



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

## Пропионовая ацидурия (ацидемия) у детей

МКБ 10: **E71.1**

Год утверждения (частота пересмотра): **2018** (пересмотр каждые 3 года)

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Союз педиатров России**

**Утверждены**

**Союзом педиатров России**

**Согласованы**

Научным советом Министерства  
Здравоохранения Российской Федерации

\_\_\_\_\_ 201\_ г.

## Оглавление

Ключевые слова.....	3
Список сокращений .....	4
Термины и определения .....	5
1. Краткая информация.....	5
1.1 Определение .....	5
1.2 Этиология и патогенез.....	5
1.3 Эпидемиология.....	6
1.4 Кодирование по МКБ-10 .....	6
1.5 Классификация .....	6
1.6 Примеры формулировки диагнозов .....	7
2. Диагностика .....	7
2.1 Жалобы и анамнез.....	7
2.2 Физикальное обследование .....	7
2.3 Лабораторная диагностика.....	8
2.4 Инструментальная диагностика.....	9
2.5 Иная диагностика (консультативная помощь) .....	10
2.6. Дифференциальная диагностика .....	11
3. Лечение .....	11
3.1 Консервативное лечение.....	12
3.2. Лечение детей в период метаболического криза.....	16
3.3. Хирургическое лечение .....	20
3.4 Иное лечение .....	21
4. Реабилитация .....	21
5. Профилактика и диспансерное наблюдение.....	22
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.....	24
Критерии качества оказания медицинской помощи детям с пропионовой ацидурией.....	25
Список литературы .....	26
Приложение А1. Состав рабочей группы .....	28
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	29
Приложение А3. Связанные документы .....	32
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента .....	33
Приложение В. Информация для пациента .....	34
Приложение Г. Расшифровка примечаний .....	36

## Ключевые слова

- L-изолейцин
- L-карнитин
- Биотин
- Валин
- Вторичная гипераммониемия
- Вторичный дефицит карнитина
- Глицин
- Гиперглицинемия
- Изолейцин
- Метионин
- Метаболический кетоацидоз
- Пропионилкарнитин
- Пропионил-КоА карбоксилаза
- Свободный карнитин
- Треонин

## Список сокращений

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

КЩС – кислотно-щелочное состояние

ММА – метилмалоновая ацидемия

МРТ – магнитно-резонансная томография

МС/МС - метод tandemной масс-спектрометрии

ПА – пропионовая ацидемия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

ЭЭГ – электроэнцефалография

## Термины и определения

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

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

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

**Пренатальная диагностика пропионовой ацидемии** – комплексная дородовая диагностика с целью выявления пропионовой ацидемии на стадии внутриутробного развития путем молекулярно-генетического исследования биоптата хориона и определения мутации соответствующего гена.

## 1. Краткая информация

### 1.1 Определение

Пропионовая ацидемия (ацидурия) – генетически гетерогенное наследственное заболевание из группы органических ацидемий, обусловленное дефицитом пропионил-КоА карбоксилазы, что ведет к блокированию обмена пропионатов на уровне перехода пропионил-КоА в метилмалонил-КоА и нарушению метаболизма ряда аминокислот (изолейцин, валин, треонин, метионин), жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и холестерина.

### 1.2 Этиология и патогенез

Тип наследования патологии - аутосомно-рецессивный. Выделяют два генетически гетерогенных, но клинически сходных варианта пропионовой

ацидемии (тип I и тип II), обусловленных дефицитом  $\alpha$ - или  $\beta$ -субъединиц пропионил-КоА карбоксилазы, которая участвует в метаболизме изолейцина, валина, треонина, метионина, жирных кислот с нечетным числом углеродных атомов и холестерина. Ген *PCCA*, кодирующий активность  $\alpha$ -субъединицы, локализован на длинном плече хромосомы 13 - 13q32, ген *PCCB*, кодирующий  $\beta$ -субъединицу - на длинном плече хромосомы 3 - 3q21-q22.

Тип наследования при всех генетических вариантах – аутосомно-рецессивный.

Патогенез заболевания сходен с патогенезом метилмалоновой ацидемии и связан с накоплением производных пропионовой кислоты вследствие блокирования обмена на уровне перехода пропионил-КоА в метилмалонил-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, гидроксипропионовой, метиллимонной кислот и др.) ведет к тяжелому метаболическому кетоацидозу, вторичной гипераммониемии, гиперглицинемии, гипогликемии. Повышенный уровень в крови и высокая почечная экскреция пропионилкарнитина обуславливают истощение запасов карнитина и его вторичный дефицит. Схема метаболических нарушений, наблюдающихся при пропионовой ацидемии, представлена в Приложении Г1.

### **1.3 Эпидемиология**

Заболевание встречается в различных популяциях. Частота среди новорожденных в странах Европы и США - 1:350000. В отдельных странах (напр., в Саудовской Аравии) частота достигает 1:2000. В Российской Федерации частота заболевания не определена.

### **1.4 Кодирование по МКБ-10**

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

### **1.5 Классификация**

Выделяют два генетически гетерогенных (клинически сходных) варианта пропионовой ацидемии - тип I (мутации гена *PCCA*) и тип II (мутации гена *PCCB* – встречаются чаще). Кроме того, заболевание имеет две клинические формы в зависимости от сроков манифестации и тяжести проявлений, что, по-видимому, связано со степенью метаболического дефекта – неонатальная и младенческая (или поздняя) формы.

### **1.6 Примеры диагнозов**

- Пропионовая ацидурия
- Пропионовая ацидемия
- Нарушения обмена аминокислот с разветвленной цепью (пропионовая ацидемия)

## **2. Диагностика**

*Диагностика пропионовой 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 (C3) и свободного карнитина (C0), почечной экскреции органических кислот - 3-гидроксипропионовой, метиллимонной, пропионил- и тиглилглицина.*

### **2.1 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 пропионовой ацидурии проявляются в виде остро возникающей энцефалопатии и приступов рвоты, возможно развитие судорог, прекоматозных состояний, представляющих собой угрозу жизни. Кризы обычно провоцируются разными неблагоприятными факторами, которые обуславливают усиление процессов клеточного катаболизма с образованием токсичных пропионовых производных.*

### **2.2 Физикальное обследование**

*Обращает на себя внимание своеобразное лицо больных: одутловатые щеки, увеличенная верхняя губа. Дети отстают в физическом и психомоторном развитии, часто болеют респираторными и желудочно-кишечными инфекционными заболеваниями (до 80% больных), у 1/2 пациентов наблюдаются судороги (тонико-клонические, абсансы, миоклонии). Частые проявления пропионовой 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 различном возрасте и не всегда обусловлена метаболической*

декомпенсацией. У больных старшего возраста превалирует умственная отсталость, микроцефалия, резистентная симптоматическая эпилепсия, спастический тетрапарез, экстрапирамидные нарушения. Возможно развитие внутримозговых кровоизлияний.

Ранними признаками метаболического криза являются вялость, сонливость или раздражительность, отказ от еды, рвота. Неврологические расстройства прогрессируют вплоть до ступора или комы, обуславливая высокую летальность. Тяжесть состояния, главным образом, определяется выраженным метаболическим кетоацидозом. Кроме того, часто отмечается гипераммониемия, гипогликемия, обезвоживание, иногда гипергликемия.

### **2.3 Лабораторная диагностика**

- Рекомендовано проведение тандемной масс-спектрометрии (МС/МС), для определения содержания пропионилкарнитина (C3), свободного карнитина (C0), глицина в крови; количественного определения 3-гидроксипропионовой, метиллимонной, 3-гидрокси-п-валериановой кислот в моче [1,7,8].

**(Сила рекомендаций А; достоверность доказательств II)**

**Комментарии:** обследованию на пропионовую 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) удовлетворительного 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, инсультоподобными состояниями, кардиомиопатией, нарушениями ритма сердца, острым панкреатитом.

В плазме крови (или в пятнах высушенной крови) выявляют концентрацию аминокислот и ацилкарнитинов: при пропионовой ацидурии наблюдается повышение концентрации пропионилкарнитина (C3), низкое содержание свободного карнитина (C0), повышение соотношения C3/C0 и C3/C2. Уровень изолейцина, валина,

*метионина и треонина в крови у больных может находиться в пределах нормы, что не позволяет на основании анализа аминокислот подтвердить или исключить заболевание. У многих пациентов повышен уровень глицина. Однако это не является специфичным и наблюдается при других наследственных нарушениях обмена веществ.*

*Методами ТМС, а также газовой хроматографии масс-спектрометрии в моче пациентов выявляют повышение концентрации 3-гидроксипропионовой, метиллимонной, 3-гидрокси-п-валериановой кислот. При этом не наблюдается повышенного уровня метилмалоновой кислоты.*

- Для подтверждения диагноза и медико-генетического консультирования рекомендовано проводить молекулярно-генетическое исследование с целью выявления мутаций в генах РССА, РССВ [1,7,8].

**(Сила рекомендаций А; достоверность доказательств II)**

- Рекомендовано провести оценку уровня рН крови, свободного карнитина, пропионилкарнитина в крови, экскреции 3-гидроксипропионовой, метиллимонной кислот и кетоновых тел при подозрении на развитие кетоацидотического криза [1,7,8].

**(Сила рекомендаций В; достоверность доказательств II)**

**Комментарии:** лабораторными предвестниками развития кетоацидотического криза служат тенденция к снижению рН крови, дефициту оснований, уменьшение содержания свободного карнитина, нарастание уровня пропионилкарнитина в крови, почечной

#### **2.4 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 T2-взвешенном изображении [1,5,10].

**(Сила рекомендации В; уровень убедительности доказательств II)**

- Рекомендовано проведение рентгенографии органов грудной клетки, электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек, офтальмоскопия проводятся по показаниям [1,5,10].

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

### **2.5 Иная диагностика**

- Консультативная помощь специалистов пациентам с подозрением на пропионовую ацидурию рекомендуется по показаниям.

- Рекомендуется консультация психоневролога [1, 5, 6, 8, 9, 10].

**(Сила рекомендаций С; достоверность доказательств II)**

**Комментарии:** *необходима всем детям с ПА для уточнения тяжести поражения ЦНС и определения тактики лечебно- реабилитационных мероприятий.*

- Рекомендуется консультация диетолога [1,5,6,8,10].

**(Сила рекомендаций В; достоверность доказательств II)**

**Комментарии:** *необходима всем детям с ПА для назначения патогенетической диетотерапии.*

- Рекомендуется консультация ортопеда [1,5,6,8,10].

**(Сила рекомендаций С; достоверность доказательств II)**

**Комментарии:** *показана при подозрении на наличие у ребенка скелетной патологии.*

- Рекомендуется консультация врача-генетика [1,5,6,8,10].

**(Сила рекомендаций С; достоверность доказательств II)**

**Комментарии:** *показана семьям, имеющим родственников с ПА*

- Рекомендуется консультация офтальмолога [1,5,6,8,10].

**(Сила рекомендаций С; достоверность доказательств II)**

**Комментарии:** *показана при подозрении у ребенка патологии органа зрения.*

- Рекомендуется консультация кардиолога [1,5,6,8,10].

**(Сила рекомендаций С; достоверность доказательств II)**

**Комментарии:** показана при подозрении у ребенка патологии сердечно-сосудистой системы

- Рекомендуется консультация гематолога [1,5,6,8,10].

**(Сила рекомендаций С; достоверность доказательств II)**

**Комментарии:** показана при изменении формулы крови

- Рекомендуется консультация аллерголога [1,5,6,8,10].

**(Сила рекомендаций С; достоверность доказательств II)**

**Комментарии:** показана при наличии у ребенка клинических признаков аллергических заболеваний.

- Рекомендуется консультация психолога и логопеда-дефектолога [1,6,8,11].

**(Сила рекомендаций С; достоверность доказательств II)**

**Комментарии:** показана для планирования индивидуальной реабилитационной программы психолого-педагогической поддержки больным детям и их семьям.

### **2.6. Дифференциальная диагностика**

Проводится с гипоксическими поражениями нервной системы, внутриутробными инфекциями, поствакцинальными осложнениями, сахарным диабетом (при выявлении гипергликемии), наследственными нарушениями обмена веществ, в частности с другими формами органических ацидурий и с дефектами цикла синтеза мочевины [1,5,6,8].

## **3. 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, специализированные продукты без патогенетически значимых аминокислот, препараты левокарнитина, биотина (в случаях, когда подтверждается чувствительность к биотину). Терапию дополняют назначением глицина, антибактериальных препаратов, других витаминов группы В (тиамин<sup>жс</sup> (Код АТХ: А11ДА),

пиридоксин<sup>жс</sup> (Код АТХ: А11НА) для в/м введения), по показаниям назначают антиконвульсанты, симптоматические средства.

### **3.1 Консервативное лечение**

#### *Диетотерапия*

- Рекомендовано проведение диетического лечения, которое начинают при подозрении на наследственное нарушение аминокислотного обмена сразу после взятия анализов, не дожидаясь их результатов [1,5,6,8,10].

**(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 месяцев - исключение высокобелковых продуктов (мясо, творог, рыба) из рациона [1,5,6,8,10].

**(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<sup>жс</sup> для усиления связывания токсичного пропионил-радикала;*
- *коррекция вторичной карнитиновой недостаточности;*
- *кофакторная терапия биотином;*
- *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 минимуму поступление в организм аминокислот метионина, треонина, валина, изолейцина. Для детей первого полугодия жизни ограничение распространяется на материнское молоко или детские молочные или соевые смеси, для детей второго полугодия жизни – запрет на введение в качестве прикорма высокобелковых продуктов (мяса, рыбы, творога, яиц, молочных продуктов, бобовых и т.д.), для пациентов старше одного года – строгие ограничения в использовании высокобелковых продуктов [1, 4, 10,11]

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

- Рекомендовано 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, изолейцин. В начале лечения и в период метаболических кризов в течение 24 – 72 часов (не более!) использовать только специализированную смесь аминокислот [1, 4, 10,11].

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

- С целью поддержания процессов анаболизма и предотвращения развития процессов катаболизма рекомендовано обеспечение достаточной энергетической ценности рациона в основном за счет углеводов [1,2,10].

**(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 нечетным числом атомов углерода. В качестве источника жира

предпочтительнее использовать растительные масла, содержащие полиненасыщенные жирные кислоты (рапсовое, льняное, оливковое, подсолнечное и др.) [1, 4, 10,11].

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

- Рекомендовано обеспечение пациента достаточным количеством жидкости [1, 4, 10,11].

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

- Рекомендовано дробное кормление без длительных ночных перерывов во избежание голодания, особенно у детей грудного и раннего возраста (перерыв между кормлениями, включая ночные, не более 3 часов) [1, 4, 10,11].

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

- В межприступный период рекомендовано осуществлять диетотерапию в соответствии с вышеописанными принципами [1, 4, 10,11].

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

**Комментарии:** *общий белок лечебного рациона рассчитывается исходя из возрастных потребностей ребенка (Приложение Г2), а также с учетом толерантности пациента к белку в зависимости от формы и тяжести течения заболевания [1,4]:*

- *квота белка натуральных продуктов назначается с учетом минимальной потребности в патогенетически значимых аминокислотах – метионине, треонине, валине, изолейцине (Приложение Г3);*
- *с целью компенсации дефицита белка используются специализированные продукты на основе аминокислот без метионина, треонина, валина, изолейцина (Приложение Г3).*

- Рекомендовано пользоваться одними справочными материалами по химическому составу продуктов, так как в разных справочниках данные могут отличаться [1, 4, 10,11].

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

**Комментарии:** в Приложение Г4 представлен суточный набор продуктов для детей дошкольного возраста с пропионовой ацидемией.

*Медикаментозное лечение.*

- Рекомендовано проведение пробного лечения биотином для выявления чувствительности к этому кофактору при установленном диагнозе пропионовой ацидемии [1, 4, 10,11].

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

**Комментарии:** в период пробного лечения в течение двух недель назначают курс биотина в дозе 1-2 мг/сут под контролем уровня пропионилкарнитина в крови и экскреции 3-гидроксипропионовой, метиллимонной кислот. Снижение этих показателей свидетельствует о чувствительности к биотину. В таком случае продолжают кофакторную терапию, доза биотина обычно составляет 5 мг/сут.

- Рекомендовано назначение больших доз L-форм карнитина (левокарнитина) с целью усиления связывания пропионового радикала и ликвидации карнитиновой недостаточности больным [1, 4, 10,11].

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

**Комментарии:** дети раннего возраста получают левокарнитин из расчета 100-150 мг/кг массы тела в сутки за 2-3 приема, дети более старшего возраста - 60-80 мг/кг/сут. Суточная доза не должна превышать 3 г. Терапия проводится практически непрерывно.

- Рекомендовано назначение антибактериальной терапии [1, 4, 10,11].

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

**Комментарии:** учитывая, что около 25% пропионатов образуются под влиянием жизнедеятельности кишечной микробиоты, дополнительным способом коррекции обмена является антибактериальная терапия с целью подавления активности патогенных и условно патогенных микроорганизмов. Назначают курсы ампициллина<sup>жс,вк</sup> в возрастной дозе в течение 8-10 дней или метронидазол<sup>жс,вк</sup> в дозе 10-15 мг/кг/сут в течение 10-14 дней; через 3-4 недели курс при необходимости повторяют.

- Рекомендовано применение глицина, который, подобно карнитину, обладает способностью конъюгировать производные органических кислот [1, 4, 10,11].

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

**Комментарии.** Суточная доза глицина составляет 300-600 мг/сут в течение длительного времени (4-6 мес.), также назначают изолейцин и валин при их низких концентрациях в крови (ниже 100-10 мкмоль/л).

- Рекомендовано по показаниям антиконвульсанты, ноотропы, витамины и витаминominеральные комплексы в возрастных дозировках [1, 4, 10,11].

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

**Комментарии.** У больных с симптоматической эпилепсией или изменениями на ЭЭГ ноотропные препараты назначают с осторожностью во избежание провокации эпилептических приступов.

### **3.2. Лечение детей в период метаболического криза**

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

Лечебные мероприятия направлены на прекращение образования и накопления токсичных органических соединений и выведение их из организма. Тактика лечения детей в период криза включает коррекцию диетотерапии, активацию связывания накапливающихся органических кислот путем усиления медикаментозной терапии, коррекцию метаболического ацидоза, гипераммониемии и водно-электролитных нарушений, дополнительное введение глюкозы для энергетической поддержки и уменьшения интенсивности процессов катаболизма.

Медикаментозная терапия в период метаболического криза направлена на активацию связывания накапливающихся органических кислот, предотвращение острой гипераммониемии, кетоацидоза, коррекцию гипогликемии (в редких случаях гипергликемии) [1,5,6].

- Рекомендована экстренная госпитализация и незамедлительное проведение интенсивной терапии при угрозе или в случае развития метаболического криза [1, 4, 10,11].

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

**Комментарии:** факторы, способные спровоцировать метаболический криз:

- прием пищевых белков и жиров в количестве, превышающем толерантность организма больного ребенка;
  - недоедание, низкая калорийность рациона;
  - интеркуррентные респираторные или желудочно-кишечные инфекционные заболевания;
  - вакцинация;
  - физическая или психоэмоциональная нагрузка;
  - хирургические вмешательства.
- Рекомендовано перевести ребенка на питание исключительно смесью аминокислот без изолейцина, метионина, треонина и валина, но не более чем на 24-72 часа [1, 4, 10,11].

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

**Комментарии:** при наличии срыгиваний, рвоты, отказа от еды – кормление через назогастральный зонд или гастростому. Соблюдать режим дробных и частых кормлений с промежутками между кормлениями 2-3 часа, возможно непрерывное капельное вскармливание через инфузомат или обеспечение ночной гипералиментации с использованием специальной помпы для постоянного введения питания, глюкозы, мальтодекстрина и других растворов

- Рекомендовано снизить потребление общего пищевого белка, но не ниже безопасного уровня при этом обеспечить высококалорийное питание (таблица 1) [1, 4, 10,11].

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

**Комментарии:** энергоценность пищи и вводимой жидкости повышают за счет использования 5-10% декстрозы<sup>жс</sup> (глюкозы), глюкозоплимерных растворов (мальтодекстрин) в дополнение к смеси на основе аминокислот; расчет производится исходя из калорийности 1 г углеводов = 4 ккал, 1 г мальтодекстрина приравнивается к 1 г углеводов. Возможно парентеральное введение углеводов (5-10% глюкозы), а также липидов до 1 г/кг/сутки;

- Рекомендовано через 24-72 часа от начала лечения постепенно вводить продукты, содержащие натуральный белок [1, 4, 5, 10,11].

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

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

- Для поддержания соответствующей энергетической ценности рациона рекомендовано продолжать использовать мальтодекстрин, а также низкобелковые продукты на основе крахмала.

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

- В период выхода из метаболического криза пища должна иметь щадящую кулинарную обработку. Рекомендовано последующее увеличение квоты натурального белка в рационе проводить по мере стабилизации метаболических нарушений, в соответствии с нутритивным статусом ребенка и его двигательной активностью.

**Таблица 1** - Безопасный уровень потребления белка и потребность в энергии у детей различного возраста с пропионовой ацидезией в период метаболического криза (B-D).\*

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

\*- адаптировано из Matthias R Baumgartner et al. 2014.

- Рекомендовано увеличения дозы левокарнитина и биотина (в случае доказанной чувствительности к терапии биотином) [1,4,5,6,10,11,12].

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

**Комментарии:** *левокарнитин назначают болюсно не менее 100 мг/кг массы тела и далее оставляют поддерживающую дозу 100 мг/кг/сутки. Для повышения эффективности предпочтительно внутривенное или внутримышечное введение препарата с целью поддержания содержания свободного карнитина в крови выше нормальных значений. Показатель свободного карнитина поддерживают на высоком уровне, превышающем границы, определенные для здоровых детей. Это обеспечивает детоксикационную функцию карнитина, улучшает связывание и выведение из организма токсичных пропионовых производных. При использовании высоких доз возможно развитие эффектов в виде тошноты и неприятного запаха. Указанные явления проходят после снижения дозы.*

- Рекомендована коррекция метаболического ацидоза путем проведения внутривенной инфузионной терапии [1,4,5,6,10,11,12].

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

**Комментарии:** *применяют растворы гидрокарбоната натрия, препаратов Калия хлорид+Натрия гидрокарбонат+Натрия хлорид (Код АТХ - В05ВВ01). Гидрокарбонат натрия<sup>жс</sup> (код АТХ – В05ХА) применяется в виде 8,4% и 4,2% раствора для удобства перерасчета на ммоль NaHCO. Его дозировка (ммоль) определяется по формуле: (-ВЕ) x масса тела (кг) x 0,3.*

*Больным рекомендуется щелочное питье – раствор соды из расчета ½-1 чайная ложка на 200 мл воды, щелочные минеральные воды. Регулярно (каждые 6-12 часов в зависимости от тяжести состояния) контролируют показатели кислотно-основного состояния крови.*

- Для устранения гипогидратации рекомендовано внутривенное введение физиологического раствора (Натрия хлорид 0,9%)<sup>жс</sup> (код АТХ – В05ХА), используя следующий расчет в зависимости от массы ребенка: 100 мл/кг/сут (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).

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

- С целью устранения энергетического дефицита и снижения уровня аммиака в крови рекомендовано внутривенное введение 10-20% раствора декстрозы<sup>ж</sup> (код АТХ – В05ХА) из расчета 20 мл/кг с инсулином<sup>ж,вк</sup> (1 Ед/8 г глюкозы).

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

- Рекомендовано использовать метод форсированного диуреза с дополнительным введением жидкости и назначением фуросемида<sup>ж</sup> (код АТХ – С03СА) в дозе 1-3 мг/кг 1-2 раза в сутки (с интервалом не менее 6-8 часов) [1,4,5,6,10,11,12].

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

**Комментарии:** метод используется в случае тяжелой интоксикации для лучшей элиминации накапливающихся пропониатов.

- Рекомендовано контролировать содержания лактата, аммиака и глюкозы в крови, кислотно-основного состояния крови, не позднее 2-х часов от начала проведения инфузионной терапии [1,4,5,6,10,11,12].

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

**Комментарии:** допустимо поддерживать уровень глюкозы выше 3,3 ммоль/л у новорожденных и 5,5 ммоль/л – у старших детей, уровень аммиака не выше 200 мкмоль/л.

- Рекомендована дополнительная медикаментозная коррекция при уровне аммиака в крови выше 200 мкмоль/л [1,4,5,6,10,11,12].

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

**Комментарии.** При уровне аммиака в крови выше 200 мкмоль/л для стимуляции синтеза мочевины показано введение аргинина (250-300 мг/кг) или цитруллина (350 мг/кг). Назначают фолиевую кислоту<sup>жс,вк</sup> 0,1 мг/кг/сут, пиридоксин<sup>жс,вк</sup> (код АТХ – А11НА) 5 мг/сут. Осуществляют обязательный контроль уровня натрия и калия в крови не реже 1 раза в 2 часа.

### **3.3. Хирургическое лечение**

- Рекомендовано рассмотреть возможность трансплантации печени при низкой эффективности длительно проводимого консервативного лечения [1, 3, 4, 10,11].

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

- Рекомендовано во время подготовки к хирургическим вмешательствам, проведения анестезиологических пособий и в других случаях, когда требуется удлинить период голодания используется внутривенное введение растворов глюкозы и электролитов [1,4,5,6,10,11,12].

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

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

### **3.4 Иное лечение**

- Рекомендовано рассмотреть вопрос о необходимости проведения перитонеального диализа или гемодиализа при отсутствии быстрой положительной реакции на интенсивную терапию, сохраняющемся кетоацидозе и гипераммониемии [1, 3, 4, 10,11].

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

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

## **4. Реабилитация**

- Пациентам с пропионовой ацидезией рекомендовано проведение реабилитационных мероприятий, направленных на поддержание функции ЦНС.
- Рекомендовано проведение психологической поддержки и обучения родителей правилам организации помощи и диетотерапии в межприступный период и в период угрозы метаболического криза [1, 4, 10,11].

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

- Рекомендована психолого-педагогическая поддержка больных с ПА и их семей [1, 4, 5, 10,11,12].

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

## 5. Профилактика и диспансерное наблюдение

### 5.1 Профилактика

Профилактические меры включают медико-генетическое консультирование семей и пренатальную диагностику, которая проводится с помощью молекулярно-генетического исследования биоптата хориона с выявлением мутации соответствующего гена.

Профилактические меры по развитию метаболических кризов включают информирование родителей (или законных представителей) больного ПА о характере заболевания, провоцирующих факторах и предвестниках криза, возможных его последствиях.

Неонатальный скрининг в Российской Федерации не проводится.

### 5. Мониторинг пациентов с ПА

- В процессе комплексного лечения рекомендовано осуществлять контроль показателей клинического анализа крови, уровня гемоглобина, общего белка, альбумина, глюкозы, сывороточного железа, электролитов, лактата, аминокислот, свободного карнитина и пропионилкарнитина. Контролируют параметры кислотно-основного состояния крови. Проводят определение почечной экскреции 3-гидроксипропионовой, метиллимонной кислот. Кратность проведения анализов зависит от состояния ребенка, но в период инфекционных заболеваний, метаболического криза определение аминокислот и карнитинов осуществляют не реже 1 раза в 7-10 дней, КЩС - ежедневно до стабилизации показателей.
- Рекомендовано для оценки эффективности длительного лечения использовать референсные показатели содержания патогенетически значимых аминокислот в крови и патологических метаболитов в моче [1,4,5,6,10,11,12].

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

**Комментарии:** уровни метионина, треонина, валина, изолейцина в крови в результате лечения должны быть приближены к референсным возрастным значениям (таблица 2). Особенно важно обеспечивать нормальный сывороточный уровень аминокислот с разветвленной углеродной цепью. Так, недостаточное потребление белка и дефицит изолейцина являются причиной развития тяжелого акродерматита и служат основанием для дополнительного введения в рацион

*питания L-изолейцина в дозе 50-100 мг/сут в зависимости от степени дефицита.*

*Содержание глицина в крови может быть умеренно повышенным.*

**Таблица 2** - Референсные значения изолейцина, метионина, треонина и валина в плазме крови детей

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

- Рекомендовано осуществлять контроль нутритивного статуса с коррекцией питания в зависимости от состояния ребенка и его толерантности к белку [1,4,5,6,10,11,12].

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

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

- Общими проблемами для больных с ПА и ММА являются рвоты и запоры, о которых всегда следует помнить вовремя их предотвращать и корректировать (D).

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

*Дети с пропионовой ацидезией часто 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 в среднем составляет 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, а также кардиолога, гастроэнтеролога, окулиста в связи с высоким риском развития кардиомиопатии, нарушений ритма сердца, острого панкреатита, атрофии зрительных нервов. Необходим контроль ЭЭГ, ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, УЗИ внутренних органов (1-2 раза в год по показаниям).*

*Ежемесячно необходимо проводить исследования КЩС крови, коррекцию лечебного питания и симптоматической терапии, 1 раз в 6-12 месяцев рекомендуется контролировать содержание патологических метаболитов в сыворотке крови или моче методом тандемной масс-спектрометрии.*

*В ряде случаев (при плохо корректируемых метаболических нарушениях, частых кетоацидотических кризах) возникает необходимость решать вопрос о трансплантации печени.*

*Ежегодно дети должны проходить углубленную диспансеризацию в условиях дневного стационара (длительность госпитализации не менее 10 суток), где также осуществляются необходимые реабилитационные мероприятия (Приложении Г5).*

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

## **6. 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 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 качества оказания медицинской помощи детям с пропионовой ацидурией**

**Таблица 1** - Организационно-технические условия оказания медицинской помощи.

<b>Вид медицинской помощи</b>	специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь
<b>Возрастная группа</b>	дети
<b>Условия оказания медицинской помощи</b>	стационарно, в дневном стационаре
<b>Форма оказания медицинской помощи</b>	плановая

**Таблица 2** - Критерии качества оценки медицинской помощи

<b>№</b>	<b>Критерии качества</b>	<b>Сила рекомендаций</b>	<b>Уровень убедительности рекомендаций</b>
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 раз в год	А	I
2	Назначена диетотерапия при установленном диагнозе ПА, далее контроль не реже 1 раза в год	С	II
3	Назначено лечение левокарнитином при наличии медицинских показаний и отсутствии противопоказаний	С	II
4	Проведено пробное лечение биотином для определения чувствительности к данному виду терапии	С	II
5	Назначено лечение биотином при биотин чувствительной форме ПА	С	II
6	Выполнены мероприятия по коррекции диетотерапии и проведению интенсивной терапии при метаболическом кризе	С	II

## Список литературы

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Бушуева Т.В., Маслова О.И., Кузенкова Л.М., Журкова Н.В., Звонкова Н.Г. и др. Диетотерапия при наследственных болезнях аминокислотного обмена Методическое письмо. Москва. 2013. 97 с.
2. МР 2.3.1.2432-08 "Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации" (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.).
3. Arbeiter AK, Kranz B, Wingen AM, Bonzel KE, Dohna-Schwake C, Hanssler L, Neudorf U, Hoyer PF, Buscher R: Continuous venovenous haemodialysis (CVVHD) and continuous peritoneal dialysis (CPD) in the acute management of 21 children with inborn errors of metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 2010, 25:1257–1265.
4. Carrillo-Carrasco N, Venditti C: Propionic Acidemia. University of Washington: Seattle; 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92946/>.
5. Chapman KA, Gropman A, MacLeod E, Stagni K, Summar ML, Ueda K, Ah Mew N, Franks J, Island E, Matern D, Pena L, Smith B, Sutton RV, Urv T, Venditti C, Chakrapani A: Acute management of propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2012, 105:16–25.
6. Dweikat IM, Naser EN, Abu Libdeh AI OJN, Abu Gharbieh NN, Maraga NF, Abu Libdeh BY: Propionic acidemia mimicking diabetic ketoacidosis. *Brain Dev* 2011, 33:428–431.
7. Grünert SC, Müllerleile S, de Silva L, Barth M, Walter M, Walter K, Meissner T, Lindner M, Ensenaer R, Santer R, Bodamer OA, Baumgartner MR, Brunner-Krainz M, Karall D, Haase C, Knerr I, Marquardt T, Hennermann JB, Steinfeld R, Beblo S, Koch HG, Konstantopoulou V, Scholl-Bürgi S, van Teeffelen-Heithoff A, Suormala T, Sperl W, Kraus JP, Superti-Furga A, Schwab KO, Sass JO: Propionic acidemia: neonatal versus selective metabolic screening. *J Inherit Metab Dis* 2012, 35:41–49.
8. Grünert SC, Müllerleile S, De Silva L, Barth M, Walter M, Walter K, Meissner T, Lindner M, Ensenaer R, Santer R, Bodamer OA, Baumgartner MR, Brunner-Krainz M, Karall D, Haase C, Knerr I, Marquardt T, Hennermann JB, Steinfeld R, Beblo S, Koch HG, Konstantopoulou V, Scholl-Bürgi S, van Teeffelen-Heithoff A, Suormala T, Sperl W, Kraus JP, Superti-Furga A, Schwab KO, Sass JO: Propionic acidemia: clinical course and outcome in 55 pediatric and adolescent patients. *Orphanet J Rare Dis* 2013, 8:6.

9. Haberlandt E, Canestrini C, Brunner-Krainz M, Moslinger D, Mussner K, Plecko B, Scholl-Burgi S, Sperl W, Rostasy K, Karall D: Epilepsy in patients with propionic acidemia. *Neuropediatrics* 2009, 40:120–125.
10. Matthias R Baumgartner, Friederike Hörster, Carlo Dionisi-Vici, Goknur Haliloglu, Daniela Karall et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia Baumgartner et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, 9:130. <http://www.ojrd.com/content/9/1/130>.
11. Picca S, Bartuli A, Dionisi-Vici C: Medical management and dialysis therapy for the infant with an inborn error of metabolism. *Semin Nephrol* 2008, 28:477–480. Chapman KA, Summar ML: Propionic acidemia consensus conference summary. *Mol Genet Metab* 2012, 105:3–4.
12. Sass JO, Hofmann M, Skladal D, Mayatepek E, Schwahn B, Sperl W: Propionic acidemia revisited: a workshop report. *Clin Pediatr (Phila)* 2004, 43:837–843.

## **Приложение А1. Состав рабочей группы**

1. **Баранов А.А.** – академик РАН, профессор, д.м.н., почетный Председатель Исполкома Союза педиатров России.
2. **Боровик Т.Э.** – д.м.н., проф., член Исполкома Союза педиатров России.
3. **Бушуева Т.В.** – д.м.н., член Союза педиатров России.
4. **Глоба О.В.** - к.м.н., член Союза педиатров России.
5. **Журкова Н.В.** – к.м.н., член Союза педиатров России.
6. **Захарова Е.Ю.** – д.м.н., проф.
7. **Звонкова Н.Г.** - к.м.н., член Союза педиатров России.
8. **Кузенкова Л.М.** - д.м.н., проф., член Исполкома Союза педиатров России.
9. **Куцев С.И.** – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф.
10. **Михайлова С.В.** – д.м.н.
11. **Намазова-Баранова Л.С.** - акад. РАН, проф., д.м.н., Председатель Исполкома Союза педиатров России.
12. **Николаева Е.А.** - д.м.н., проф.
13. **Новиков П.В.** - д.м.н., проф.
14. **Пушков А.А.** - к.б.н., член Союза педиатров России.
15. **Савостьянов К.В.** - к.б.н., член Союза педиатров России.

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

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

### Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- педиатры (код специальности 31.05.02),
- врачи общей семейной практики (семейная медицина) (код специальности 31.08.54);
- генетики (код специальности 31.08.30),
- диетологи (код специальности 31.08.34),
- неврологи (код специальности 31.08.42),
- медицинские психологи (код специальности 19.00.04),
- дефектологи (код специальности 44.03.03),
- студенты медицинских ВУЗов, интерны, ординаторы.

Таблица П1 – Уровни убедительности доказательств

Уровень убедительности доказательств	Источник доказательств
<b>I (1)</b>	Проспективные рандомизированные контролируемые исследования Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого количества пациентов и получением большого количества данных Крупные мета-анализы Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование Репрезентативная выборка пациентов
<b>II (2)</b>	Проспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данных Несколько исследований с небольшим количеством пациентов Хорошо организованное проспективное исследование когорты Мета-анализы ограничены, но проведены на хорошем уровне Результаты не презентативны в отношении целевой популяции Хорошо организованные исследования «случай-контроль»
<b>III (3)</b>	Нерандомизированные контролируемые исследования Исследования с недостаточным контролем Рандомизированные клинические исследования с как минимум 1 значительной или как минимум 3 незначительными методологическими ошибками Ретроспективные или наблюдательные исследования Серия клинических наблюдений

	Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию
<b>IV (4)</b>	Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные

**Таблица П2** –Сила рекомендаций

<b>Сила рекомендаций</b>	<b>Описание</b>	<b>Расшифровка</b>
<b>A</b>	Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация I уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия первой линии; либо в сочетании со стандартной методикой/терапией
<b>B</b>	Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия второй линии; либо при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуются мониторинг побочных явлений
<b>C</b>	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) <i>или</i> 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
<b>D</b>	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	Не рекомендовано

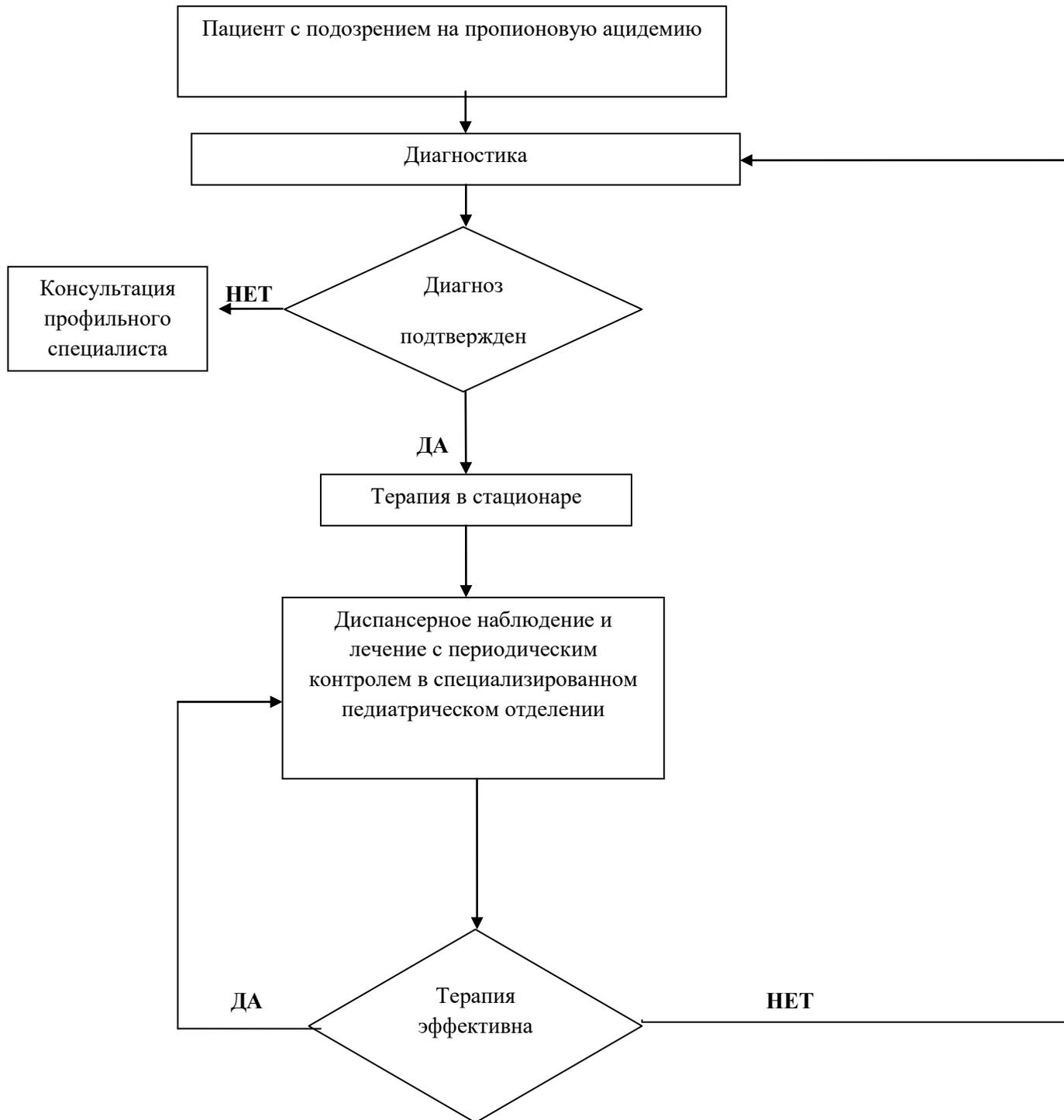
	превосходство риска над пользой	
--	---------------------------------	--

Актуализация данных клинических рекомендаций будет проводиться не реже, чем один раз в три года. Принятие решения об обновлении будет принято на основании предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями с учётом результатов комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результатов клинической апробации.

### **Приложение А3. Связанные документы**

1. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 185 от 22.03.2006 года «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания»,
2. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями" от 15 ноября 2012 г. N 917н
4. Постановление Правительства Российской Федерации от 9 апреля 2015 года №333 "Об утверждении Правил формирования перечня специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов"

## Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента



## Приложение В. Информация для пациента

Пропионовая ацидурия (ацидемия) – наследственное нарушение обмена аминокислот: метионина, треонина, валина, изолейцина.

Дети с подозрением на ПА требуют тщательного обследования и наблюдения. Семьи, в которых есть больные с установленным диагнозом ПА, 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 инфекции, стрессовые ситуации, травмы и, хирургические вмешательства, эмоциональные и физически нагрузки.

Предвестниками криза является снижение эмоционального тонуса, вялость, сонливость, далее ребенок отказывается от еды, может быть рвота, возможен подъем температуры, особенно при дебюте инфекционного заболевания.

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

### *Терапия на дому*

При наличии фебрильной лихорадки ниже 38,5<sup>0</sup>С и отсутствии таких симптомов как, рвота, отказ от еды и различных неврологических нарушений показано продолжение основной метаболической терапии и максимальное ограничение поступления натурального белка с пищей на срок до 12 часов, госпитализация больного.

При наличии температуры выше 38,5<sup>0</sup>С дают жаропонижающие средства, в том числе, ибупрофен, в дозе 10-15 мг/кг/сутки, максимальное назначение препарата до 3-4 раз в сутки и не более чем 30 мг/кг/сутки, обеспечивают достаточное поступление жидкости, при этом используют раствор глюкозы и мальтодекстрин (при их отсутствии - сладкий компот, кисель) в объемах, указанных в таблице 12.

При стабильном состоянии пациента на протяжении всего наблюдаемого периода продолжают плановую метаболическую терапию и постепенно вводят натуральный белок до разрешенной нормы в течение 24-48 часов.

С появлением первых признаков метаболического криза, не дожидаясь прихода врача, следует увеличить дозу перорального (через рот) L- карнитина до 200 мг/мг/сутки.

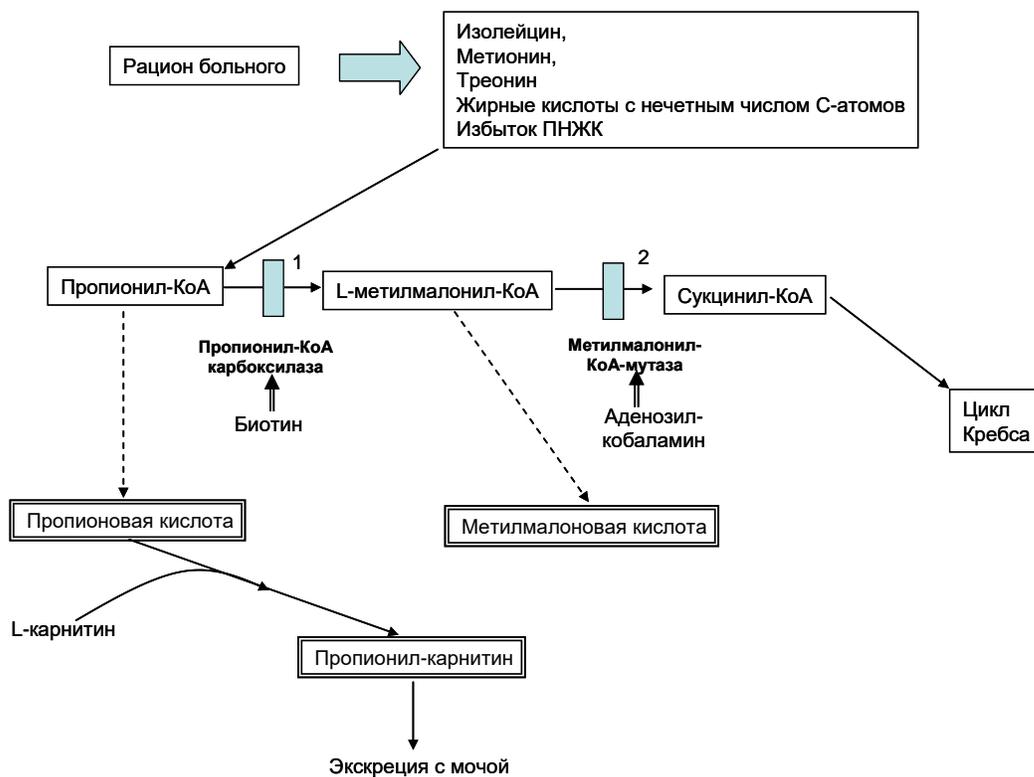
Таблица 12. Основные принципы терапии на дому

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

**Родители больного ПА, а в дальнейшем и сам пациент должны быть обучены правилам организации терапии в межприступный период и в период угрозы метаболического криза.**

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

## Приложение Г1. Схема метаболических процессов при пропионовой ацидемии



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

## Приложение Г2. Нормы физиологической потребности в основных пищевых веществах и энергии для здоровых детей

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

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

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

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

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

**Приложение Г3. Потребность в метионине, треонине, валине, изолейцине у пациентов метилмалоновой ацидезией в зависимости от возраста**

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

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

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

Наименование продукта	Белок (экв.) г	Жир, г	Углеводы, г	Энергетическая ценность, ккал	Возраст применения
ХМТVI Anamix infant	13,1	23	49,8	469	от 0 до 1 года
ХМТVI Махамайд	25	<0,5	51	309	старше 1 года
ХМТVI Махамум	39	<0,5	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

\*-продукты зарегистрированы на территории государств Таможенного Союза.

**Приложение Г4. Примерный суточный набор продуктов, его химический состав и энергетическая ценность для детей дошкольного возраста с пропионовой ацидемией**

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

**Приложение Г5. Метаболический контроль, мониторинг диетического лечения, нутритивного статуса и возможных отдаленных осложнений заболевания\***

Исследование	Частота
Аммиак, газы крови, лактат	В каждый визит
Аминокислоты плазмы крови (после 3-4ч 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 месяцев
Состояние костной ткани (кальций, фосфор, ЩФ, магний, паратгормон, 25-ОН витамин D в плазме крови)	1 раз в год, при поражении почек чаще
Цинк, селен, ферритин, фолиевая кислота, вит В <sub>12</sub>	1 раз в год
Осмотр невропатолога	Каждый визит
Определение гломерулярной и тубулярной функции почек (креатинин, мочевины, электролиты, цистатин С, мочевины, электролиты и белок мочи)	1 раз в 6-12 месяцев, начиная с 6 лет, или раньше при наличии признаков поражения почек
Панкреатическая амилаза, липаза	1 раз в 6 мес
Кардиологическое обследование (ЭКГ, ЭХО-КГ)	В момент диагностики заболевания, далее 1 раз в год после 6 лет
Когнитивные функции (IQ)	Для определенного возраста
Офтальмологическое обследование	1 раз в год после 6 лет
ЭЭГ, МРТ, сурдологические тесты	По показаниям
Стоматологическая помощь	Не реже 1 раза в год

\*- адаптировано из Matthias R Baumgartner et al. 2014.

## **Приложение Г6. Расшифровка примечаний**

...ж – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

...вк – 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 N 2724-р)