры, г/сут	Углеводы, г/сут
От 1 года до 2 лет	1200	36	40	174
От 2 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

*Примечание.* \* — МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации». Для детей с метилмалоновой ацидезией старше 1 года потребление белка уменьшается по сравнению с указанными в таблице на 10–25% в зависимости от формы заболевания, тяжести состояния и нутритивного статуса ребенка.

*Note.* \* — MR 2.3.1.2432-08 Norms of Physiological Needs for Energy and Food Substances for Various Groups of the Population of the Russian Federation. For children with methylmalonic acidemia over 1 year, protein intake decreases compared to those indicated in the table by 10–25%, depending on the disease form, the condition severity and the nutritional status of the child.

**Таблица 6.** Ориентировочная потребность в метионине, треонине, валине, изолейцине у больных метилмалоновой ацидезией в зависимости от возраста

**Table 6.** The approximate need for methionine, threonine, valine, isoleucine in patients with methylmalonic acidemia, depending on the age

Возраст	Суточная потребность в аминокислотах			
	Изолейцин	Метионин	Треонин	Валин
Грудной	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
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 7.** Специализированные продукты на основе аминокислот без метионина, треонина, валина, изолейцина\*

**Table 7.** Special products based on amino acids without methionine, threonine, valine, isoleucine\*

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

*Примечание.* \* — продукты зарегистрированы на территории государств Таможенного союза.

*Note.* \* — products are registered in the territory of the Customs Union.

**Таблица 8.** Примерный суточный набор натуральных продуктов питания для детей дошкольного возраста с метилмалоновой ацидезией

**Table 8.** An approximate daily set of natural foods for preschool children with methylmalonic acidemia

Продукты	Количество, мл/г	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	1,7	-	-	-
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

**Таблица 8.** Примерный суточный набор натуральных продуктов питания для детей дошкольного возраста с метилмалоновой ацидезией (Окончание)

Продукты	Количество, мл/г	Химический состав, г			Энергетическая ценность, ккал
		Белки	Жиры	Углеводы	
Морковь	95/76	0,98	0,07	4,8	25,8
Свекла	60/48	0,72	0,05	4,32	20,2
Кабачки	25/19	0,12	0,06	1,0	4,75
Огурцы	5/4	0,03	-	0,11	0,65
Салат	10/9	0,12	-	0,18	1,4
Помидоры	15/13	1,3	0,03	0,49	3,0
Томат-паста	8/7	0,35	-	1,33	7
Лук репчатый	5/4	0,05	-	0,32	1,45
Клюква	10	0,05	-	0,38	2,6
Соки	100	0,5	-	11,7	47
Фрукты свежие	200/170	0,9	0,5	16,6	78,17
Фрукты сухие	10	0,3	-	5,05	22,7
За счет натуральных продуктов	-	9,5	70	258	1700

зилкобаламина (кобамамид). Как правило, пациентам дополнительно назначают диетическое лечение с умеренным ограничением белка натуральных продуктов (например, до 1,2 г/кг массы). В табл. 9 приведен пример динамики экскреции метилмалоновой кислоты у пациентов с  $V_{12}$ -зависимой и с  $V_{12}$ -резистентной формой ММА после внутримышечного введения 1 мг цианкобаламина в течение 8 дней.

- С целью усиления связывания пропионового радикала и устранения карнитиновой недостаточности больным назначают большие дозы карнитина. Рекомендуется использовать только L-формы карнитина (левокарнитин) [7, 9, 10] (**сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II**).

**Комментарии.** Дети раннего возраста получают левокарнитин из расчета 80–100 мг/кг массы тела в сутки в 2–3 приема; дети старшего возраста — 50–80 мг/кг в сутки. Суточная доза не должна превышать 3 г. Терапия проводится непрерывно.

- С целью подавления активности кишечной флоры больным рекомендуется проведение курсов терапии антибактериальными препаратами [7, 9, 10] (**сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II**).

**Комментарии.** Учитывая, что около 1/4 количества пропионатов образуется в кишечнике под влиянием функционирования местной бактериальной флоры, дополнительным способом коррекции обмена является антибактериальная терапия. Назначают ампицил-

лин<sup>Ж</sup>, <sup>ВК</sup> в возрастной дозе в течение 8–10 дней или метронидазол<sup>Ж</sup>, <sup>ВК</sup> в дозе 10–15 мг/кг в сутки в течение 10–14 дней; через 3–4 нед курс повторяют.

- Дополнительно в комплекс лечения детей рекомендовано вводить глицин<sup>Ж</sup>, который, подобно карнитину, способен конъюгировать производные органических кислот [7, 9, 10] (**сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II**).

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

#### Лечение в период метаболического криза

При угрозе или в случае развития метаболического криза лечение должно начинаться незамедлительно. Лечебные мероприятия направлены на прекращение образования и накопления токсичных органических сое-

<sup>ВК</sup> Лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 №2724-р)

**Таблица 9.** Динамика экскреции метилмалоновой кислоты с мочой у больных разными формами заболевания

**Table 9.** Dynamics of methylmalonic acid excretion in urine in patients with various forms of the disease

Формы болезни	Содержание метилмалоновой кислоты в моче, ммоль/моль креатинина		Норма
	До лечения	Через 8 дней применения $V_{12}$	
$V_{12}$ -зависимая	2020	480	<2
$V_{12}$ -резистентная	3200	3180	<2

динений и выведение их из организма. Родители должны быть обучены правилам организации терапии в меж-приступный период и в период угрозы метаболического криза.

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

- Рекомендована экстренная госпитализация и незамедлительное проведение интенсивной терапии при угрозе или в случае развития метаболического криза [7, 9, 10] (**сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II**).
- Рекомендуется обеспечить высококалорийное питание и полное исключение патогенетически значимых аминокислот из рациона [7] (**сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II**).
- Рекомендовано перевести ребенка на питание исключительно смесью аминокислот без изолейцина, метионина, треонина и валина, но не более чем на 24–72 ч [7] (**сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II**).

**Комментарии.** Соблюдать режим дробных и частых кормлений с промежутками между кормлениями 2–3 ч, возможно непрерывное капельное вскармливание через инфузомат. При наличии срыгиваний, рвоты, отказа от еды — кормление через назогастральный зонд или гастростому.

- Рекомендовано снизить количество общего потребляемого пищевого белка, но не ниже безопасного уровня (табл. 10) [7] (**сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II**).

**Комментарии.** Обеспечение высококалорийного питания за счет использования 5–10% декстрозы<sup>Ж</sup>, глюкозополимерных растворов (мальтодекстрин) в дополнение к смеси на основе аминокислот; расчет производится исходя из калорийности 1 г углеводов (4 ккал) и 1 г мальтодекстрина (приравнивается к 1 г углеводов). Возможно парентеральное введение углеводов (5–10% глюкозы), а также липидов до 1 г/кг в сутки.

- Рекомендовано через 24–72 ч от начала лечения постепенно вводить продукты, содержащие натуральный белок [7] (**сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II**).

**Комментарии.** Белки вводятся из расчета 1/4 необходимого суточного объема в первый день, 1/2 — во 2–3-й дни, 3/4 — в 3–4-й дни, далее в полном объеме.

Источником натурального белка для детей первых 6 мес жизни является материнское молоко / детская молочная смесь, для детей второго полугодия жизни — также низкобелковые продукты прикорма, для детей старше 1 года — низкобелковые натуральные продукты (крупы, овощи, фрукты, растительные масла) и специализированные продукты на основе крахмалов.

- С целью поддержания соответствующей энергетической ценности рациона рекомендовано продолжать использовать мальтодекстрин, а также низкобелковые продукты на основе крахмала [7] (**сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II**).
- В период выхода из метаболического криза пища должна иметь щадящую кулинарную обработку. Последующее увеличение квоты натурального белка в рационе проводят по мере стабилизации метаболических нарушений в соответствии с нутритивным статусом ребенка и его двигательной активностью [7] (**сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II**).
- Рекомендовано увеличить дозу левокарнитина [7] (**сила рекомендации В; уровень убедительности доказательств II**).

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

- Рекомендовано увеличить дозу глицина до 100–200 мг/кг для усиления образования глициновых конъюгатов органических кислот [7, 9, 10] (**сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II**).

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

- Коррекцию метаболического ацидоза рекомендовано осуществлять внутривенным введением щелочных растворов гидрокарбоната натрия<sup>Ж</sup>, калия хлорид + натрия гидрокарбонат + натрия хлорид [7, 9, 10] (**сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II**).

**Таблица 10.** Безопасный уровень потребления белка (в сут) и потребность в энергии у детей различного возраста с метилмалоновой ацидезией в период метаболического криза\*

**Table 10.** The safe level of protein intake (per day) and the energy needs for children of different ages with methylmalonic acidemia during the metabolic crisis\*

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

Примечание. \* — адаптировано из [7].

Note. \* — adapted from [7].

**Комментарии.** Гидрокарбонат натрия ( $\text{NaHCO}_3$ ) применяется в виде 8,4 и 4,2% раствора для удобства перерасчета на ммоль. Его дозировка (ммоль) определяется по формуле:

$$(-\text{BE}) \times \text{масса тела (кг)} \times 0,3.$$

Кроме того, больным рекомендуется щелочное питье — раствор соды из расчета 0,5–1 чайная ложка на 200 мл воды, щелочные минеральные воды. Можно использовать введение соды в виде ректальных свечей. Регулярно (каждые 6–12 ч в зависимости от тяжести состояния) контролируют показатели кислотно-основного состояния крови. Коррекция водно-электролитных нарушений, гипераммониемии и энергетической недостаточности.

- Для устранения гипогидратации рекомендовано внутривенное введение физиологического раствора с учетом массы тела ребенка: 100 мл/кг в сутки (масса <10 кг); 1000 мл + 50 мл/кг на последующий килограмм после 10 кг (масса 10–20 кг); 1500 мл + 20 мл/кг на последующий килограмм после 20 кг (масса >20 кг) [7, 9, 10] (**сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II**).
- В случае тяжелой интоксикации для лучшей элиминации накапливающихся пропионатов и метилмалоновой кислоты рекомендовано использовать метод форсированного диуреза с дополнительным введением жидкости и назначением фуросемида<sup>Ж</sup> в дозе 1–3 мг/кг 1–2 раза/сут (с интервалом не менее 6–8 ч) [7, 9, 10] (**сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II**).
- С целью устранения энергетического дефицита и снижения уровня аммиака в крови рекомендовано внутривенное введение 10–20% раствора глюкозы из расчета 20 мл/кг с инсулином<sup>Ж</sup>, <sup>ВК</sup> (1 Ед / 8 г глюкозы) [7, 9, 10] (**сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II**).

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

- При уровне аммиака в крови выше 200 мкмоль/л дополнительно для стимуляции синтеза мочевины рекомендовано введение аргинина (250–300 мг/кг) или цитруллина (350 мг/кг) [7, 9, 10] (**сила рекоменда-**

**ции С; уровень убедительности доказательств II**).

- Рекомендовано назначение фолиевой кислоты<sup>Ж</sup>, <sup>ВК</sup> 0,1 мг/кг в сутки, пиридоксина<sup>Ж</sup>, <sup>ВК</sup> 5 мг/сут [7, 9, 10] (**сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II**).
- Рекомендован обязательный контроль уровней натрия и калия в крови [7, 9, 10] (**сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II**).
- Для более быстрого выведения токсичных метаболитов, снижения уровня ионов аммония в крови пациентам, находящимся в состоянии острого метаболического криза, рекомендовано проведение перитонеального диализа или гемодиализа [7, 9, 10] (**сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II**).

#### Хирургическое лечение

- При тяжелом поражении почек, плохо корректируемых метаболических нарушениях рекомендовано рассмотреть вопрос о трансплантации печени и почек [7, 9, 10] (**сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II**).
- Во время предоперационной подготовки, анестезиологических пособий и в других случаях, когда требуется удлинить период голодания, рекомендовано внутривенное введение растворов глюкозы и электролитов из расчета 8–10 мг/кг в минуту для детей первого года жизни, 6–7 мг/кг в минуту — для детей от 1 года до 10 лет, 5–6 мг/кг в минуту — для детей старше 10 лет [7, 9, 10] (**сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II**).

#### Иное лечение

- Рекомендовано проведение перитонеального диализа или гемодиализа (**сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II**).

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

Критерии качества оценки медицинской помощи приведены в табл. 11.

**Таблица 11.** Критерии качества оценки медицинской помощи

**Table 11.** Criteria for assessing the quality of medical care

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

*Примечание.* MMA — метилмалоновая ацидурия.

*Note.* MMA — methylmalonic aciduria.

## РЕАБИЛИТАЦИЯ

- Пациентам с ММА рекомендовано проведение реабилитационных мероприятий, направленных на поддержание функции центральной нервной системы.
- Рекомендовано проведение психологической поддержки и обучения родителей правилам организации помощи и диетотерапии в межприступный период и в период угрозы метаболического криза [3, 6, 7] (**сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II**).

## ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

### Профилактика

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

Неонатальный скрининг в Российской Федерации не проводится\*.

### Мониторинг состояния пациентов с метилмалоновой ацидезией

- В процессе комплексного лечения рекомендуется осуществлять контроль показателей клинического анализа крови, уровней гемоглобина, общего белка, альбумина, глюкозы, сывороточного железа, электролитов, лактата, аминокислот, свободного карнитина и пропионилкарнитина; контролировать параметры кислотно-основного состояния крови, проводить определение почечной экскреции метилмалоновой кислоты [7, 9, 10] (**сила рекомендации В; уровень убедительности доказательств II**).

**Комментарии.** Кратность проведения анализов зависит от состояния ребенка, но в период инфекционных заболеваний или метаболического криза определение аминокислот и карнитинов осуществляют не реже 1 раза в 7–10 дней, кислотно-щелочное состояние определяют ежедневно до стабилизации показателей. Уровни метионина, треонина, валина, изолейцина в крови в результате лечения должны быть приближены к референсным возрастным значениям (табл. 12), особенно важно обеспечивать нормальный сывороточный уровень аминокислот с разветвленной углеродной цепью. Так, недостаточное потребление белка и дефицит изолейцина становятся причиной развития тяжелого акродерматита и служат основанием для дополнительного введения в рацион питания L-изолейцина в дозе 50–100 мг/сут в зависимости от степени дефицита.

- Показатель свободного карнитина рекомендовано поддерживать на высоком уровне, превышающем границы, определенные для здоровых детей [7, 9, 10] (**сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II**).

**Комментарии.** Это обеспечивает детоксикационную функцию карнитина, улучшает связывание и выведение из организма токсичных пропионовых производных. При использовании высоких доз возможно развитие нежела-

\* Неонатальный скрининг проводится в США, Великобритании, Новой Зеландии, Австралии, Южной Корее, Сингапуре, Тайване, большинстве стран Европы и в др. странах (Therrell BL at al. Semin Perinatol. 2015 Apr;39(3):171-87. doi: 10.1053/j.semperi.2015.03.002. Review)

**Таблица 12.** Референсные значения изолейцина, метионина, треонина и валина в плазме крови здоровых детей [3]

**Table 12.** The reference values of isoleucine, methionine, threonine, and valine in the blood plasma of healthy children [3]

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

тельных реакций в виде тошноты и неприятного запаха. Указанные явления проходят после снижения дозы.

- Во избежание катаболизма рекомендуется рассмотреть вопрос об организации питания через зонд или гастростому, а также об обеспечении ночной гипералиментации с использованием специальной помпы для постоянного введения питания и глюкозы, мальтодекстрина и других растворов [7, 9, 10] (**сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II**).
- Рекомендован регулярный контроль нутритивного статуса с коррекцией питания в зависимости от состояния ребенка и его толерантности к белку. Контроль фактического питания (химического состава рациона) для предупреждения развития дефицитных состояний проводят у детей в реанимационном периоде ежедневно, у детей первого года жизни — не реже 1 раза в 7–10 дней, у пациентов старше 1 года — 1 раз в 1–3 мес [7, 9, 10] (**сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II**).
- Больные метилмалоновой ацидезией предрасположены к развитию остеопороза из-за дефицита кальция и витамина D, поэтому рекомендован контроль за уровнем потребления витаминов и минеральных веществ, а также своевременная коррекция их дефицита [7, 9, 10] (**сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II**).
- Общими проблемами для больных ММА являются рвоты и запоры, которые рекомендовано вовремя предотвращать и корректировать [7, 9, 10] (**сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II**).
- Кроме того, пациентам рекомендовано наблюдение у психоневролога для назначения симптоматической терапии, у нефролога, кардиолога, гастроэнтеролога — в связи с риском тубулоинтерстициального нефрита, кардиомиопатии, панкреатита (контроль за клиническими анализами мочи — 1 раз в 6 мес; ЭЭГ, ЭхоКГ, УЗИ внутренних органов — 1 раз в год) [7, 9, 10] (**сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II**).

Дети с метилмалоновой ацидезией обычно попадают в отделение патологии детей раннего возраста, инфекционное отделение или реанимацию в состоянии метаболического криза, развившегося на фоне метаболического ацидоза и гипогликемии.

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

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

Ежегодно дети должны проходить углубленную диспансеризацию в условиях дневного стационара (длительность госпитализации — не менее 10 сут), где также осуществляются необходимые реабилитационные мероприятия. Мониторинг за состоянием ребенка и адекватностью терапии проводится с частотой, указанной в табл. 13.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ, ВЛИЯЮЩАЯ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ

Без патогенетического лечения в период метаболического криза подавляющее большинство детей погибает. При своевременной коррекции и профилактике метаболических кризов, соблюдении и строгом контроле

патогенетической диетотерапии и симптоматического лечения прогноз для жизни благоприятный.

Прогноз состояния и уровня психического развития больных зависит от тяжести и формы заболевания ( $B_{12}$ -резистентная форма  $mut0$  отличается более ранней манифестацией и нестабильностью течения заболевания), вовлечения в патологический процесс внутренних органов (почки, сердце, поджелудочная железа), а также сроков начала специализированной терапии и качества лечения, способного предупредить приступы метаболической декомпенсации.

### ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

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

Наиболее опасными для жизни состояниями, ведущими при отсутствии лечения к необратимым последствиям вплоть до летального исхода, являются метаболические кризы. Кризы обычно провоцируются такими неблагоприятными факторами, как нарушение диеты, пренебрежение назначениями врача, вирусные и бактериальные

**Таблица 13.** Метаболический контроль, мониторинг диетического лечения, нутритивного статуса и возможных отдаленных осложнений заболевания\*

**Table 13.** Metabolic control, monitoring of dietary treatment, nutritional status and possible long-term complications of the disease\*

Исследование	Частота
Аммиак, газы крови, лактат	В каждый визит
Аминокислоты плазмы крови (после 3–4 ч голодания)	1 раз в 3–6 мес
Метилмалоновая кислота в плазме и моче	1 раз в 3–6 мес
Свободный карнитин (ТМС)	1 раз в 6–12 мес
Контроль диеты (пищевой дневник)	В каждый визит
Антропометрия	В каждый визит
Клинический осмотр	В каждый визит
Альбумин, преальбумин крови	1 раз в 6 мес
Состояние костной ткани (кальций, фосфор, щелочная фосфатаза, магний, паратгормон, 25-ОН витамин D в плазме крови)	1 раз в год, при поражении почек — чаще
Цинк, селен, ферритин, фолиевая кислота, витамин $B_{12}$	1 раз в год
Осмотр неврологом	Каждый визит
Определение гломерулярной и тубулярной функции почек (креатинин, мочевины, электролиты, цистатин С, мочевая кислота, электролиты и белок мочи)	1 раз в 6–12 мес, начиная с 6 лет, или раньше при наличии признаков поражения почек
Панкреатическая амилаза, липаза	1 раз в 6 мес
Кардиологическое обследование (ЭКГ, ЭхоКГ)	В момент диагностики заболевания, далее 1 раз/год после 6 лет
Когнитивные функции (IQ)	Для определенного возраста
Офтальмологическое обследование	1 раз/год после 6 лет
ЭЭГ, МРТ, сурдологические тесты	По показаниям
Стоматологическая помощь	Не реже 1 раза в год

*Примечание.* \* — адаптировано из [7]. ТМС — tandemная масс-спектрометрия, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, ЭЭГ — электроэнцефалография, МРТ — магнитно-резонансная томография.

*Note.* \* — adapted from [7]. TCM — tandem mass spectrometry, ECG — electrocardiography, EchoCG — echocardiography, EEG — electroencephalography, MRI — magnetic resonance imaging.

**Таблица 14.** Основные принципы введения углеводов при терапии на дому

**Table 14.** Basic principles of carbohydrate administration during home therapy

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

инфекции, стрессовые ситуации, травмы и хирургические вмешательства, эмоциональные и физические нагрузки. Предвестниками криза являются снижение эмоционального тонуса, вялость, сонливость; ребенок отказывается от еды, может быть рвота, возможен подъем температуры, особенно при дебюте инфекционного заболевания.

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

При наличии фебрильной лихорадки ниже 38,5°C, отсутствии таких симптомов, как рвота, отказ от еды, и различных неврологических нарушений показаны продолжение основной метаболической терапии и максимальное ограничение поступления натурального белка с пищей на срок до 12 ч, госпитализация больного.

При наличии температуры выше 38,5°C дают жаропонижающие средства, в том числе ибупрофен в дозе 10–15 мг/кг в сутки, максимальное назначение препарата — до 3–4 раз/сут, но не более 60 мг/сут; обеспечивают достаточное поступление жидкости, при этом

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Coelho D, Kim JC, Miousse IR, et al. Mutations in ABCD4 cause a new inborn error of vitamin B12 metabolism. *Nat Genet.* 2012;44(10):1152–1155. doi: 10.1038/ng.2386.
- Coelho D, Suormala T, Stucki M, et al. Gene identification for the cblD defect of vitamin B12 metabolism. *N Engl J Med.* 2008;358(14):1454–1464. doi: 10.1056/NEJMoa072200.
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., и др. *Диетотерапия при наследственных болезнях аминокислотного обмена. Методическое письмо.* — М.; 2013. — 97 с. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Borovik TE, et al. *Dietetoterapiya pri nasledstvennykh boleznyakh aminokislotojnogo obmena. Metodicheskoe pis'mo.* Moscow; 2013. 97 p. (In Russ).]
- Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, Dionisi-Vici C. Methylmalonic and propionic aciduria. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006;142C(2):104–112. doi: 10.1002/ajmg.c.30090.
- Ma X, Zhang Y, Yang Y, et al. Epilepsy in children with methylmalonic acidemia: electroclinical features and prognosis. *Brain Dev.* 2011;33(9):790–795. doi: 10.1016/j.braindev.2011.06.001.
- Filippi L, Gozzini E, Fiorini P, et al. N-carbamylglutamate in emergency management of hyperammonemia in neonatal acute onset propionic and methylmalonic aciduria. *Neonatology.* 2010;97(3):286–290. doi: 10.1159/000255168.
- Baumgartner MR, Horster F, Dionisi-Vici C, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and pro-

пionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:130. doi: 10.1186/s13023-014-0130-8.

8. Zwickler T, Lindner M, Aydin HI, et al. Diagnostic work-up and management of patients with isolated methylmalonic acidurias in European metabolic centres. *J Inher Metab Dis.* 2008;31(3):361–367. doi: 10.1007/s10545-008-0804-2.

9. Fowler B, Leonard JV, Baumgartner MR. Causes of and diagnostic approach to methylmalonic acidurias. *J Inher Metab Dis.* 2008;31(3):350–360. doi: 10.1007/s10545-008-0839-4.

10. Horster F, Garbade SF, Zwickler T, et al. Prediction of outcome in isolated methylmalonic acidurias: combined use of clinical and biochemical parameters. *J Inher Metab Dis.* 2009;32(5):630–639. doi: 10.1007/s10545-009-1189-6.

11. Методические рекомендации 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.). [Metodicheskie rekomendatsii 2.3.1.2432-08 «Normy fiziologicheskikh potrebnostei v energii i pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiiskoi Federatsii» (utv. Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF 18 dekabrya 2008). (In Russ).] Доступно по: <http://base.garant.ru/2168105/>. Ссылка активна на 10.07.2017.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### ORCID

**А.А. Баранов**

<http://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

**Л.С. Намазова-Баранова**

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

**Т.В. Бушуева**

<http://orcid.org/0000-0003-1287-2378>

**Е.А. Вишнёва**

<http://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

**Л.М. Кузенкова**

<http://orcid.org/0000-0002-9562-3774>

**Л.Р. Селимзянова**

<http://orcid.org/0000-0002-3678-7939>