

Клинические рекомендации

Дефицит 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА лиазы

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

E71.1

Возрастная группа:

Дети и взрослые

Год утверждения:

2023

Разработчик клинической рекомендации:

- Ассоциация медицинских генетиков
- Союз педиатров России

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	9
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	9
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	11
2.1 Жалобы и анамнез	12
2.2 Физикальное обследование	13
2.3 Лабораторные диагностические исследования	13
2.4 Инструментальные диагностические исследования	16
2.5 Иные диагностические исследования.....	17
2.5.1 Консультации и наблюдение специалистов.....	17
2.5.2 Дифференциальная диагностика.....	19
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.....	20
3.1 Патогенетическое лечение.....	20
3.1.1 Лечение пациентов в период метаболического криза.....	21
3.2 Симптоматическое лечение	21
Симптоматическое лечение пациентов с диагнозом 3-ГМКоАЛД проводится, в основном, врачом-неврологом, врачом-кардиологом, врачом-гастроэнтерологом. Лечение осложнений заболевания проводится в соответствии с клиническими рекомендациями по соответствующей патологии.	22

У пациентов с 3-ГМКоАЛД наблюдается ряд прогрессирующих неврологических осложнений, в том числе гипотония, задержка речи, задержка развития, неспособность к обучению, эпилептические судороги, спастичность и энцефалопатия [17, 19]. Шкала Альберта моторного развития младенцев приведена в приложении Г1.....	22
3.3 Хирургическое лечение.....	22
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	22
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	22
5.1 Профилактика	23
5.2 Диспансерное наблюдение	23
6. Организация медицинской помощи	26
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	27
Список литературы.....	28
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	33
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	36
Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....	40
Приложение В. Информация для пациента	42
Приложение Г1-Г2. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	45
Приложение Г1. Оценка моторного развития младенцев по шкале Альберта.....	45
Приложение Г2. Забор биоматериала для диагностики в пятнах крови.....	58

Список сокращений

3-ГМКoАЛД — дефицит 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА лиазы;

3-ГМКoАЛ — 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА лиаза;

C5OH — 3-гидроксиизовалерилкарнитин;

КоА — коэнзим А;

КТ — компьютерная томография;

МРТ — магнитно-резонансная томография;

ТМС — тандемная масс-спектрометрия.

Термины и определения

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

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

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Дефицит 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА лиазы (3-ГМКоАЛД) – прогрессирующее наследственное заболевание обмена веществ, в основе которого лежит дефект гена *HMGCL*, кодирующего фермент 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА лиазы (3-ГМКоАЛ) и связанного с нарушением метаболизма кетоновых тел и лейцина [1] (OMIM 246450). Заболевание характеризуется приступами метаболического кетоацидоза с накоплением метаболитов лейцина, обнаруживаемых при количественном и качественном анализе органических кислот мочи (3-гидрокси-3-метилглутаровая, 3-метилглутаровая, 3-гидроксиизовалериановая, 3-метилглутаконовая, адипиновая, субериновая, себациновая кислоты), а также повышением концентрации ацилкарнитинов в крови (3-гидроксиизовалерилкарнитин).

Синоним: 3-гидрокси-3-метилглутаровая ацидурия.

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

Дефицит 3-ГМКоАЛ (3-ГМКоАЛД) — это аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся нарушением катаболизма лейцина и утилизации кетоновых тел. Характерные лабораторные данные включают накопление в тканях и повышенную экскрецию с мочой промежуточных продуктов катаболизма лейцина, таких как 3-гидрокси-3-метилглутаровая, 3-метилглутаровая, 3-гидроксиизовалериановая и 3-метилглутаконовая кислоты. В моче также повышается концентрация дикарбоновых кислот, таких как адипиновая, субериновая и себациновая кислоты, в особенности в период метаболической декомпенсации (криза) [2, 3].

Заболевание обусловлено нарушением функционирования фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА лиазы (3-ГМКоАЛ), который расположен в матриксе митохондрий и в пероксисомах в печени, головном мозге, мышцах, лейкоцитах и фибробластах. Известно, что 3-ГМКоАЛ функционирует в двух метаболических путях (рис. 1). В печени 3-ГМКоАЛ вместе с другим ферментом — 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-синтазой — участвует в образовании кетоновых тел из жирных кислот [4]. Кетоновые тела, такие как ацетоацетат и бета-гидроксибутират, являются важными источниками энергии для

внепеченочных органов, в частности для головного мозга в периоды недостаточного энергоснабжения. В других тканях 3-ГМКоАЛ катализирует последнюю реакцию в катаболизме лейцина — расщепление 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА на ацетоацетат и ацетил-КоА [1, 4]. Таким образом, по патогенезу 3-ГМКоАЛД можно отнести сразу к двум группам болезней обмена веществ: наследственные нарушения кетогенеза и органические ацидурии.

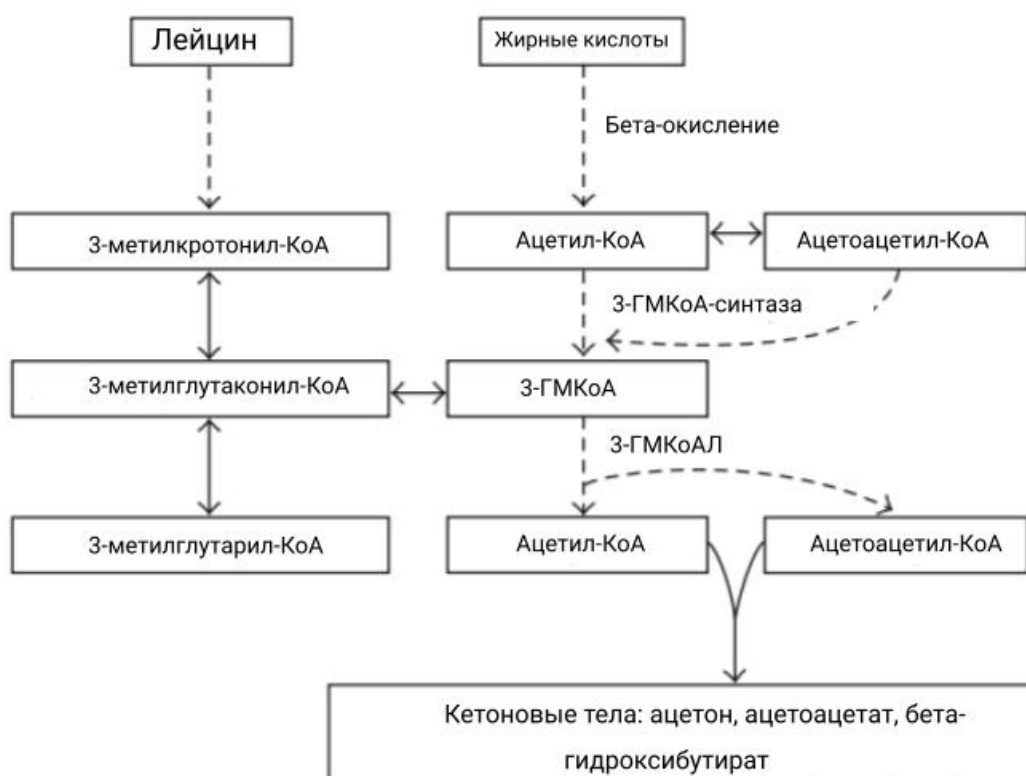


Рисунок 1. Биохимические пути с участием фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА лиазы (3-ГМКоАЛ) в метаболизме лейцина и кетоновых тел.

Заболевание возникает в результате гомозиготных и компаунд-гетерозиготных мутаций гена *HMGCL*, картированном на длинном плече 1 хромосомы (1q36.11) [5]. Согласно данным ClinVar, на сегодняшний день известно по меньшей мере о 79 патогенных и вероятно патогенных вариантах гена *HMGCL*, приводящих к нарушению функции фермента 3-ГМКоАЛ: нонсенс-варианты (20/79; 25,3%), варианты со сдвигом рамки считывания (20/79; 25,3%), варианты, затрагивающие сайты сплайсинга (12/79;

15,2%), и миссенс-варианты (6/79; 7,6%). Известно, что все описанные миссенс-замены вызывают потерю активности фермента более чем на 95% [6].

Высокая заболеваемость 3-ГМКоАЛД отмечается в Саудовской Аравии, где наиболее распространенным вариантом является вариант с.122G>A, (p.Arg41Gln) [7]. 3-ГМКоАЛД также входит в число самых распространенных органических ацидурий, выявляемых у населения Бразилии и Португалии [8, 9]. Другими распространенными вариантами в мире являются нонсенс-замена с.109G>T (p.Glu37Ter, p.E37X), впервые описанная в Португалии, и делеция с.504_505delCT (p.S169LfsX8) [10, 11]. Согласно литературным данным, варианты с.122G>A и с.109G>A ответственны за 87% и 94% случаев 3-ГМКоАЛД, соответственно, в таких странах как Саудовская Аравия, Португалия и Испания [12]. Количество людей с подтвержденными вариантами в гене *HMGCL* оценивается примерно в 200 человек во всем мире [13].

В настоящее время гено-фенотипическая корреляция 3-ГМКоАЛД не установлена [14].

Патофизиология заболевания изучена лишь частично. Пациенты с 3-ГМКоАЛД страдают, с одной стороны, недостатком кетоновых тел, как альтернативного источника энергии, а с другой стороны, накоплением токсических метаболитов катаболизма лейцина – 3-гидрокси-3-метилглутаровой, 3-метилглутаровой, 3-гидроксиизовалериановой и 3-метилглутаконовой кислот. Все эти соединения провоцируют приступы метаболического кетоацидоза и вызывают токсическое воздействие на ткани. Выведение этих метаболитов осуществляется с мочой в виде конъюгатов с карнитином, что обуславливает вторичный дефицит карнитина [15], который может привести к гипогликемии, гепатомегалии, кардиомиопатии и гипераммониемии [16]. Введение L-карнитина пациентам с 3-ГМКоАЛД может оказывать дезинтоксикационное действие, предотвращать вторичный дефицит карнитина [17], а также снижать уровень окислительного повреждения ДНК и липидов, вызванных накоплением 3-гидрокси-3-метилглутаровой и 3-метилглутаровой кислот [18]. Голодание, инфекции, а также иммунизация стимулируют процессы катаболизма, сопровождаясь увеличением концентрации свободных аминокислот, в том числе лейцина, и усугубляя всю цепь процессов молекулярного патогенеза.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Распространенность 3-ГМКоАЛД переменна в зависимости от факторов этнической принадлежности и географического положения. Так, 3-ГМКоАЛД входит в

число самых распространенных органических ацидурий, выявляемых у населения Саудовской Аравии, Бразилии и Португалии [7-9]. По оценкам систематического обзора 211 случаев 3-ГМКоАЛД в 2017 году, смертность вследствие заболевания составляет 16% [19]. Частота 3-ГМКоАЛД составляет в среднем 1:1,000,000 живых новорожденных [20]. В Российской Федерации частота заболевания не определена.

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

Согласно МКБ-10, 3-ГМКоАЛД относится к классу IV — Болезням эндокринной системы, расстройству питания и нарушению обмена веществ.

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

МКБ-11: 5C52.02 – Нарушения метаболизма кетоновых тел.

ОМIM: 246450

ORPHA code: 20

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классификация отсутствует.

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

Согласно систематическому исследованию 2020 года, в 42,4% случаев первые симптомы проявляются уже в неонатальном периоде [13]. В 80% случаев 3-ГМКоАЛД манифестирует в течение первого года жизни [13], но известны случаи дебюта заболевания во взрослом возрасте [21-23]. Наиболее поздняя манифестация была зарегистрирована у пациента в возрасте 54 лет [23].

Клинический фенотип гетерогенен. У большинства пациентов заболевание проявляется эпизодами метаболического ацидоза (вызванного периодами голодания, инфекциями или чрезмерными физическими нагрузками), некетотической/ гипокетотической гипогликемией, цианозом, рвотой, судорогами, гипотонией и летаргией [20, 24]. По своим проявлениям заболевание схоже с синдромом Рейе, так как протекает в

виде нарушений функции печени с гипогликемией [5, 17, 25-27]. У пациентов с 3-ГМКоАЛД также отмечаются гепатомегалия, гипераммониемия, жировая болезнь печени и повышение активности сывороточных трансаминаз (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза) [5]. Повышение печеночных ферментов зачастую незначительное, однако у нескольких пациентов сообщалось о повышении их концентрации до 1400 ед/л [5, 19, 28]. Известны случаи острого и рецидивирующего панкреатита [28, 29].

У пациентов с 3-ГМКоАЛД наблюдается ряд прогрессирующих неврологических осложнений, в том числе гипотония, задержка речи, задержка развития, неспособность к обучению, эпилептические судороги, спастичность и энцефалопатия [17, 19]. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявляют неспецифические изменения перивентрикулярного и глубокого белого вещества, церебральную атрофию, демиелизацию, ишемию головного мозга [17, 30], а также хронические субдуральные гематомы, субдуральные гигромы и двустороннюю затылочную порэнцефалию [13]. Известны случаи поражения корково-спинномозговых путей [31] и двустороннего поражения базальных ганглиев [32]. У одного пациента была описана макроцефалия с распространенным изменением белого вещества в виде гиподенсивности при компьютерной томографии (КТ), «кукольное лицо», выпуклая лобная часть и вдавленная переносица [33].

Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечают случаи дилатационной кардиомиопатии с аритмией у трех пациентов с 3-ГМКоАЛД с летальным исходом в двух случаях [34, 35]. Было предположено, что кардиомиопатия является результатом нарушения кетогенеза, накопления внутриклеточных жирных кислот и вторичного дефицита карнитина [35]. У одного пациента было диагностировано поражение левого желудочка [35].

Основные клинические и биохимические признаки с 3-ГМКоАЛД по данным литературы приведены в таблице 1.

Таблица 1. Основные клинические и лабораторные данные дефицита 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА лиазы (3-ГМКоАЛД).

Клинические проявления при острых эпизодах	рвота, диарея, гипотония, гипотермия, апноэ, кома	Очень часто
Лабораторные данные	метаболический ацидоз, гипогликемия, гипокетония	Всегда
	гипераммониемия	Часто
	↑ печеночные трансаминазы	Часто
	↑ билирубин и ↑ протромбиновое время	Иногда
Лабораторные данные: органические кислоты	↑ 3-гидрокси-3-метилглутаровая кислота	Всегда
	↑ 3-метилглутаровая кислота	Всегда
	↑ 3-гидроксиизовалериановая кислота	Всегда
	↑ 3-метилглутаконовая кислота	Всегда
	↑ субериновая кислота	Часто
	↑ себациновая кислота	Часто
	↑ адипиновая кислота	Часто
Пораженные органы: мозг	макро- или микроцефалия	Редко
	поражение белого вещества	Часто
	эпилепсия	Редко
Пораженные органы: поджелудочная железа	острый рецидивирующий панкреатит	Редко
Пораженные органы: печень	гепатомегалия	Очень часто
Пораженные органы: сердце	дилатационная кардиомиопатия с аритмией	Иногда

↑ = повышение концентрации/ увеличение.

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

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

необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения.

Критерии установления диагноза и состояния

Диагноз 3-ГМКоАЛД устанавливается на основании совокупности анамнестических данных, клинических данных, результатов лабораторного исследования (биохимического и молекулярно-генетического анализа). Определение повышенной концентрации 3-гидрокси-3-метилглутаровой, 3-метилглутаровой, 3-метилглутаконовой, 3-гидроксиизовалериановой, адипиновой, субериновой и себациновой кислот при количественном и качественном анализе органических кислот мочи; повышение концентрации ацилкарнитинов крови - 3-гидроксиизовалерилкарнитина (C5OH) - позволяют установить клинический диагноз.

Выявление патогенных вариантов гена *HMGCL* по результатам ДНК-диагностики позволяет подтвердить диагноз на молекулярно-генетическом уровне.

Дифференциальная диагностика проводится со всеми заболеваниями, сопровождающимися Рейе-подобным синдромом, включая нарушения митохондриального β -окисления, системную недостаточность карнитина, глутаровую ацидурию тип 2, другие органические ацидурии (изовалериановую ацидурию, 3-гидрокси-3-метилглутаровую ацидурию и другие), а также последствия перинатального поражения нервной системы, спастико-гиперкинетическая форма детского церебрального паралича, врожденные пороки развития головного мозга и последствия внутриутробной инфекции.

2.1 Жалобы и анамнез

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

- *отягощенный семейный анамнез (сходные симптомы у родных братьев и сестер пробанда, близкородственный брак);*
- *манифестация заболевания до 1 года;*
- *нарушения вскармливания, отказ от еды;*
- *вялость, слабость, быстрая утомляемость;*

- *диарея;*
- *угнетение сознания от сонливости до комы;*
- *судороги;*
- *мышечная гипотония («синдром вялого ребенка»);*
- *кардиомиопатии и нарушения ритма сердца;*
- *изменения поведения.*

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

2.2 Физикальное обследование

При осмотре необходимо обратить внимание на основные клинические проявления 3-ГМКоАЛД:

- *увеличение печени;*
- *задержка психомоторного развития;*
- *мышечная гипотония;*
- *спастический гемипарез или тетраплегия;*
- *макро- или микроцефалия;*
- *нарушение походки (мозжечковая атаксия);*
- *цианоз.*

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Основные лабораторные методы подтверждения диагноза 3-ГМКоАЛД включают количественный и качественный анализ органических кислот мочи, определение ацилкарнитинов крови и молекулярно-генетические исследования гена *HMGCL*. Данные исследования проводятся в специализированных генетических лабораториях.

- **Рекомендовано:** комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом тандемной масс-спектрометрии пациентам с клиническими признаками, характерными для 3-ГМКоАЛД, с целью подтверждения диагноза биохимическими методами и дифференциальной диагностики с другими наследственными нарушениями обмена веществ [17].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Концентрации C5OH может быть в пределах нормы. Алгоритм дифференциальной диагностики 3-ГМКоАЛД с другими заболеваниями, ассоциированными с повышенным уровнем C5OH, приведен в приложении Б.

- **Рекомендовано:** комплексное определение содержания органических кислот в моче (комплекс исследований для диагностики органических ацидурий) пациентам с клиническими признаками, характерными для 3-ГМКоАЛД, с целью подтверждения диагноза биохимическими методами и дифференциальной диагностики с другими наследственными нарушениями обмена веществ [17].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Характерным для 3-ГМКоАЛД является повышение концентрации 3-гидрокси-3-метилглутаровой, 3-метилглутаровой, 3-метилглутаконовой, 3-гидроксиизовалериановой, адитиновой, субериновой и себаценовой кислот в моче.

- **Рекомендовано:** молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *HMGCL* (комплекс исследований для диагностики органических ацидурий) всем пациентам с биохимическими изменениями, характерными для 3-ГМКоАЛ, с целью подтверждения диагноза на молекулярно-генетическом уровне [17].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Тест необходим для верификации диагноза на молекулярно-генетическом уровне. Согласно данным ClinVar, на сегодняшний день известно по меньшей мере о 79 патогенных и вероятно патогенных вариантах гена *HMGCL*, приводящих к нарушению функции фермента 3-ГМКоАЛ: нонсенс-варианты (20/79; 25,3%), варианты со сдвигом рамки считывания (20/79; 25,3%), варианты, затрагивающие сайты сплайсинга (12/79; 15,2%), и миссенс-варианты (6/79; 7,6%). Распространенными патогенными вариантами являются с.122G>A, (p.Arg41Gln), с.109G>T (p.Glu37Ter, p.E37X) и с.504_505delCT (p.S169LfsX8) [7, 10, 11].

В настоящее время гено-фенотипическая корреляция 3-ГМКоАЛД не установлена [14].

- **Рекомендовано:** общий (клинический) анализ крови развернутый пациентам с клиническими признаками, характерными для 3-ГМКоАЛД, с целью выявления нейтропении, тромбоцитопении, панцитопении, анемии [30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: Исследование проводится при первичной диагностике и в динамическом наблюдении.

- **Рекомендовано:** исследование уровня водородных ионов (рН) крови; исследование уровня буферных веществ в крови; обнаружение кетоновых тел в моче пациентам с клиническими признаками, характерными для 3-ГМКоАЛД, с целью своевременной коррекции терапии при подозрении на развитие метаболического криза [19, 36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Лабораторными предвестниками развития метаболического криза являются тенденция к метаболическому ацидозу с дефицитом оснований, повышение уровня почечной экскреции органических кислот.

- **Рекомендовано:** исследование уровня глюкозы, аммиака, молочной кислоты в крови пациентам с клиническими признаками, характерными для 3-ГМКоАЛД, и при подозрении на метаболический ацидоз с целью диагностики и своевременной коррекции терапии [19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: У пациентов с 3-ГМКоАЛД отмечаются некетолическая/ гипокетолическая гипогликемия, гипераммониемия и повышенная концентрация лактата (молочной кислоты) в крови [19].

- **Рекомендовано:** анализ крови биохимический общетерапевтический; исследование уровня альбумина, общего белка, общего билирубина, свободного и связанного билирубина, мочевины, креатинина, калия, натрия в крови; определение активности аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы в крови пациентам с клиническими признаками, характерными для 3-ГМКоАЛД, с целью выявления поражения печени [19, 29, 37-39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Повышение концентрации печеночных трансаминаз (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза) зачастую незначительное, однако у нескольких пациентов с 3-ГМКоАЛД сообщалось о повышении концентрации до 1400 ед/л [5, 19, 28].

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендовано:** компьютерная томография головного мозга и/или магнитно-резонансная томография головного мозга пациентам с клиническими признаками, характерными для 3-ГМКоАЛД, с целью оценки состояния головного мозга, дифференциальной диагностики с другими наследственными заболеваниями и выявления изменений характерных для 3-ГМКоАЛД [13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: При проведении МРТ головного мозга выявляют неспецифические изменения перивентрикулярного и глубокого белого вещества, церебральную атрофию, демиелинизацию, ишемию головного мозга [17, 30], а также хронические субдуральные гематомы, субдуральные гигромы и двустороннюю затылочную порэнцефалию [13]. Известны случаи поражения корково-спинномозговых путей [31] и двустороннего поражения базальных ганглиев [32]. У одного пациента была описана макроцефалия с распространенным изменением белого вещества в виде гиподенсивности по результатам КТ, «кукольное лицо», выпуклая лобная часть и вдавленная переносица [33]. Наркоз проводится по показаниям.

- **Рекомендовано:** эхокардиография; регистрация электрокардиограммы пациентам с клиническими признаками, характерными для 3-ГМКоАЛД, с целью диагностики кардиомиопатии и нарушений ритма сердца [40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Известны случаи дилатационной кардиомиопатии с аритмией у трех пациентов с 3-ГМКоАЛД с летальным исходом в двух случаях [34-35]. Было предположено, что кардиомиопатия является результатом нарушения кетогенеза, накопления внутриклеточных жирных кислот и вторичного дефицита карнитина [36]. У одного пациента было диагностировано поражение левого желудочка [35].

При необходимости, при наличии показаний для исследования, проводится холтеровское мониторирование сердечного ритма, и/или суточное мониторирование

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

- **Рекомендовано:** ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) пациентам с клиническими признаками, характерными для 3-ГМКоАЛД, с целью своевременной диагностики и контроля лечения [29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Известны случаи острого и рецидивирующего панкреатита у пациентов с 3-ГМКоАЛД [28, 29].

- **Рекомендовано:** электроэнцефалография; электроэнцефалография с видеомониторингом пациентам с клиническими признаками, характерными для 3-ГМКоАЛД, с целью своевременной диагностики и контроля лечения судорожного синдрома [30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.5 Иные диагностические исследования

2.5.1 Консультации и наблюдение специалистов

Для наблюдения пациентов с установленным диагнозом 3-ГМКоАЛД необходимо применение мультидисциплинарного подхода ввиду того, что данные заболевания характеризуются поражением многих органов и систем, что в свою очередь диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей. Показаны первичные и повторные консультации врача-генетика, врача-невролога, врача-кардиолога, врача-офтальмолога, врача-сурдолога, врача-гематолога, врача-оториноларинголога, врача-гастроэнтеролога, врача-психиатра, врача-педиатра/ врача-терапевта/ врача общей практики (семейного врача), а также врачей других специальностей пациентам с 3-ГМКоАЛД, имеющим нарушения функций соответствующих органов и систем.

- **Рекомендовано:** прием (осмотр, консультация) врача-педиатра первичный и повторный всем детям с 3-ГМКоАЛД с целью назначения патогенетической терапии и далее ее коррекции при необходимости [41].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- **Рекомендовано:** прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный и повторный всем детям с 3-ГМКоАЛД с целью назначения патогенетической терапии и далее ее коррекции при необходимости [42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- **Рекомендовано:** прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный и повторный всем пациентам с клиническими признаками, характерными для 3-ГМКоАЛД, при подозрении или наличии неврологических нарушений с целью своевременной диагностики и лечения выявленной патологии [43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: У пациентов с 3-ГМКоАЛД наблюдается ряд прогрессирующих неврологических осложнений, в том числе гипотония, задержка речи, задержка развития, неспособность к обучению, эпилептические судороги, спастичность и энцефалопатия [17, 19]. Шкала Альберта моторного развития младенцев приведена в приложении Г1.

- **Рекомендовано:** прием (тестирование, консультация) медицинского психолога, врача физической и реабилитационной медицины или врача, выполняющего его функцию (специалиста по медицинской реабилитации: врача по лечебной физкультуре и др.) первичный и повторный; разработка индивидуальной программы дефектологической реабилитации; разработка индивидуальной программы логопедической реабилитации пациентам с 3-ГМКоАЛД и их семьям с целью оказания психолого-педагогической поддержки [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: У пациентов с 3-ГМКоАЛД отмечают задержку речи, гиперактивность, неспособность к обучению [32]. 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

Пациентам с клиническими признаками, характерными для 3-ГМКоАЛД, необходимо проведение дифференциальной диагностики с Рейе-подобным синдромом, включая нарушения митохондриального β -окисления, системную недостаточность карнитина, глутаровую ацидурию тип 2, другие органические ацидурии (изовалериановую ацидурию, 3-гидрокси-3-метилглутаровую ацидурию и другие), а также с последствиями перинатального поражения нервной системы, спастико-гиперкинетической формой детского церебрального паралича, врожденными пороками развития головного мозга и последствиями внутриутробной инфекции. При кетозе в сочетании с гипогликемией следует рассматривать состояния, сопровождающиеся кетотической гипогликемией, - эндокринные нарушения (например, надпочечниковую недостаточность) и наследственные нарушения обмена углеводов (например, дефицит гликогенсинтазы, гликогенозы). При сочетании кетоацидоза с гипераммониемией проводится дифференциальная диагностика с органическими ацидемиями.

Алгоритм дифференциальной диагностики 3-ГМКоАЛД с другими заболеваниями, ассоциированными с изменением уровня C5OH, приведены на рис. 1Б в приложении Б.

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

В связи с незначительным количеством описанных случаев, единых протоколов лечения 3-ГМКоАЛД не существует. На основании патогенеза заболевания, основными терапевтическими подходами являются прием лекарственных препаратов, содержащих L-карнитин (левокарнитин), а также применение диеты с ограничением лейцина и/или натурального белка с добавлением специализированных продуктов питания, не содержащих лейцин. Некоторые специалисты рекомендуют также ограничивать поступление жиров с пищей.

Основные принципы терапии при 3-ГМКоАЛД направлены на предотвращение метаболической декомпенсации (метаболического криза), снижение образования токсичных органических кислот, предупреждение развития токсического поражения тканей головного мозга и внутренних органов с обеспечением при этом процессов нормального роста и развития детей. По показаниям назначают противоэпилептические препараты и другие виды симптоматической терапии.

3.1 Патогенетическое лечение

Пациентам с 3-ГМКоАЛД с низким уровнем свободного карнитина назначают лекарственные препараты, содержащие L-карнитин (левокарнитин), в дозировке 75-100 мг/кг/сутки с целью патогенетического лечения [30]. Выведение токсичных 3-гидрокси-3-метилглутаровой, 3-метилглутаровой и 3-гидроксиизовалериановой кислот осуществляется с мочой в виде конъюгатов с карнитином, что обуславливает вторичный дефицит карнитина [15], который может привести к гипогликемии, гепатомегалии, кардиомиопатии и гипераммониемии [16]. Введение L-карнитина пациентам с 3-ГМКоАЛД может оказывать дезинтоксикационное действие, предотвращать вторичный дефицит карнитина [17], а также снижать уровень окислительного повреждения ДНК и липидов, вызванных накоплением 3-гидрокси-3-метилглутаровой и 3-метилглутаровой кислот [18].

- **Рекомендовано** пациентам с диагнозом 3-ГМКоАЛД назначение диетотерапии с целью лечения заболевания [46].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Диету назначает врач-диетолог, врач-невролог, врач-генетик, врач-педиатр, врач-гастроэнтеролог. Необходимо ограничить потребление белка (1,5-2 г/кг/сутки) и жиров (6,3 г/кг/сутки) [30, 47]; кетогенная диета противопоказана. Исследования показывают, что у пациентов с 3-ГМКоАЛД, соблюдающих низкобелковую диету, нормализуются клинические и биохимические показатели печени [5]. Пациентам с 3-ГМКоАЛД также необходимо избегать длительного голодания, а в случае лихорадки и/или рвоты необходимо увеличить потребление углеводов. При повышении кетоновых тел в моче проводятся инфузии декстрозы.

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

Лечение метаболического криза проводится в отделении реанимации интенсивной терапии врачом-анестезиологом-реаниматологом, а также другими врачами специалистами (врач-невролог, врач-нефролог, врач-гастроэнтеролог и др.). В период кризов необходимо введение декстрозы внутривенно даже при нормальном уровне глюкозы для поддержания ее концентрации на верхней границы нормы, что позволяет подавлять кетогенез. При снижении уровня рН (<7,1) проводят болюсное введение бикарбоната (1 ммоль/кг в течение 10 минут) с последующей непрерывной инфузией. При этом следует проводить мониторинг кислотно-основного состояния и электролитов, чтобы избежать гипернатриемии и гипокалиемии. В тяжелых случаях может потребоваться перитонеальный диализ или искусственная вентиляция легких.

3.2 Симптоматическое лечение

Симптоматическое лечение пациентов с диагнозом 3-ГМКоАЛД проводится, в основном, врачом-неврологом, врачом-кардиологом, врачом-гастроэнтерологом. Лечение осложнений заболевания проводится в соответствии с клиническими рекомендациями по соответствующей патологии.

У пациентов с 3-ГМКоАЛД наблюдается ряд прогрессирующих неврологических осложнений, в том числе гипотония, задержка речи, задержка развития, неспособность к обучению, эпилептические судороги, спастичность и энцефалопатия [17, 19]. Шкала Альберта моторного развития младенцев приведена в приложении Г1.

Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечают случаи дилатационной кардиомиопатии с аритмией [34, 35]. Известен случай поражения левого желудочка у пациента с 3-ГМКоАЛД [35]. Было предположено, что кардиомиопатия является результатом нарушения кетогенеза, накопления внутриклеточных жирных кислот и вторичного дефицита карнитина [35]. Консультация проводится не реже 1 раза в 6 месяцев.

3.3 Хирургическое лечение

Не применимо.

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Специфической реабилитации пациентам с 3-ГМКоАЛД не требуется. В круг реабилитационных мероприятий пациентам с 3-ГМКоАЛД могут быть включены занятия с психологом, отдых в специализированных санаториях, а также социальная адаптация с участием специалистов и социальных работников, курсы массажа.

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

5.1 Профилактика

Пациентам с 3-ГМКоАЛД следует 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 лечебных назначений с целью формирования эффективного иммунного ответа и предотвращения развития метаболических кризов. Вакцинацию целесообразно проводить под контролем специалистов, имеющих опыт работы с пациентами с метаболическими болезнями. В поствакцинальном периоде следует пристально наблюдать за привитыми с повторным измерением температуры тела. При диагностировании лихорадки $>38,0^{\circ}\text{C}$ необходимо незамедлительное назначение жаропонижающей терапии (парацетамол** или ибупрофен**).

- **Рекомендовано:** прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный пациенту с диагнозом 3-ГМКоАЛД или его официальным представителям с целью проведения медико-генетического консультирования [42].

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

Комментарии: Семьям с детьми с установленным диагнозом 3-ГМКоАЛД требуется медико-генетическое консультирование с целью определения генетического риска. Как и при других аутосомно-рецессивных заболеваниях, при 3-ГМКоАЛД для каждой беременности риск рождения ребенка составляет 25%. Пренатальная диагностика заболеваний, которые поддаются эффективной терапии, возможна, но этически сомнительна, решение о ее проведении должно быть принято после подробного обсуждения с семьей всех рисков.

5.2 Диспансерное наблюдение

Ежегодно пациенты с установленным диагнозом 3-ГМКоАЛД должны проходить углубленную диспансеризацию. Для наблюдения пациентов необходимо применение мультидисциплинарного подхода ввиду того, что данное заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, что в свою очередь диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей. С целью обеспечения

комплексной терапии и своевременной её коррекции при необходимости показаны первичные и повторные консультации врача-генетика, врача-невролога, врача-оториноларинголога, врача-офтальмолога, врача-педиатра/ врача-терапевта/ врача общей практики (семейного врача), врача-реабилитолога, а также врачей других специальностей пациентам с 3-ГМКоАЛД, имеющим нарушения функций соответствующих органов и систем.

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

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

- **Рекомендовано:** комплексное определение содержания органических кислот в моче пациентам с диагнозом 3-ГМКоАЛД с целью своевременного выявления метаболических нарушений и предотвращения развития метаболического криза [17].

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

Комментарии: Характерным для 3-ГМКоАЛД является повышение концентрации 3-гидрокси-3-метилглутаровой, 3-метилглутаровой, 3-метилглутаконовой, 3-гидроксиизовалериановой, адипиновой, субериновой и себациновой кислот в моче. Кратность проведения анализов зависит от состояния пациента.

- **Рекомендовано:** комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом тандемной масс-спектрометрии пациентам с диагнозом 3-ГМКоАЛД с целью контроля терапии [17].

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

Комментарии: Уровни C5OH в крови в результате лечения должны быть приближены к референсным возрастным значениям.

- **Рекомендовано:** общий (клинический) анализ крови развернутый всем пациентам с диагнозом 3-ГМКоАЛД с целью выявления нейтропении, тромбоцитопении, панцитопении, анемии [30].

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

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

● **Рекомендовано:** анализ крови биохимический общетерапевтический; исследование уровня альбумина, общего белка, общего билирубина, свободного и связанного билирубина, мочевины, креатинина, калия, натрия в крови; определение активности аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы в крови пациентам с диагнозом 3-ГМКоАЛД с целью выявления поражения печени [19, 29, 37-39].

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

Комментарии: *Анализ крови биохимический контролируется не реже 1 раза в год.*

● **Рекомендовано:** исследование уровня водородных ионов (рН) крови; исследование уровня буферных веществ в крови пациентам с диагнозом 3-ГМКоАЛД с целью своевременной коррекции терапии при подозрении на развитие метаболического криза [19, 36].

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

Комментарии: *Лабораторными предвестниками развития метаболического криза являются тенденция к метаболическому ацидозу с дефицитом оснований, повышение уровня почечной экскреции органических кислот.*

● **Рекомендовано:** диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-невролога пациентам с диагнозом 3-ГМКоАЛД с целью мониторинга состояния и своевременного выявления патологии нервной системы [43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Консультация проводится не реже 1 раза в 6 месяцев. У пациентов с 3-ГМКоАЛД наблюдается ряд прогрессирующих неврологических осложнений, в том числе гипотония, задержка речи, задержка развития, неспособность к обучению, эпилептические судороги, спастичность и энцефалопатия [17, 19]. Шкала Альберта моторного развития младенцев приведена в приложении Г1.*

- **Рекомендовано:** диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога пациентам с диагнозом 3-ГМКоАЛД с целью мониторинга состояния и своевременного выявления патологии сердечно-сосудистой системы [40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

6. Организация медицинской помощи

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

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

Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию:

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

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

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

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

При своевременной коррекции и профилактике метаболических кризов, соблюдении и строгом контроле патогенетической терапии и симптоматического лечения прогноз для жизни благоприятный.

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

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Проведено комплексное определение содержания органических кислот в моче	да/нет
2.	Проведено комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом ТМС	да/нет
3.	Проведен молекулярно-генетический анализ гена <i>HMGCL</i> (комплекс исследований для диагностики органических ацидурий)	да/нет
4.	Проведена консультация врача-генетика при установлении диагноза	да/нет
5.	Назначена диетотерапия	да/нет
6.	Назначена терапия L-карнитином при наличии медицинских показаний и отсутствии противопоказаний	да/нет
7.	Выполнены мероприятия по коррекции терапии и проведению интенсивной терапии при метаболическом кризе	да/нет

Список литературы

1. Huang Z. et al. Newborn screening for 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria using direct analysis in real-time mass spectrometry // *J Mass Spectrom.* 2019. Vol. 54, № 2. P. 134–140.
2. Wysocki SJ, Hähnel R. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a lyase deficiency: a review. *Journal of inherited metabolic disease.* 1986 Sep;9(3):225-33.
3. dos Santos Mello M, Ribas GS, Wayhs CA, Hammerschmidt T, Guerreiro GB, Favenzani JL, Sitta Â, de Moura Coelho D, Wajner M, Vargas CR. Increased oxidative stress in patients with 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria. *Molecular and cellular biochemistry.* 2015 Apr;402:149-55.
4. Wysocki S.J., Hähnel R. 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria: Deficiency of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a lyase // *Clinica Chimica Acta.* 1976. Vol. 71, № 2. P. 349–351.
5. Holdar S, Rahbeeni Z, Ramzan K, Imtiaz F. Hepatic Manifestations of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme-A Lyase Deficiency in Saudi Patients: Experience of a Tertiary Care Center. *Journal of Pediatric Genetics.* 2021 Jun;10(02):105-10.
6. Menaó S. et al. Ten novel *HMGCL* mutations in 24 patients of different origin with 3-hydroxy-3-methyl-glutaric aciduria // *Hum. Mutat.* 2009. Vol. 30, № 3. P. E520–E529.
7. Alharby E, Malibari O, Al-Otaibi HS, Saud M, Al-Harbi G, Samman MI, Basit S. Recurrent mutation in the *HMGCL* gene in a family segregating HMG-CoA lyase deficiency. *International Journal of Genetics and Molecular Biology.* 2016 Jul 31;8(3):11-7.
8. Wajner M, de Moura Coelho D, Ingrassia R, de Oliveira AB, Busanello EN, Raymond K, Pires RF, de Souza CF, Giugliani R, Vargas CR. Selective screening for organic acidemias by urine organic acid GC–MS analysis in Brazil: Fifteen-year experience. *Clinica Chimica Acta.* 2009 Feb 1;400(1-2):77-81.
9. Vargas CR, Sitta A, Schmitt G, Ferreira GC, Cardoso ML, Coelho D, Gibson KM, Wajner M. Incidence of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a lyase (HL) deficiency in Brazil, South America. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism.* 2008 Dec;31:511-5.
10. Pié J. et al. A nonsense mutation in the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase gene produces exon skipping in two patients of different origin with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency // *Biochemical Journal.* 1997. Vol. 323, № 2. P. 329–335.

11. Puisac B, Teresa-Rodrigo ME, Arnedo M, Gil-Rodríguez MC, Pérez-Cerdá C, Ribes A, Pié Á, Bueno G, Gómez-Puertas P, Pié J. Analysis of aberrant splicing and nonsense-mediated decay of the stop codon mutations c. 109G> T and c. 504_505delCT in 7 patients with HMG-CoA lyase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2013 Apr 1;108(4):232-40.
12. Pié J. et al. Molecular genetics of HMG-CoA lyase deficiency // *Molecular Genetics and Metabolism*. 2007. Vol. 92, № 3. P. 198–209.
13. Grünert S.C., Sass J.O. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency: one disease - many faces // *Orphanet J Rare Dis*. 2020. Vol. 15, № 1. P. 48.
14. Santosa D. et al. Favourable Outcome in Two Pregnancies in a Patient with 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Lyase Deficiency // *JIMD Reports, Volume 37* / ed. Morava E. et al. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2017. Vol. 37. P. 1–5.
15. Fukao T. et al. Ketone body metabolism and its defects // *J Inherit Metab Dis*. 2014. Vol. 37, № 4. P. 541–551.
16. Magoulas P.L., El-Hattab A.W. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management // *Orphanet J Rare Dis*. 2012. Vol. 7, № 1. P. 68.
17. Alfadhel M. et al. HMG-CoA Lyase Deficiency: A Retrospective Study of 62 Saudi Patients // *Front. Genet*. 2022. Vol. 13. P. 880464.
18. Delgado CA, Guerreiro GB, Jacques CE, de Moura Coelho D, Sitta A, Manfredini V, Wajner M, Vargas CR. Prevention by l-carnitine of DNA damage induced by 3-hydroxy-3-methylglutaric and 3-methylglutaric acids and experimental evidence of lipid and DNA damage in patients with 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2019 Jun 15;668:16-22.
19. Grünert S. C., S., et.al.: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency: Clinical presentation and outcome in a series of 37 patients, *Molecular Genetics and Metabolism* (2017), doi: 10.1016/j.ymsgme.2017.05.014
20. Santarelli F. et al. A neonatal case of 3-hydroxy-3-methylglutaric-coenzyme A lyase deficiency // *Ital J Pediatr*. 2013. Vol. 39, № 1. P. 33.
21. Bischof F. et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency in an adult with leukoencephalopathy: HMG Lyase Deficiency // *Ann Neurol*. 2004. Vol. 56, № 5. P. 727–730.
22. Reimão S, Morgado C, Almeida IT, Silva M, Real HC, Campos J. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency: Initial presentation in a young adult.

- Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. 2009 Dec;32:49-52.
23. Boutouchent N, Bourilhon J, Sudrié-Arnaud B, Bonnevalle A, Guyant-Maréchal L, Acquaviva C, Dujardin-Ippolito L, Bekri S, Dabaj I, Tebani A. An Atypical Case of Head Tremor and Extensive White Matter in an Adult Female Caused by 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA Lyase Deficiency. *Diagnostics*. 2021 Aug 28;11(9):1561.
 24. Václavík J, Mádrová L, Kouřil Š, de Sousa J, Brumarová R, Janečková H, Jáčová J, Friedecký D, Knapková M, Kluijtmans LA, Grünert SC. A newborn screening approach to diagnose 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *JIMD reports*. 2020 Jul;54(1):79-86.
 25. C Lee I, F J Tsai, J Y Wu, C T Peng, C H Tsai, W L Hwu, T R Wang, D S Millington. 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria presenting with Reye like syndrome: report of one case. Vol. *Acta Paediatr Taiwan*.
 26. Karcher C, Rousselot J M, Lefebvre E, Vidailhet M. [Hydroxy-methyl-glutaryl-coenzyme A lyase deficiency manifesting as Reye's syndrome in a 3-year-old girl] *Pediatric*. 1993;48(05):385–387.
 27. Leonard J V, Seakins J W, Griffin N K. beta-Hydroxy-beta-methylglutaric aciduria presenting as Reye's syndrome *Lancet* 1979;1(8117):680
 28. Muroi J. et al. Cerebral infarction and pancreatitis: possible complications of patients with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency // *J Inherit Metab Dis*. 2000. Vol. 23, № 6. P. 636–637.
 29. Wilson WG, Cass MB, Søvik O, Gibson KM, Sweetman L. A child with acute pancreatitis and recurrent hypoglycemia due to 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *European journal of pediatrics*. 1984 Sep;142:289-91.
 30. Muñoz-Bonet JJ, Ortega-Sánchez MD, León Guijarro JL. Management and long-term evolution of a patient with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency. *Italian Journal of Pediatrics*. 2017 Dec;43(1):1-5.
 31. Yılmaz Y, Özdemir N, Ekinci G, Baykal T, Kocaman C. Corticospinal tract involvement in a patient with 3-HMG coenzyme A lyase deficiency. *Pediatric neurology*. 2006 Aug 1;35(2):139-41.
 32. Hao X. et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaric aciduria with bilateral basal ganglia lesion: A case report // *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2016. Vol. 11, № 6. P. 2573–2576.
 33. Lisson G. et al. CT findings in a case of deficiency of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-lyase // *Neuroradiology*. 1981. Vol. 22, № 2. P. 99–101.

34. Gibson K.M. et al. Fatal cardiomyopathy associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency // *J of Inher Metab Disea.* 1994. Vol. 17, № 3. P. 291–294.
35. Leung A.A.C. et al. A Case of Dilated Cardiomyopathy Associated with 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A (HMG CoA) Lyase Deficiency // *Case Reports in Medicine.* 2009. Vol. 2009. P. 1–3.
36. Francois B, Bachmann C, Schutgens RB. Glucose metabolism in a child with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a lyase deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 1981 Dec;4(1):163-4.
37. Baker PR. Pathophysiology of Inherited Metabolic Diseases. In *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases: Lessons from Metabolic University 2022 Jun 15* (pp. 33-43). Cham: Springer International Publishing.
38. Prietsch V, Lindner M, Zschocke J, Nyhan WL, Hoffmann GF. Emergency management of inherited metabolic diseases. *Journal of inherited metabolic disease.* 2002 Nov;25(7):531-46.
39. del Pilar Chantada-Vázquez M, Bravo SB, Barbosa-Gouveia S, Alvarez JV, Couce ML. Proteomics in Inherited Metabolic Disorders. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022 Dec 1;23(23):14744.
40. Huemer M, Muehl A, Wandl-Vergesslich K, Strobl W, Wanders RJ, Stoeckler-Ipsiroglu S. Stroke-like encephalopathy in an infant with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency. *European journal of pediatrics.* 1998 Aug;157:743-6.
41. Gibson KM, Lee CF, Kamali V, Johnston K, Beudet AL, Craigen WJ, Powell BR, Schwartz R, Tsai MY, Tuchman M. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency as detected by radiochemical assay in cell extracts by thin-layer chromatography, and identification of three new cases. *Clinical chemistry.* 1990 Feb 1;36(2):297-303.
42. Pipitone A, Raval DB, Duis J, Vernon H, Martin R, Hamosh A, Valle D, Gunay-Aygun M. The management of pregnancy and delivery in 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *American journal of medical genetics Part A.* 2016 Jun;170(6):1600-2.
43. Wajner, M. Neurological manifestations of organic acidurias. *Nat Rev Neurol* 15, 253–271 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0161-9>
- 44.
45. Alliance G. Understanding genetics: a district of Columbia guide for patients and health professionals.
46. Yilmaz O, Kitchen S, Pinto A, Daly A, Gerrard A, Hoban R, Santra S, Sreekantam S, Frost K, Pigott A, MacDonald A. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency: a case report and literature review. *Nutrición Hospitalaria.* 2018;35(1):237-44.

47. Dasouki M, Buchanan D, Mercer N, Gibson K M, Thoene J. 3-Hydroxy-3-methylglutaric aciduria: response to carnitine therapy and fat and leucine restriction. *J Inherit Metab Dis.* 1987;10(02):142–146.
48. Анисимова И.В. и др. Методические рекомендации «Метод получения сухого пятна крови на тест-бланк для проведения клинико-лабораторных исследований». 2022:34.

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

1. **Анисимова Инга Вадимовна**, к.м.н., заведующая отделом организации медицинской помощи ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова", врач-генетик.
2. **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.
3. **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.
4. **Баранова Полина Владимировна**, научный сотрудник ЦКП «Метаболом» ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова».
5. **Бушуева Татьяна Владимировна**, д.м.н., ФГАУ "Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей" МЗ РФ, член Союза педиатров России.
6. **Вашакмадзе Нато Джумберовна**, д.м.н., руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.
7. **Дегтярева Анна Владимировна**, д.м.н., профессор, заведующая отделом педиатрии, ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. Ак. В.И. Кулакова», профессор кафедры неонатологии Института здоровья детей ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский университет).
8. **Захарова Екатерина Юрьевна**, д.м.н., заведующая лабораторией наследственных болезней обмена ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова", член Российского общества медицинских генетиков, член европейского общества по изучению наследственных болезней обмена веществ (SSIEM).

9. **Какаулина Виктория Сергеевна**, врач-невролог, эпилептолог ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», член европейского общества по изучению наследственных болезней обмена веществ (SSIEM).
10. **Кекеева Татьяна Николаевна**, заведующая медико-генетическим отделением ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», врач-генетик.
11. **Краснощекова Нина Александровна**, врач-педиатр, врач-генетик ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».
12. **Кузенкова Людмила Михайловна**, д.м.н., заведующая отделением психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ "Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей" МЗ РФ, член Союза педиатров России.
13. **Куркина Марина Владимировна**, научный сотрудник лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова".
14. **Куцев Сергей Иванович**, д.м.н., чл.-корр. РАМН, директор ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова", Президент Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).
15. **Лобенская Анастасия Юрьевна** — заведующая биохимической лабораторией, врач-лабораторный генетик СПб ГКУЗ "Диагностический центр (медико-генетический)».
16. **Михайлова Светлана Витальевна**, д.м.н., заведующая отделением ФГАОУ «Российская Детская Клиническая Больница» РНИМУ им Н.И. Пирогова.
17. **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).
18. **Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна**, академик РАН, профессор, д.м.н., Президент Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России.
19. **Николаева Екатерина Александровна**, д.м.н., главный научный сотрудник отделения наследственных и врожденных заболеваний с нарушением психики Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени акад. Ю.Е.

Вельтищева ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

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

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

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

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

Клинические рекомендации созданы на основании систематического обзора литературы 1976-2022 гг. Medline (Pubmed version), Embase (Dialog version) и Cochrane Library databases, с использованием созданных протоколов современных международных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и ведению больных с метаболическими болезнями.

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

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

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи общей врачебной практики (семейные врачи);
2. Врачи-педиатры;
3. Врачи-терапевты;
4. Врачи-генетики;
5. Врачи-лабораторные генетики;
6. Врачи-кардиологи;
7. Врачи-офтальмологи;
8. Врачи-оториноларингологи;
9. Врачи-гематологи;
10. Врачи-детские кардиологи;
11. Врачи-неврологи;

12. Врачи функциональной диагностики;
13. Медицинские психологи;
14. Студенты медицинских ВУЗов;
15. Обучающиеся в ординатуре и аспирантуре.

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

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

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

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

	исследования) или мнение экспертов
--	------------------------------------

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

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

Порядок обновления клинических рекомендаций

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

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

1. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 28.12.2022) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (с изм. и доп., вступ. в силу с 11.01.2023).
2. Приказ Минздрава России от 21.04.2022 N 274н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями".
3. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н (ред. от 24.09.2020, с изм. от 26.10.2022) "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".
4. Приказ Минздрава России от 10.05.2017 N 203н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи".
5. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1183н (ред. от 04.09.2020) "Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников".
6. Приказ Минздрава России от 07.10.2015 N 700н (ред. от 09.12.2019) "О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование".
7. Приказ Минздрава России от 28.02.2019 N 103н (ред. от 23.06.2020) "Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации".

8. Информация о лекарственных средствах: <https://grls.rosminzdrav.ru/>
9. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10).

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

При выявлении 3-ГМКоАЛД необходимо вызвать семью для консультации и провести осмотр ребенка с целью решения вопроса о госпитализации. Поскольку повышение концентрации С5ОН не является специфичным для этого заболевания, необходимо проведение дополнительных тестов и подтверждающей диагностики (рис. 1Б). Прогноз благоприятный и во многом зависит от сроков установления диагноза и назначения лечения.

Новорожденные с подозрением на 3-ГМКоАЛД подлежат госпитализации в отделение патологии новорожденных или реанимации интенсивной терапии (в зависимости от состояния), где осуществляется взятие крови для проведения ретеста, а также сбор образцов мочи для анализа органических кислот мочи (образцы отправляют в референсный центр). В зависимости от результатов органических кислот мочи диагноз 3-ГМКоАЛД может быть подтвержден на биохимическом уровне или установлен другой диагноз. После получения положительных результатов новорожденного необходимо незамедлительно направить к специалисту (врачу-генетику, врачу-педиатру) для назначения патогенетической терапии, проведения подтверждающей диагностики, а также обучения и консультирования семьи и организации дальнейшего наблюдения. Подтверждающая диагностика включает молекулярно-генетического исследования гена *HMGCL* и проводится в референсном центре.

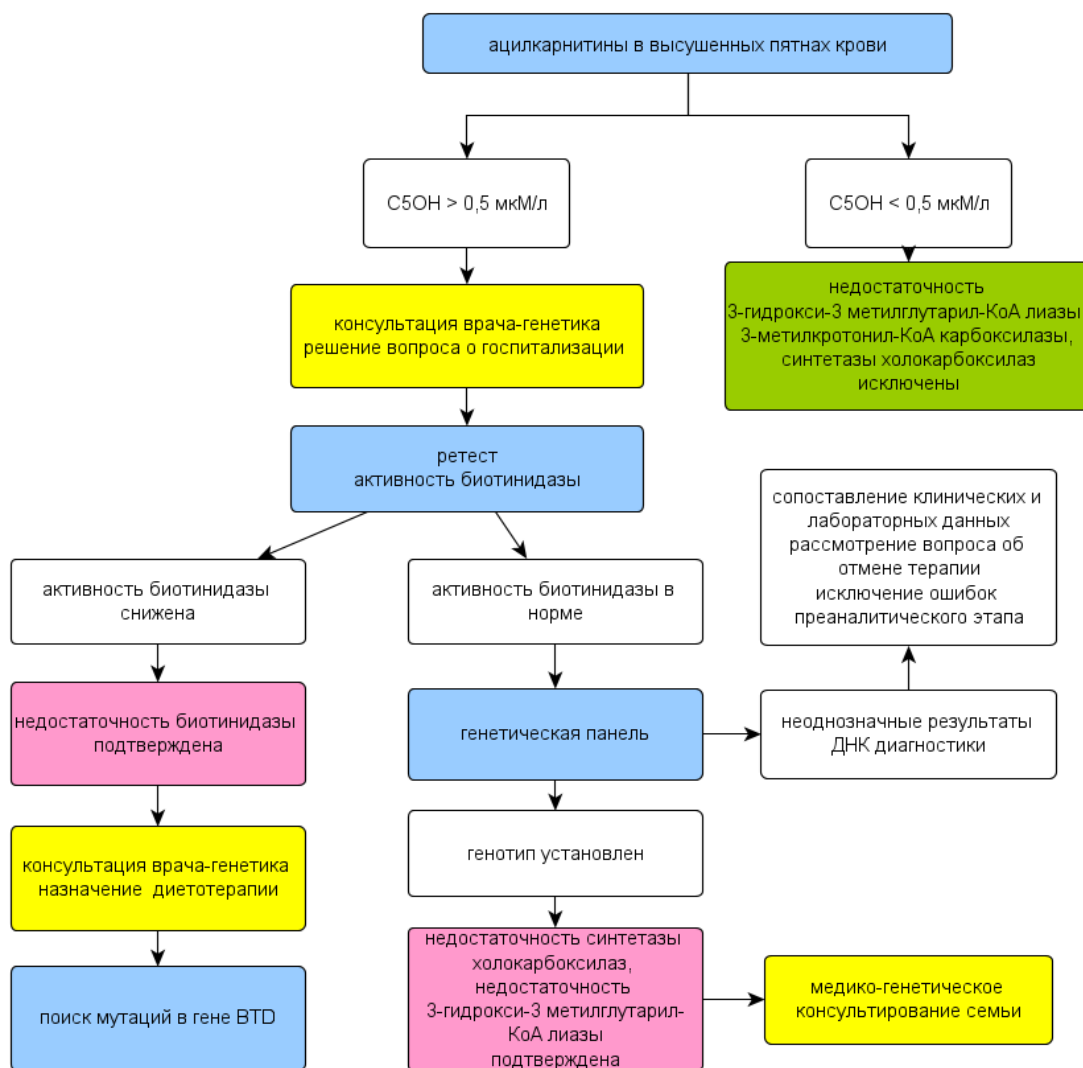


Рисунок 1Б. Алгоритм неонатального скрининга на выявление дефицита 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА лиазы (3-ГМКоАЛД) и других заболеваний, ассоциированных с повышенным уровнем 3-гидроксиизовалерилкарнитина (C5OH): недостаточность синтетазы голокарбоксилаз и недостаточность 3-метилкротонил-КоА карбоксилазы.

Приложение В. Информация для пациента

Почему возникает заболевание?

Дефицит 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА лиазы (3-ГМКоАЛД) — редкое наследственное заболевание, связанное с поломками (мутациями) в гене *HMGCL*.

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

Ген *HMGCL* находится на 1 хромосоме. Когда в гене *HMGCL* происходит мутация, он больше не может служить «инструкцией» для создания фермента 3-ГМКоАЛ. Таким образом, получившийся фермент функционирует неправильно или же вовсе не производится в организме.

3-ГМКоАЛД наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Это значит, что у ребенка болезнь проявляется только в том случае, если оба родителя являются носителями болезни и, хотя сами они не болеют, передают ребенку две копии «поврежденного» гена (гена с мутацией). Носитель болезни наследует только одну «поврежденную» копию: либо от отца, либо от матери. Носители не болеют и никаких признаков болезни у них нет. Риск рождения ребенка с 3-ГМКоАЛД в семье, где оба родителя являются носителями «поломанного» гена, составляет 25% на каждую беременность (рис. 1В). Мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой.

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

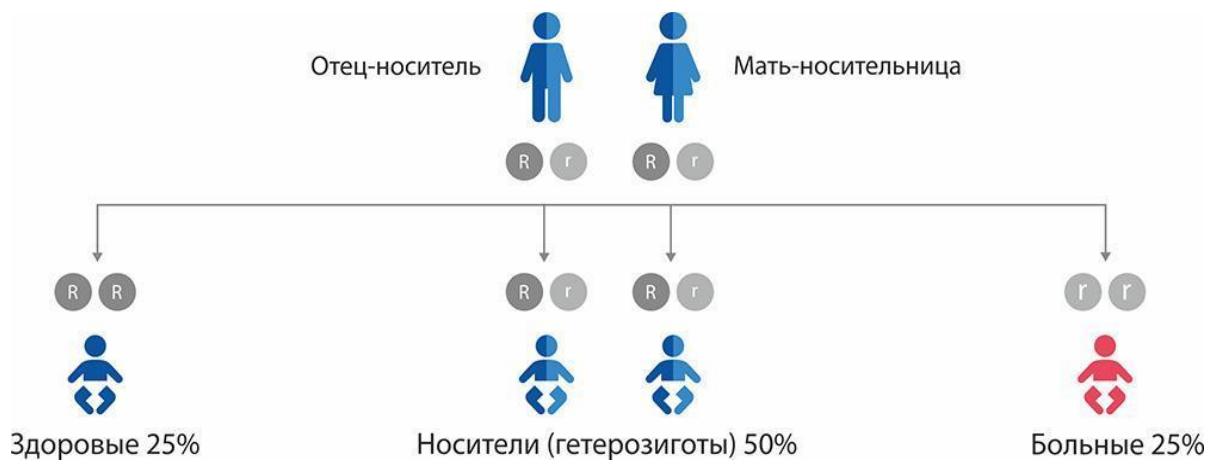


Рисунок 1В. Схема наследования дефицита 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА лиазы (3-ГМКоАЛД). При наличии двух копий “поврежденного” гена («r»), унаследованных от обоих родителей-носителей, риск рождения ребенка с 3-ГМКоАЛД составляет 25% («rr»).

Что нарушается в метаболизме при 3-ГМКоАЛД?

При 3-ГМКоАЛД фермент 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА лиаза (3-ГМКоАЛ) не работает. В норме этот фермент участвует в расщеплении лейцина, который поступает с пищей. Лейцин — одна из 20 аминокислот, из которых состоят белки. У пациентов с 3-ГМКоАЛД этого фермента нет, и лейцин полностью не разрушается. Когда такие пациенты едят пищу богатую белком, в крови накапливается много лейцина и он превращается в опасные токсичные вещества, которые наносят вред организму. Кроме того, у фермента 3-ГМКоАЛ есть вторая функция. С помощью этого фермента в процессе расщепления жиров образуются кетоновые тела. Когда в организме недостаточно глюкозы, кетоновые тела становятся основным “топливом” для наших органов. У пациентов с 3-ГМКоАЛД кетоновых тел мало, и, следовательно, нет запасного источника энергии. В результате могут накапливаться вредные соединения, которые приводят к тому, что кровь становится слишком кислой (кетоацидоз), что ухудшает функцию тканей в особенности центральной нервной системы. Кетоацидоз — патологическое жизнеугрожающее состояние организма, требующее немедленного врачебного вмешательства

Как проявляется 3-ГМКоАЛД?

При рождении симптомов нет. В 80% случаев заболевание проявляется в течение первого года жизни, однако известны случаи проявления первых симптомов во взрослом

возрасте. Симптомы 3-ГМКоАЛД очень разнообразны. Часто ребенок становится раздражительным, отказывается от еды, отмечаются диарея, тошнота, рвота, мышечная слабость, вялость, быстрая утомляемость. Часто заболевание проявляется после длительного голодания, инфекции или физических нагрузок. У пациентов с 3-ГМКоАЛД могут развиваться неврологические осложнения: задержка развития, задержка речи, эпилепсия. У пациентов с 3-ГМКоАЛД могут отмечаться кардиомиопатия с аритмией, поражение печени (увеличение печени, жировая болезнь печени).

Как устанавливается диагноз 3-ГМКоАЛД?

Первичную диагностику заболевания проводит врач-педиатр. Диагноз ставится на основании клинической картины, анализа мочи (повышается уровень 3-гидрокси-3-метилглутаровой, 3-метилглутаровой, 3-гидроксиизовалериановой, 3-метилглутаконовой, адипиновой, субериновой и себациновой кислот) и анализа крови (повышается концентрация 3-гидроксиизовалерилкарнитина). Для подтверждения диагноза необходимо проведение молекулярно-генетического анализа гена *HMGCL*.

Как лечат пациентов с 3-ГМКоАЛД?

Основным принципом терапии при 3-ГМКоАЛД является назначение лекарственных препаратов, содержащих левокарнитин, если у пациентов наблюдается низкий уровень свободного карнитина. По показаниям назначают противоэпилептические препараты. Пациентам рекомендуют избегать длительного голодания и жирной (кетогенной) диеты, а также ограничить потребление белка (1,5–2 г/кг/сутки) и жиров (6,3 г/кг/сутки).

Приложение Г1-Г2. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Оценка моторного развития младенцев по шкале Альберта

Название на русском языке: шкала Альберта моторного развития младенцев.

Оригинальное название: Alberta Infant Motor Scale (AIMS).

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

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое

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

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

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

Шкала Альберта моторного развития младенцев






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

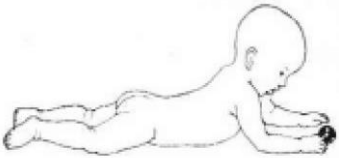





	Предшествующие засчитанные пункты	Пункты, засчитанные в «окне»	Балл по шкале
Положение на животе			
Положение на спине			
Посадка			
Вставание			

Общий балл: _____ перцентиль: _____

Примечания/рекомендации:

ШКАЛА ОЦЕНКИ МОТОРНОГО РАЗВИТИЯ У МЛАДЕНЦЕВ

№ исследования		
Положение на животе		<p style="text-align: center;">Положение лежа на животе (1)</p> <p>Физиологическая флексия. Поворачивает голову для отведения, носа от поверхности.</p>
		<p style="text-align: center;">Положение лежа на животе (2)</p> <p>Симметрично поднимает голову под углом 45°. Не способен удерживать голову на одной линии с туловищем.</p>
		<p style="text-align: center;">Положение на животе с опорой</p> <p>Локти находятся позади плеч. Без поддержки поднимает голову под углом 45°.</p>
		<p style="text-align: center;">Опора на предплечья (1)</p> <p>Поднимает и удерживает голову под углом более 45°. Локти на одной линии с плечами. Грудная клетка размещается по центру.</p>
		<p style="text-align: center;">Подвижность в положении на животе</p> <p>Поднимает голову под углом до 90°. Неконтролируемые попытки переноса веса.</p>

		<p>Опора на предплечья (2)</p> <p>Локти находятся перед плечами. Активное подтягивание подбородка с вытягиванием шеи.</p>
<p>Положение на спине</p>		<p>Положение лежа на спине (1)</p> <p>Физиологическая флексия. Поворот головы; подносит рот к руке. Беспорядочные движения руками и ногами.</p>
		<p>Положение лежа на спине (2)</p> <p>Поворот головы к средней линии. Необязательный асимметричный шейный тонический рефлекс (АШТР).</p>
		<p>Положение лежа на спине (3)</p> <p>Голова на одной линии с туловищем. Двигает руками, но не способен поднести руки к средней линии.</p>
		<p>Положение лежа на спине (4)</p> <p>Активность сгибателей шеи с подтягиванием подбородка. Подносит руки к средней линии.</p>
		<p>Поднесение рук к коленям</p> <p>Подтягивание подбородка. Достает руками до коленей. Активность брюшных мышц.</p>

Посадка		Посадка с поддержкой Поднимает и кратковременно удерживает голову на одной линии с туловищем.
		Посадка с опорой на руки Удерживает голову на одной линии с туловищем. Кратковременно опирается на руки.
		Подтягивание в сидячее положение Подтягивает подбородок; голова на одной линии с туловищем или впереди.
Вставание		Опора на ноги с поддержкой (1) Возможно попеременное сгибание в тазобедренном и коленном суставах.
		Опора на ноги с поддержкой (2) Голова на одной линии с туловищем. Бедра находятся позади плеч. Разнообразные движения ногами.

<p>Опора на вытянутые руки</p>	<p>Перекачивание из положения на животе в положение на спине без поворота</p>	<p>Плавание</p>
		
<p>Руки вытянуты. Подтягивание подбородка с подъемом грудной клетки. Боковой перенос веса.</p>	<p>Движение инициируется головой. Туловище движется как одно целое.</p>	<p>Паттерн активности разгибателей.</p>
<p>Попытка дотянуться до предмета из упора на предплечья</p>	<p>Переворот</p>	<p>Перекачивание из положения на животе в положение на спине с поворотом</p>
		
<p>Активный перенос веса с одной стороны. Контролируемая попытка дотянуться до предмета свободной рукой.</p>	<p>Перевороты. Движения рук и ног. Боковая флексия туловища.</p>	<p>Поворот туловища</p>

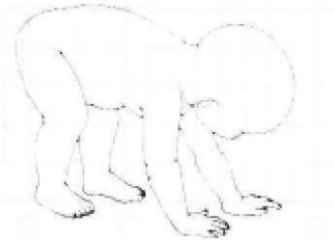

<p>Положение на четвереньках (1)</p>	<p>Поднесение рук к ступням</p>	<p>Перекатывание из положения на спине в положение на животе без поворота</p>
		
<p>Ноги согнуты, отведены и повернуты кнаружи. Поясничный лордоз. Удерживает положение.</p>	<p>Способен удерживать ноги в среднем положении. Присутствует подвижность в тазовом отделе.</p>	<p>Боковое выпрямление головы. Туловище движется как одно целое.</p>

<p>Перекатывание из положения на спине в положение на животе с поворотом</p>	<p>Активное вытягивание</p>	<p>Посадка без поддержки</p>
		
<p>Поворот туловища.</p>	<p>Вытягивается, отталкиваясь ногами.</p>	<p>Приведение лопаток и разгибание плеч. Не способен</p>

		удержать положение.
Посадка с опорой на руки	Посадка без поддержки без опоры на руки	Перенос веса в положении сидя без поддержки
		
Вытягивание грудного отдела позвоночника. Движения головы, независимые от туловища; опирается на вытянутые руки.	Не может оставаться один в сидячем положении неограниченное время.	Перенос веса вперед, назад или в стороны. Не может оставаться один в сидячем положении.
Посадка без опоры на руки (1)	Попытка дотянуться до предмета с поворотом в положении сидя	Вставание с поддержкой (3)
		
Руки не прижаты к телу.	Сидит	Бедра находятся на линии плеч.

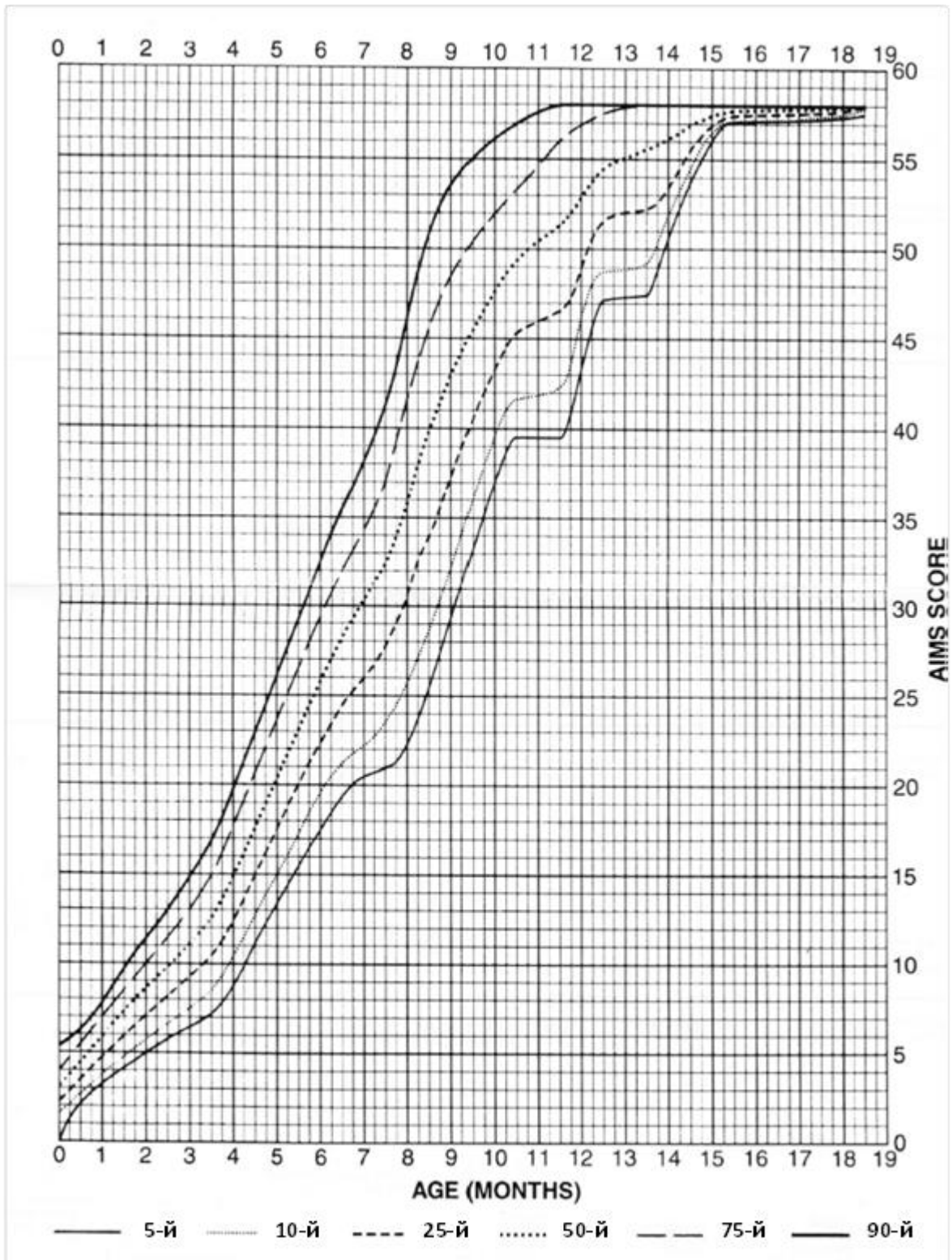
<p>Способен играть с игрушкой. Может оставаться один в сидячем положении.</p>	<p>самостоятельно. Тянется к игрушке с поворотом туловища.</p>	<p>Активный контроль туловища. Разнообразные движения ногами.</p>
<p>Положение лежа на боку с опорой</p>	<p>Реципрокное ползание</p>	<p>Перемещение из положения на четвереньках в положение сидя или полусидя</p>
		
<p>Разобщенность ног. Неподвижность плеч. Поворот в пределах оси тела.</p>	<p>Реципрокные движения рук и ног с поворотом туловища.</p>	<p>Перемещается в данное положение и из него. Может принимать сидячее положение.</p>
<p>Реципрокное ползание на четвереньках (1)</p>	<p>Попытка дотянуться до предмета из упора на вытянутую руку</p>	<p>Положение на четвереньках (2)</p>
		
<p>Ноги отведены и повернуты кнаружи. Поясничный лордоз; перенос веса с одной стороны</p>	<p>Тянется к предмету вытянутой рукой. Поворот туловища.</p>	<p>Бедра выровнены под тазом. Уплотнение поясничного отдела.</p>

<p>на другую с боковой флексией туловища.</p>		
<p>Модифицированное положение на четвереньках</p>	<p>Перемещение из положения сидя в положение на животе</p>	<p>Перемещение из положения сидя на четвереньки</p>
		
<p>Перемещается в данное положение. Возможно продвижение вперед.</p>	<p>Перемещается из положения сидя, чтобы лечь на живот. Подтягивается руками, ноги неактивны.</p>	<p>Активно поднимает таз, ягодицы и ненагруженную ногу, чтобы встать на четвереньки.</p>
<p>Самостоятельное стояние</p>	<p>Первые шаги</p>	<p>Вставание из модифицированного положения на корточках</p>
		

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

из одного положения в другое.	колени.	на другую
Вставание с опорой с поворотом	Хождение с опорой без поворота	Положение на одном колене
		
Поворот туловища и таза.	Ходит с опорой в боковом направлении без поворота.	Может вставать или перемещаться в данное положение.
Контролируемое опускание из положения стоя	Реципрокное ползание на четвереньках (2)	Хождение с опорой с поворотом
		
Контролируемое опускание из положения стоя.	Плоский поясничный отдел. Двигается с поворотом туловища.	Ходит с опорой с поворотом.

Величины перцентилей



Приложение Г2. Забор биоматериала для диагностики в пятнах крови

Подготовка к взятию крови

Подготовка к взятию крови стандартна: медицинский персонал должен соблюдать правила стерильности, протирая место прокола раствором антисептика, используя одноразовые иглы-скарifikаторы и перчатки.

Получение сухого пятна крови

Как правило, для получения сухих пятен [50] кровь берут из пальца, также возможно использование венозной крови, взятой из пробирки с ЭДТА (в зависимости от используемых наборов).

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

Место прокола (пятка, палец) следует обработать стерильной салфеткой, смоченной 70% спиртом, после чего промокнуть сухой стерильной салфеткой. Первая капля, образовавшаяся на месте прокола, не используется — ее стирают сухим ватным тампоном. Последующие капли поочередно наносят в круги на впитывающую мембрану тест-бланка. Круги на бланке должны быть пропитаны равномерно, насквозь, без белых пятен на обратной стороне бланка (рис. 1Г2). Для получения одного пятна требуется 80–100 мкл крови. После нанесения крови на тест-бланк образец выдерживают до полного высыхания в течение не менее 2-х часов при комнатной температуре, не соприкасаясь с другими тест-бланками. После высушивания тест-бланки складываются в индивидуальную упаковку, не соприкасаясь и не накладываясь пятнами крови друг на друга.



Рисунок 1Г2. Сухие пятна крови на тест-бланке.

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

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

Алгоритм действий медицинского персонала при взятии образцов крови:

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

Особенности при инфузионной терапии

Некоторые пациенты могут получать инфузионную терапию, переливание компонентов крови, что может оказать влияние на результаты тестов. Например, при переливании плазмы крови могут быть получены ложноотрицательные результаты, так как определяемые ферменты находятся в плазме и в клетках крови. Необходимо осуществить

забор крови для ферментной и ДНК-диагностики не ранее, чем через 6-7 дней после переливания плазмы крови и через 7-10 дней после переливания компонентов крови.

Не допускается забор крови:

- сразу после проведения пациенту инфузионной терапии;
- сразу после заменного переливания крови.

Хранение и транспортировка биоматериала

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