

Клинические рекомендации

Изовалериановая ацидемия

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

Возрастная группа: дети/взрослые

Год утверждения: **202_**

Разработчик клинической рекомендации:

- Союз педиатров России
- Ассоциация медицинских генетиков

Оглавление

Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.....	7
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	8
2.1 Жалобы и анамнез	8
2.2 Физикальное обследование	8
2.3 Лабораторные диагностические исследования	9
2.4 Инструментальные диагностические исследования.....	12
2.5 Иные диагностические исследования	13
2.6. Дифференциальная диагностика	14
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	14
3.1 Подраздел 1 (например, «Консервативное лечение»)	14
3.2 Лечение детей в период метаболического криза	18
3.3 Иное лечение	24
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	24
Пациентам с изовалериановой ацидемией рекомендовано проведение реабилитационных мероприятий, направленных на поддержание функции ЦНС.	24
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	25
6. Организация оказания медицинской помощи	29
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	30

Критерии оценки качества медицинской помощи	30
Список литературы.....	31
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	37
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	40
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	42
Приложение А3.1 Документы и ресурсы, использованные при подготовке клинических рекомендаций	42
Приложение А3.2 Примеры диагнозов	43
Приложение А3.3 Схема метаболических процессов при изовалериановой ацидемии ...	43
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	50
Приложение В. Информация для пациента	51
Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	53

Список сокращений

ИВА – изовалериановая ацидемия

ИМТ – индекс массы тела

КЩС – кислотно-щелочное состояние

ТМС – тандемная масс-спектрометрия

ТНАМ - трисамин

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ - эхокардиография

Термины и определения

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

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».

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

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Изовалериановая ацидемия (ацидурия) ИВА – наследственное метаболическое заболевание из группы органических ацидемий, обусловленное мутацией гена IVD, кодирующего фермент изовалерил-КоА дегидрогеназу, что приводит к недостаточности или отсутствию его активности и нарушению распада лейцина [1].

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

Изовалериановая ацидемия – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена митохондриального фермента изовалерил-КоА-дегидрогеназы IVD, приводящее к его недостаточности в печени, почках, скелетных мышцах, фибробластах. Локализация гена IVD - 15q14-q15 [2, 3, 4]. Описано более 70 мутаций гена IVD, ведущих к развитию заболевания [3, 5, 6].

Недостаточность фермента ведет к нарушению синтеза 3-метилкротонил-КоА из изовалерил-КоА (продукты катаболизма лейцина), накоплению в тканях и биологических жидкостях органических кислот производных изовалерил-КоА (изовалериановой, 3-гидроксиизовалериановой, 4-гидроксиизовалериановой кислот, изовалерилкарнитина (C5), изовалерилглицин и др.), что оказывает токсическое действие, главным образом, на ЦНС, печень, костный мозг, обуславливает развитие тяжелого метаболического кетоацидоза, вторичной гипераммониемии, гиперглицинемии, гипер-/гипогликемии. Следствием высокой почечной экскреции изовалерилкарнитина служит вторичная недостаточность карнитина (схема метаболических процессов при изовалериановой ацидемии представлена в приложении А3.3) [4].

В последние годы в ряде стран, с внедрением ИВА в перечень неонатального скрининга с проведением тандемной масс-спектрометрии (ТМС), появилась возможность диагностики бессимптомной формы ИВА. Описана наиболее часто встречаемая миссенс-мутация, 932C>T (p.A282V), характерная для бессимптомной формы. При данной мутации частично сохраняется активность фермента. Однако ее влияние на клинический исход и необходимость в терапии до сих пор дискуссионны [4, 5, 7].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Заболевание встречается в различных популяциях. Частота среди новорожденных в странах Европы и США по разным данным составляет 1:60 000 - 1:150 000. [8]. 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

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

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Выделяют три клинические формы заболевания: острую неонатальную форму, встречается у 60-70% пациентов, хроническую интермиттирующую и бессимптомную [4, 7, 9].

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

Клиническая картина ИВА варьирует по тяжести заболевания от асимптоматической формы до жизнеугрожающего состояния с острыми атаками метаболического криза в зависимости от характера мутаций в гене и предрасполагающих факторов. [7].

ИВА может проявиться в неонатальном периоде в первые две недели жизни или в позднем младенчестве, чаще до года. Для неонатальной формы характерны быстрое фульминантное течение, сопровождающееся симптомами угнетения центральной нервной системы, рвотой, летаргией, быстрым развитием судорог, комой на фоне кетоацидоза [4, 10]. При хронической форме превалируют симптомы отставания в психомоторном развитии, судороги, отставание в физическом развитии, нарушение функции почек, желудочно-кишечного тракта (панкреатит) [11,12,13], панцитопения/нейтропения/тромбоцитопения [4].

Ранними признаками метаболического криза служат вялость, сонливость или раздражительность, отказ от еды, рвота, нарушение походки. Появляются дыхательные нарушения, тахикардия. Неврологические расстройства прогрессируют вплоть до ступора или комы, обуславливая высокую летальность. Тяжесть состояния, главным образом,

определяется выраженным метаболическим кетоацидозом. Часто отмечается гипогликемия (около 50% детей), гипераммониемия, обезвоживание.

Кризисы обычно провоцируются неблагоприятными факторами, которые обуславливают усиление процессов клеточного катаболизма с образованием токсичных производных лейцина:

- прием белка и лейцина в количестве, превышающем толерантность организма пациента;
- недоедание, низкая калорийность рациона;
- интеркуррентные респираторные или желудочно-кишечные инфекционные заболевания;
- физическая или психоэмоциональная нагрузка. [5].

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

Диагностика ИвА основана на анализе родословной, оценке данных анамнеза, клинических проявлений, подтверждается биохимическими методами (тандемная масс-спектрометрия, аминокислотный анализ, газовая хроматография-масс-спектрометрия) и молекулярно-генетическим исследованием гена IVD.

Неонатальная и ранняя форма ИвА диагностируется на первом году жизни ребенка путем селективного скрининга, который проводится у младенцев из группы риска и при появлении клинических симптомов[14].

2.1 Жалобы и анамнез

Анамнез и жалобы описаны в разделе «1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)».

В анамнезе возможны указания на родственный брак, наличие сибсов с аналогичными клиническими признаками заболевания.

2.2 Физикальное обследование

Данные физикального обследования описаны в разделе «1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)».

При физикальном обследовании в период острого течения болезни у пациента можно заметить характерный запах пота и/или ушной серы «запах грязных носков» или

«сыра», связанный с накоплением изовалериановой кислоты в биологических жидкостях организма [4].

В отличие от других органических ацидемий при ИвА моча не обладает характерным запахом, так как неконъюгированная изовалериановая кислота не экскретируется в мочу в большом количестве.

Следует оценить физическое развитие и нутритивный статус. Отставание в физическом развитии - один из клинических признаков течения ИвА [5]. Положительная динамика параметров нутритивного статуса является важным критерием эффективности комплексной терапии пациентов [9].

Следует оценить психомоторное развитие, неврологический статус пациента (походка, координация движений, функции черепных нервов и др.), особенно важно при хронической интермиттирующей форме ИвА.

При несвоевременной постановке диагноза и отсроченном лечении повышается риск нейропсихических расстройств [15, 16].

2.3 Лабораторные диагностические исследования.

- Пациентам из группы риска и при появлении клинических симптомов рекомендуется проведение тандемной масс-спектрометрии, для определения содержания в плазме крови или высушенном пятне крови изовалерилкарнитина и глицина (Комплексное определение концентрации аминокислот и ацилкарнитинов в крови методом тандемной масс-спектрометрии, Комплексное определение концентрации аминокислот и органических кислот в моче методом высокой эффективной жидкостной хроматографии, Определение почечной экскреции органических кислот (изовалериановая, 3-гидроксиизовалериановая кислота, 4-гидроксиизовалериановая кислота, изовалерилглицин) с целью подтверждения диагноза ИвА [7, 17, 18, 19].

(УУР - А; УДД - 2)

Комментарии: *ИвА входит в перечень заболеваний, подлежащих селективному скринингу методом ТМС. показаниям (Приложение А3.4) [14]. Заподозрить ИвА и рассмотреть вопрос о проведении ТМС следует в следующих случаях:*

- *пациенты 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;

- *пациенты любого возраста с повторными приступами рвоты, вялости, сонливости, гипотонии, кетоацидоза;*
- *пациенты, отстающие в психомоторном развитии, с эпилепсией, нарушением мышечного тонуса, кровоизлияниями в мозг, тубулярной дисфункцией, острым панкреатитом.*

При ИвА наблюдается повышение в крови концентрации изовалерилкарнитина (C5), который обычно превышает 2 мкмоль/л (норма до 0,4-0,6 в зависимости от возраста), часто повышены соотношение C5/C2 и уровень глицина [20].

В моче пациентов выявляют повышение концентрации изовалериановой кислоты, 3-гидроксиизовалериановой кислоты и изовалерилглицина. Кроме того, в моче могут присутствовать 3-гидроксимасляная, 3-гидроксиизомасляная, 2-метил-3-гидроксимасляная кислоты, отражающие состояние кетоза.

Необходимо с осторожностью относиться к интерпретации данных показателей. В ряде случаев пивалоил-карнитин, производное антибиотиков и косметических средств (эмоленгов), содержащих пивалиновую кислоту, может быть ошибочно принят за изовалерилкарнитин при проведении ТМС образца крови [5, 21, 22].

Также повышения концентрации органических кислот в моче (изовалериановой, 3-гидроксиизовалериановой кислот и изовалерилглицина и др.) можно определять методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии [3, 5, 23].

- Пациентам с выявленными изменениями по данным тандемной масс-спектрометрии, характерными для ИвА, для подтверждения диагноза и медико-генетического консультирования рекомендуется проводить молекулярно-генетическое исследование с целью выявления мутаций в гене IVD (Комплекс исследований для диагностики органических ацидурий). [4, 7, 20, 24, 25]

(УУР - А; УДД - 2)

Комментарии: *с помощью стандартных молекулярно-генетических методов проводят исследование гена IVD, ответственного за развитие ИвА.*

Проведение ДНК-диагностики показано для пренатальной или преимплантационной диагностики по показаниям [26].

- Рекомендовано всем пациентам с подозрением на ИвА, с подтвержденным диагнозом при признаках метаболического криза и далее – в динамике терапии криза

провести исследование кислотно-основного состояния для оценки уровня рН (Исследование уровня водородных ионов (рН) крови, Исследование уровня буферных веществ в крови) электролитов крови (натрий, калий, хлор) для диагностики и контроля метаболического ацидоза, оценить содержание аммиака в крови, Исследование уровня молочной кислоты в крови (лактата), глюкозы в крови, Обнаружение кетоновых тел в моче и в крови с целью своевременной коррекции терапии. [26, 28, 29, 30]

(УУР - В; УДД - 2)

Комментарии: *характерной особенностью органических ацидезий, в том числе и ИВА, является метаболический ацидоз с увеличенным анионным интервалом (≥ 16), гипераммониемия, гиперкетонемия и кетонурия, повышение лактата в плазме крови.*

- Пациентам с подозрением на ИВА и далее - по показаниям рекомендовано проведение общего (клинического) анализа крови развернутого с целью комплексной диагностики панцитопении/нейтропении/тромбоцитопении [4, 26, 29].

(УУР - С; УДД - 5)

Комментарий: *исследование проводится в процессе динамического наблюдения, частота определяется индивидуально.*

- Пациентам с диагнозом ИВА для оценки нутритивного статуса и коррекции нутритивной поддержки рекомендовано Исследование уровня общего белка в крови, Исследование уровня альбумина в крови, Комплекс исследований для диагностики железодефицитной анемии (железо сыворотки крови, ферритин, железосвязывающей способности сыворотки), исследование уровня, Определение уровня витамина В12 (цианокобаламин) в крови, Исследование концентрации 25 (ОН) D в крови (холекальциферола), витамин А (ретинол) и витамин Е (токоферол), незаменимые жирные кислоты (Комплексное определение концентрации жирных кислот в крови, Комплексное определение концентрации ненасыщенных жирных кислот семейства Омега-6 в крови методом тандемной масс-спектрометрии, Комплексное определение концентрации органических кислот в крови методом тандемной масс-спектрометрии, Комплексное определение концентрации ненасыщенных жирных кислот семейства Омега-3 в крови методом тандемной масс-спектрометрии) [4, 31, 32].

(УУР – С; УДД – 5)

Комментарии: *частота исследований в динамике зависит от возраста: чаще у детей до 1 года (ежемесячно) и детей раннего и дошкольного возраста.*

В ряде случаев, по показаниям могут проводиться исследования уровня цинка в крови, селена в крови.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Пациентам с неврологическими клиническими проявлениями и с метаболическим кризом рекомендовано проведение компьютерной томографии головного мозга и/или магнитно-резонансной томографии головного мозга топометрической для выявления кортикальной атрофии, расширения желудочков мозга, задержки миелинизации, повышения интенсивности сигнала в области базальных ганглиев в T2-взвешенном изображении [33, 34, 35].

(УУР - В; УДД - 2)

Комментарий: *при прогрессирующей неврологической симптоматике следует рассмотреть вопрос о проведении компьютерной томографии головного мозга с внутривенным контрастированием и/или магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастированием топометрической*

- По показаниям пациентам может быть рекомендована регистрация электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ) с целью исключения/подтверждения патологии сердечно-сосудистой системы [36].

(УУР - С; УДД - 2)

Комментарий: *при метаболических нарушениях со стороны сердечно-сосудистой системы могут наблюдаться кардиомиопатия, нарушения сердечного ритма.*

- По показаниям пациентам может быть рекомендовано Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) с целью исключения/подтверждения поражения поджелудочной железы [11, 12, 13].

(УУР - С; УДД - 2)

- По показаниям пациентам может быть рекомендована офтальмоскопия с целью исключения/подтверждения атрофии зрительного нерва [3, 37].

(УУР - С; УДД - 2)

2.5 Иные диагностические исследования

- Рекомендуется участие в диагностике и ведении пациентов с ИВА мультидисциплинарной команды специалистов в виду того, что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей [38].

(УУР - В; УДД - 2)

Комментарии:

Всем пациентам с ИВА проводятся приемы (осмотры) врача-педиатра/врача-терапевта/врача общей практики (семейного врача) (первичные и повторные) при диагностике, и в динамическом наблюдении с целью оценки общего состояния, проведения терапии, участия в назначении и проведении лечебно-реабилитационных мероприятий.

Всем пациентам с ИВА проводятся приемы (осмотры, консультации) врача-невролога (первичные и повторные) для уточнения тяжести поражения ЦНС и определения тактики лечебно-реабилитационных мероприятий [3, 4, 5, 9,15, 39].

Всем пациентам с ИВА проводятся приемы (осмотры, консультации) врача-диетолога (первичные и повторные) или врача-генетика для назначения патогенетической диетотерапии и далее при необходимости с целью коррекции диетотерапии, осуществления контроля за её соблюдением [4, 9, 31, 39].

Пациентам с подозрением на ИВА, проводится прием (осмотр, консультация) врача-генетика для установления диагноза; пациентам с установленным диагнозом ИВА и; семьям, имеющим родственников с ИВА - для планирования деторождения [9, 27, 37].

При подозрении/наличии у пациента патологии органа зрения проводятся приемы (осмотры, консультации первичные и повторные) врача-офтальмолога [3, 9, 37].

При подозрении/наличии у пациента патологии сердечно-сосудистой системы проводятся приемы (осмотры, консультации первичные и повторные) врача-кардиолога/врача-детского кардиолога [40].

Для планирования индивидуальной реабилитационной программы психолого-педагогической поддержки пациентам и их семьям проводятся прием (тестирование, консультация) медицинского психолога и логопеда-дефектолога (первичные и повторные). [9, 39].

При необходимости в процессе диагностики и лечения участвуют другие специалисты, в т.ч., например, врач-анестезиолог-реаниматолог.

2.6. Дифференциальная диагностика

- Дифференциальную диагностику ИВА рекомендуется проводить с заболеваниями, имеющими сходные проявления [4].

Комментарий:

При дифференциальной диагностике у пациентов грудного возраста с вышеописанной симптоматикой (угнетение ЦНС, рвота, судороги, отказ от еды) следует рассмотреть такие диагнозы, как сепсис, внутриутробные инфекции, отравление лекарственными препаратами, сахарный диабет, энцефалит, гипоксические поражения нервной системы, надпочечниковую недостаточность.

Множественная рвота и плохая прибавка в весе в младенческом возрасте могут быть связаны с аллергией к белку коровьего молока или другими пищевыми аллергиями.

При выявлении выраженных метаболических нарушений, диагностический поиск сужается до ряда наследственных нарушений обмена веществ, в частности другие формы органических ацидезий (пропионовая, метилмалоновая ацидемии), наследственных аминоацидопатии (фенилкетонурия, болезнь кленового сиропа, гомоцистинурия, тирозинемия), нарушения цикла синтеза мочевины, нарушение β -окисления жирных кислот, галактоземия и др.

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

3.1 Консервативное лечение

3.1.1 Диетотерапия

Диетотерапия является основным патогенетическим методом лечения у пациентов с ИВА.

- При подозрении на ИВА, не дожидаясь результатов анализов, рекомендовано резко ограничить в пищевом рационе содержание натурального белка с целью своевременной коррекции нарушения метаболизма и предотвращения развития метаболического криза [31, 32, 39].

(УУР - С; УДД - 5)

Комментарии:

В РФ строгое диетическое лечение рекомендуется до 18-летнего возраста с постепенным расширением рациона. Взрослым пациентам следует отказаться от высокобелковых продуктов животного происхождения или употреблять их в пищу крайне редко, при этом общее количество белка не должно превышать 0,8-1,0 г/кг массы тела в сутки. В период расширения рациона проводится оценка нервно-психического статуса подростков и взрослых пациентов [9].

- Дефицит белка детям рекомендовано компенсировать специализированными продуктами с целью поддержания адекватного нутритивного статуса [31, 32, 39].

(УУР - В; УДД - 1)

Комментарий: *в первые месяцы жизни единственным источником натурального белка служат сцеженное женское молоко или детские молочные смеси, содержание белка в которых не должно превышать 1,2 -1,3 г/100 мл восстановленного продукта. Сцеженное женское молоко или молочную смесь соединяют с необходимым количеством специализированного продукта, разведенного кипяченой водой или специальной водой для детского питания, при этом общий объем питания должен соответствовать возрасту больного. Учитывая специфический вкус специализированных продуктов на основе смеси аминокислот, их вводят в рацион постепенно, в течение 10-14 дней, начальные дозы составляют 1/5-1/10 часть суточного количества. Одновременно уменьшают долю белка натуральных продуктов. Специализированный продукт добавляют в каждый прием пищи.*

Организация диетотерапии детей старше года имеет свои особенности. Количество общего белка рассчитывается индивидуально с учетом возраста и массы тела ребенка в соответствии с возрастными потребностями ребенка. Переходить со специализированной аминокислотной смеси для детей первого года жизни на смесь для детей старшего возраста рекомендуется постепенно, в течение 1-2 недель. Продукт дается дробно 3-4 раза в день детям младшего возраста, 2-3 раза в день – детям старшего возраста. Содержание жира в диете должно быть в пределах не менее 30-35% суточной калорийности пищи. Главным источником жиров являются различные растительные и сливочные топленые масла. Углеводный компонент диеты компенсируется за счет овощей, фруктов, соков, сахара, а также крахмалосодержащих

продуктов. Общее количество углеводов должно обеспечивать 50-60% энергетической ценности суточного рациона.

Необходимо обеспечение пациента достаточным количеством жидкости. Во избежание развития гипогликемии назначаются частые дробные кормления с интервалом между приемами пищи не более 2,5-3 ч в дневное время и не более 4 ч ночью.

Критерием эффективности диетотерапии являются положительная динамика клинических симптомов, показателей гомеостаза и биохимических маркеров метаболических нарушений в крови и моче, а именно снижение уровня лейцина в крови (норма 50-160 мкмоль/л), снижение содержания 3-гидроксиизовалериановой кислоты (норма <2 ммоль на 1 моль креатинина) и изовалерилглицина (норма <0,1 ммоль на 1 моль креатинина) в моче. Контролировать эффективность лечения следует не реже 1 раза в 6 месяцев для детей до года, для старших детей – не реже 1 раза в год [9].

- Рекомендовано ограниченное потребление аминокислоты лейцин с учетом минимальной суточной потребности (Приложение А3.6) с целью снижения образования токсичных метаболитов [31, 32].

(УУР - В; УДД - 1)

Комментарии: *1 г белка содержит 85 мг лейцина.*

Следует придерживаться физиологической потребности в других аминокислотах и необходимых нутриентах для предупреждения их недостаточности и поддержания анаболизма (Приложение А3.5) [9].

*Применяются специализированные продукты, которые в настоящее время зарегистрированы в РФ и включены в Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов, согласно Распоряжению Правительства Российской Федерации от 7 декабря 2020 № 3242-р. К ним относятся: Специализированные продукты сухие для диетического лечебного питания для детей первого года жизни, больных изовалериановой ацидезией, "Нутриген 14-leu"****, для детей старше года, больных изовалериановой ацидезией, "Нутриген 20-leu"****, "Нутриген 40-leu"**** и "Нутриген 70-leu"****. В начале лечения и в период метаболических кризов в течение 24 – 72 часов (не более!) использовать только специализированную смесь аминокислот (Приложение А3.7).*

Следует равномерно распределять белковую нагрузку в течение дня.

В Приложении А3.8 представлен суточный набор продуктов для детей дошкольного возраста с изовалериановой ацидезией.

- Прикорм младенцам с ИВА рекомендовано вводить в те же сроки, что и здоровым детям, в 4-5 месяцев, с целью поддержания адекватного нутритивного статуса [32].

(УУР - С; УДД - 5)

Комментарии: *Главное отличие – отсутствие в рационе высокобелковых продуктов прикорма (мясо, яйцо, творог, кисломолочные продукты и т.п.). В зависимости от нутритивного статуса ребенка и функционального состояния его желудочно-кишечного тракта в качестве первого прикорма выбирают овощное пюре или низкобелковые безмолочные каши промышленного производства.*

3.1.2 Медикаментозное лечение

- Рекомендовано назначение #левокарнитина и глицин** при отсутствии медицинских противопоказаний для усиления связывания токсичного изовалерил-радикала, коррекции вторичной карнитиновой недостаточности [4, 31, 41].

(УУР - С; УДД - 5)

Комментарии: *повышенная потребность в глицине и карнитине удовлетворяется за счет специализированного продукта и медикаментозных препаратов. С целью усиления связывания метаболитов лейцина и ликвидации карнитиновой недостаточности больным назначают большие дозы #левокарнитина. 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 непрерывно. Глицин** подобно #левокарнитину обладает способностью конъюгировать дериваты лейцина с образованием изовалерилглицина. Доза глицина** может достигать 150-250 мг/кг в сутки перорально. У детей старшего возраста она в течение длительного времени может составлять в среднем 60 мг/кг массы.*

- Не рекомендуется использование препаратов бензойной кислоты и её производных, салицилатов, в том числе, аспирина в связи с их конкурирующим действием с изовалерил-КоА за конъюгацию глицина [42, 43].

(УУР - С; УДД - 2)

Комментарий: *следует ограничить прием бензойной и салициловой кислот, конкурирующих с изовалерил-КоА за конъюгацию глицина. Бензойная кислота входит в состав многих фруктов и ягод, следовательно увеличенное потребление данных продуктов, вероятно, играет роль в развитии кризов. Не следует использовать*

продукты, в которых в качестве пищевых добавок (консервантов) присутствуют бензойная кислота (E210) и её производные (E209, E211-E219) [42, 43].

- Рекомендовано по показаниям (при наличии судорог) использовать противоэпилептические препараты, препараты группы «Другие психостимуляторы и ноотропные препараты», витамины и витаминominеральные комплексы в возрастных дозировках с лечебной целью [44].

(УУР - С; УДД - 5)

Комментарии: *Во избежание провокации эпилептических приступов ноотропные препараты применяют с осторожностью.*

3.2 Лечение в период метаболического криза

Состояние метаболического криза, особенно у детей раннего возраста, является показанием для госпитализации и основанием для проведения интенсивной терапии.

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

*Стратегия лечения пациентов в период криза направлена на купирование процессов катаболизма, прекращение образования и накопления токсичных органических соединений и выведение их из организма, включает коррекцию диетотерапии, активацию связывания накапливающихся органических кислот путем увеличения дозы глицина** и #левокарнитина, коррекцию метаболического ацидоза, гипераммониемии и водно-электролитных нарушений, дополнительное введение декстрозы** для энергетической поддержки и уменьшения интенсивности процессов катаболизма.*

В настоящее время нет рекомендаций по ведению пациентов с метаболическим кризом при ИвА. В целом, подход к лечению в данной ситуации аналогичен таковым при пропионовой ацидурии и метилмалоновой ацидурии, основное отличие в ведении пациентов с данными метаболическими нарушениями заключается в ограничении в рационе конкретных аминокислот, метаболизм которых нарушен [45].

3.2.1 Диетотерапия в период метаболического криза:

- Рекомендовано всем пациентам с ИВА в период метаболического криза полное исключение из питания продуктов на основе натурального белка с целью снижения образования токсичных метаболитов [4, 32, 46].

(УРР - С; УДД - 5)

Комментарии: Если диагноз был ранее установлен и подтвержден, то в течение 48-72 ч пациенту следует продолжать получать только специализированную смесь с целью снижения образования токсичных метаболитов и избежания серьезных нутритивных нарушений; после стабилизации состояния питание расширяется за счет ранее используемых продуктов.

- Рекомендовано соблюдать режим дробных и частых кормлений с промежутками между кормлениями 2-3 часа, возможно непрерывное капельное вскармливание через инфузомат (насос инфузионный общего назначения) с целью минимизации рисков развития гипогликемии [4, 46].

(УУР - С; УДД - 5)

- Рекомендовано при наличии срыгиваний, рвоты, отказа от еды – кормление через назогастральный/назодуоденальный зонд или гастростому (установка гастростомы) с целью нутритивной поддержки [4].

(УУР - С; УДД - 5)

- Рекомендовано обеспечить количество общего потребляемого белка не ниже безопасного уровня на фоне высококалорийного питания за счет использования 5-10% декстрозы**, глюкозоплимерных растворов (мальтодекстрин) [46].

(УУР - С; УДД - 2)

Комментарии: расчет производится исходя из калорийности 1 г углеводов = 4 ккал, 1 г мальтодекстрина приравнивается к 1 г углеводов. Возможно парентеральное введение углеводов (5%-10% декстрозы**), а также липидов до 1 г/кг/сутки; (таблица 1)

Таблица 1 - Диетические рекомендации в период метаболического криза

Возраст	0-12мес	1-3 года	4-6 лет	7-10 лет
Безопасное количество общего белка г/кг/сут	1,8 – 1,5	1,3 – 1,2	1,1 -1,0	1,01 –0,99
Калорийность Ккал/кг/сутки	150-120	110-80	80-70	60-40
Жидкость (в т.ч. вода, глюкозосолевые, глюкозоплимерные	120 мл/кг/сутки	100 мл/кг/сутки	1200-1500 мл/сутки	1500-2000 мл/сутки

растворы)				
-----------	--	--	--	--

Через 24-72 часа от начала лечения постепенно вводят продукты, содержащие натуральный белок, 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; последующее увеличение квоты натурального белка в рационе проводят по мере стабилизации метаболических нарушений, в соответствии с нутритивным статусом ребенка и его двигательной активностью. В период выхода из метаболического криза пища должна иметь щадящую кулинарную обработку; с целью поддержания соответствующей энергетической ценности рациона продолжают использовать мальтодекстрин, а также низкобелковые продукты на основе крахмала.

3.2.2 Медикаментозная терапия в период метаболического криза:

- Рекомендовано пациентам с метаболическим кризом на фоне ИВА увеличить суточную дозу #левокарнитина до 250-500- мг/кг/сутки (в 3 приема) с целью усиления связывания и выведения токсичных изовалерил-радикалов [46, 47].

(УУР - С; УДД - 5)

Комментарии: *Максимальная суточная доза не должна превышать 5 г. Предпочтительно внутривенное или внутримышечное введение препарата. При этом может происходить увеличение содержания свободного карнитина в крови выше нормальных значений, что рассматривается как благоприятный фактор и не служит основанием для перерыва терапии.*

- Рекомендовано пациентам с метаболическим кризом на фоне ИВА увеличить суточную дозу глицина** до 250-600 мг/кг (за 4-8 приемов) с целью усиления связывания и выведения токсичных изовалерил-радикалов ... [48].

(УУР - С; УДД - 5)

Комментарии: *при использовании указанной дозы глицина повышение его уровня в крови также не является основанием для отмены препарата. Снижение дозы необходимо при появлении неблагоприятного эффекта в виде появления летаргии и атаксии,*

обусловленных чрезмерным накоплением глицина, снижением экскреции изовалерилглицина вследствие ингибирования глицин-N-ацилазы.

- Рекомендована коррекция метаболического ацидоза пациентам с метаболическим кризом на фоне ИВА с целью минимизации рисков развития критического состояния [45, 49].

(УУР - А; УДД - 2)

Комментарии: *коррекцию ацидоза осуществляют путем внутривенного введения щелочных растворов электролитов натрия гидрокарбоната**, Калия хлорид**+Натрия гидрокарбонат**+Натрия хлорид 0,9%** или (трис-буфера) трисамин (ТНАМ). Натрия гидрокарбонат** применяется в виде 8,4% и 4,2% раствора для удобства перерасчета на ммоль NaHCO. Его дозировка (ммоль) определяется по формуле: (-BE) x масса тела (кг) x 0,3. Кроме того, больным рекомендуется щелочное питье – раствор соды из расчета 1/2-1 чайная ложка на 200 мл воды, щелочные минеральные воды. Можно использовать введение соды в виде ректальных свечей. Регулярно (каждые 6-12 часов в зависимости от тяжести состояния) контролируют показатели кислотно-основного состояния крови.*

- **Рекомендовано** пациентам с метаболическим кризом на фоне ИВА для устранения гипогидратации внутривенное введение сбалансированных электролитных растворов (Натрия хлорида 0,9%**), 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) [28, 29, 30, 45, 46, 49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендовано** с целью устранения энергетического дефицита и снижения уровня аммиака в крови пациентам с метаболическим кризом на фоне ИВА внутривенное введение 10-20% раствора декстрозы** из расчета 20 мл/кг с инсулином** (инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный**)) [28, 29, 30, 45, 46, 49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендовано** пациентам с ИВА в период метаболического криза в случае тяжелой интоксикации для лучшей элиминации накапливающихся изовалерил-радикалов использовать метод форсированного диуреза с дополнительным введением жидкости и

назначением фуросемида** в дозе 1-3 мг/кг 1-2 раза в сутки (с интервалом не менее 6-8 часов) [28, 29, 30, 45, 46, 49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *назначать петлевые диуретики при уровне лактата выше 3 ммоль/л (необходимо еще уточнить, с какой целью и источники)*

- **Рекомендовано** пациентам с ИВА в период метаболического криза контролировать содержания лактата (Исследование уровня молочной кислоты в крови), аммиака и глюкозы в крови, кислотно-основного состояния крови (Исследование уровня буферных веществ в крови, Исследование уровня водородных ионов (рН) крови), не позднее 2-х часов от начала проведения инфузионной терапии с целью поддержания адекватной терапии [26, 28, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *допустимо поддерживать уровень глюкозы выше 2,8 ммоль/л (50 мг/дл) у новорожденных в первые 48 часов и 5,5 ммоль/л (60 - мг/дл) у детей старше 48 часов, верхняя граница 5-5,5 ммоль/л (90-100 мг/дл); у взрослых - уровень глюкозы выше 3 ммоль/л (55 мг/дл); уровень аммиака не должен превышать 200 мкмоль/л [50, 51].*

Рекомендуется продленное внутривенное введение инсулина в дозировке 0,05 ЕД/кг/час при гликемии выше 14 ммМл на фоне проводимой инфузионной терапии с целью поддержания адекватного уровня глюкозы крови.

- Рекомендовано пациентам с метаболическим кризом на фоне ИВА снижение уровня аммиака в крови с целью исключения рисков неврологических осложнений [45, 52].

(УУР -С; УДД - 5)

Комментарии: *При уровне аммиака в крови выше 200 мкмоль/л дополнительно для стимуляции синтеза мочевины показано введение аргинина (250-500мг/кг) или цитруллина малат (350 мг/кг). Назначают фолиевую кислоту** 0,1 мг/кг/сут, пиридоксин**, 5 мг/сут.*

В настоящее время для коррекции гипераммонемии (>400 мкмоль/л) при ИВА рассматривается к применению N-карбамил-L-глутамат (карглуминовая кислота) 150 мг/кг, успешно применяемый при метилмалоновой и пропионовой ацидемиях. Описан клинический случай по применения у пациента с ИВА. [46, 53, 54].

- Рекомендовано пациентам с метаболическим кризом на фоне ИВА проведение контроля показателей общего (клинического) анализа крови развернутого, общего белка,

альбумина, глюкозы, железа, лейцина, глицина, изовалерилкарнитина и свободного карнитина, параметры кислотно-основного состояния крови (Комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом tandemной масс-спектрометрии, Комплексное определение содержания органических кислот в моче методом tandemной масс-спектрометрии, Исследование уровня водородных ионов (pH) крови, Исследование уровня буферных веществ в крови, электролитов крови (натрий, калий, хлор), содержание аммиака в крови, Исследование уровня молочной кислоты в крови (лактата), глюкозы в крови, Комплекс исследований для диагностики железодефицитной анемии (железо сыворотки крови, ферритин, железосвязывающей способности сыворотки), Исследование уровня общего белка в крови, Исследование уровня альбумина в крови) [4, 19, 29, 30].

(УУР - С; УДД - 5)

Комментарии: *в процессе комплексного лечения проводят определение содержания 3-гидроксиизовалериановой кислоты и изовалерилглицина в моче. 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, исследование кислотно-основного состояния – ежедневно до стабилизации показателей. Уровни аминокислот в крови на фоне лечения должны быть приближены к референсным возрастным значениям. Показатель глицина может быть умеренно повышенным.*

Снижение уровня гемоглобина, железа, общего белка, альбумина и аминокислот указывает на недостаточность нутритивной поддержки. Уменьшение содержания свободного карнитина, глюкозы, тенденция к снижению pH крови, дефициту оснований, нарастание содержания изовалерилкарнитина в крови, мочевой экскреции 3-гидроксиизовалериановой кислоты, изовалерилглицина, 3-гидроксимасляной кислоты – неблагоприятные лабораторные признаки, свидетельствующие о начале развития метаболического криза.

- Рекомендовано осуществлять контроль нутритивного статуса с коррекцией питания в зависимости от состояния пациента и его толерантности к белку с целью устранения катаболизма [4, 9, 32].

(УУР - С; УДД – 5)

Комментарии: *Контроль фактического питания (химического состава рациона) для предупреждения развития дефицитных состояний проводят у пациентов 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.

3.3 Иное лечение

- Для пациентов в состоянии острого метаболического криза, при отсутствии быстрой положительной реакции на интенсивную терапию, сохраняющемся кетоацидозе и гипераммониемии, с целью более эффективного выведения токсичных метаболитов рекомендовано проведение перитонеального диализа или гемодиализа [49, 55].

(УУР С; УДД 5)

Комментарии: Решение принимается коллегиально консилиумом врачей специалистов.

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

Пациентам с ИВА рекомендовано проведение реабилитационных мероприятий, направленных на поддержание функции ЦНС с целью улучшения качества жизни. [3, 4, 5, 9, 15, 39]

(УУР - С; УДД - 5)

- Рекомендовано проведение психологической поддержки и обучения родителей/законных представителей/пациентов правилам организации помощи и диетотерапии в межприступный период и в период угрозы метаболического криза с целью минимизации рисков осложнений и оказания своевременной помощи [39].

(УУР - С; УДД - 5)

Комментарий: родители/законные представители/пациенты должны быть информированы о характере и тяжести заболевания, последствиях при невыполнении врачебных назначений. У родителей/законных представителей/пациентов всегда должна быть памятка с указанием неотложных мероприятий в период угрозы и развития метаболического криза.

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

5.1 Профилактика

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

- **Рекомендовано** проведение профилактической вакцинации по национальному календарю прививок с соблюдением мер предосторожности, в том числе, на фоне строгого выполнения диетических и лечебных назначений с целью формирования иммунной защиты организма от инфекций [55].

(УУР - С; УДД - 5)

Комментарии: *вакцинацию целесообразно проводить специалистами, имеющими опыт работы с пациентами с метаболическими болезнями, или под их контролем.*

5.2 Диспансерное наблюдение

После выписки из стационара (при ранней или неонатальной форме с дебютом в виде метаболического криза) ребенок должен находиться на этапе амбулаторно-поликлинического наблюдения у врача-педиатра, врача-невролога, врача-генетика, врача-диетолога. Пациенты с симптоматической эпилепсией нуждаются в наблюдении врача-невролога. Консультации других специалистов назначаются по показаниям.

- Пациентам с ИВА рекомендуется регулярное проведение тандемной масс-спектрометрии, для определения содержания в плазме крови или высушенном пятне крови аминокислот (Комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом тандемной масс-спектрометрии, Комплексное определение концентрации на аминокислоты, Комплексное определение концентрации на аминокислоты методом высокой эффективной жидкостной хроматографии, Определение аминокислотного состава и концентрации аминокислот в крови), и исследование уровня L-карнитина в крови (Исследование уровня свободного L-карнитина в крови, Исследование уровня свободного L-карнитина методом тандемной масс-спектрометрии в крови, Исследование уровня общего L-карнитина в крови, Исследование уровня общего L-карнитина методом тандемной масс-спектрометрии в крови, Исследование уровня L-карнитина (свободный и общий) в крови, Исследование уровня L-карнитина (свободный и общий) методом тандемной масс-спектрометрии в крови) с целью контроля состояния пациента и своевременной коррекции терапии [31, 57].

(УУР - С; УДД - 5)

Комментарии: частота исследований в динамике зависит от возраста: чаще у детей до 1 года (ежемесячно) и детей раннего и дошкольного возраста.

Исследование уровня изовалерилкарнитина в крови и почечной экскреции органических кислот (изовалериановая, 3-гидроксиизовалериановая кислота, 4-гидроксиизовалериановая кислота, изовалерилглицин) проводятся по индивидуальным показаниям в зависимости от клинической ситуации [31, 57].

- Рекомендовано всем пациентам с ИВА, в динамике терапии криза провести исследование кислотно-основного состояния для оценки уровня рН (Исследование уровня водородных ионов (рН) крови, Исследование уровня буферных веществ в крови) электролитов крови (натрий, калий, хлор) для диагностики и контроля метаболического ацидоза, оценить содержание аммиака в крови, Исследование уровня молочной кислоты в крови (лактата), глюкозы в крови, Обнаружение кетоновых тел в моче и в крови с целью своевременной коррекции терапии. [26, 28, 29, 30]

(УУР - В; УДД - 2)

- Пациентам с ИВА по показаниям рекомендовано проведение общего (клинического) анализа крови развернутого с целью комплексной диагностики панцитопении/нейтропении/тромбоцитопении [4, 26, 29].

(УУР - С; УДД - 5)

Комментарий: исследование проводится в процессе динамического наблюдения, частота определяется индивидуально.

- Пациентам с диагнозом ИВА для оценки нутритивного статуса и коррекции нутритивной поддержки рекомендовано Исследование уровня общего белка в крови, Исследование уровня альбумина в крови, Комплекс исследований для диагностики железодефицитной анемии (железо сыворотки крови, ферритин, железосвязывающей способности сыворотки), Определение уровня витамина В12 (цианокобаламин) в крови, Исследование уровня 1,25-ОН витамина Д в крови (холекальциферола), витамин А (ретинол) и витамин Е (токоферол), незаменимые жирные кислоты (Комплексное определение концентрации жирных кислот в крови, Комплексное определение концентрации ненасыщенных жирных кислот семейства Омега-6 в крови методом тандемной масс-спектрометрии, Комплексное определение концентрации органических кислот в крови методом тандемной масс-спектрометрии, Комплексное определение

концентрации ненасыщенных жирных кислот семейства Омега-3 в крови методом тандемной масс-спектрометрии) [4, 31, 32].

(УУР – С; УДД – 5)

Комментарии: *В практике иногда проводят исследование уровня цинка в крови, селена в крови (по показаниям).*

частота исследований в динамике зависит от возраста: чаще у детей до 1 года (ежемесячно) и детей раннего возраста.

- Пациентам с неврологическими клиническими проявлениями и с метаболическим кризом рекомендовано проведение компьютерной томографии головного мозга и/или магнитно-резонансной томографии головного мозга топометрической для выявления кортикальной атрофии, расширения желудочков мозга, задержки миелинизации, повышения интенсивности сигнала в области базальных ганглиев в T2-взвешенном изображении [33, 34, 35].

(УУР - В; УДД - 2)

Комментарии: *при прогрессирующей неврологической симптоматике следует рассмотреть вопрос о проведении компьютерной томографии головного мозга с внутривенным контрастированием и/или магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастированием топометрической*

- По показаниям пациентам с ИВА может быть рекомендована регистрация электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ) с целью исключения/подтверждения патологии сердечно-сосудистой системы [36].

(УУР - С; УДД - 2)

Комментарий: *при метаболических нарушениях со стороны сердечно-сосудистой системы могут наблюдаться кардиомиопатия, нарушения сердечного ритма.*

- По показаниям пациентам с ИВА может быть рекомендовано Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) с целью исключения/подтверждения поражения поджелудочной железы [11, 12, 13].

(УУР - С; УДД - 2)

- По показаниям пациентам с ИВА может быть рекомендована офтальмоскопия с целью исключения/подтверждения атрофии зрительного нерва [3, 37].

(УУР - С; УДД - 2)

- Рекомендуется участие в ведении пациентов с ИвА мультидисциплинарной команды специалистов в виду того, что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей [38].

(УУР - В; УДЦ - 2)

Комментарии:

Всем пациентам с ИвА проводятся приемы (осмотры) врача-педиатра/врача-терапевта/врача общей практики (семейного врача) (первичные и повторные) в динамическом наблюдении с целью оценки общего состояния, проведения терапии, участия в назначении и проведении лечебно-реабилитационных мероприятий.

Всем пациентам с ИвА проводятся приемы (осмотры, консультации) врача-невролога (первичные и повторные) для уточнения тяжести поражения ЦНС и определения тактики лечебно-реабилитационных мероприятий [3, 4, 5, 9,15, 39].

Всем пациентам с ИвА проводятся приемы (осмотры, консультации) врача-диетолога (первичные и повторные) или врача-генетика для назначения патогенетической диетотерапии и далее при необходимости с целью коррекции диетотерапии диетотерапии, осуществления контроля за её соблюдением [4, 9, 31, 39].

Пациентам с установленным диагнозом ИвА проводится приемы (осмотры, консультации) врача-генетика - семьям, имеющим родственников с ИвА и пациентам с ИвА - для планирования деторождения [9, 27, 37].

При подозрении/наличии у пациента патологии органа зрения проводятся приемы (осмотры, консультации первичные и повторные) врача-офтальмолога [3, 9, 37].

При подозрении/наличии у пациента патологии сердечно-сосудистой системы проводятся приемы (осмотры, консультации первичные и повторные) врача-кардиолога/врача-детского кардиолога [40].

Для планирования индивидуальной реабилитационной программы психолого-педагогической поддержки пациентам и их семьям проводятся приемы (тестирования, консультации) медицинского психолога и логопеда-дефектолога (первичные и повторные). [9, 39].

При необходимости в процессе диагностики и лечения участвуют другие специалисты, в т.ч., например, врач-анестезиолог-реаниматолог.

6. Организация оказания медицинской помощи

Неонатальная и ранняя форма ИвА диагностируется на первом году жизни ребенка путем селективного скрининга, который проводится у младенцев из группы риска и при появлении клинических симптомов. [14]

Дети с ИвА часто попадают в отделение патологии детей раннего возраста, инфекционное отделение или реанимацию в состоянии метаболического криза, развившегося на фоне метаболического ацидоза, отека мозга, 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.

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 осложнения состояния, требующие неотложного лечения, в том числе интенсивной терапии, а также круглосуточного медицинского наблюдения и проведения специальных видов обследования и лечения.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1. отсутствие угрозы для жизни пациента и угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения при 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)

Прогноз состояния и уровня психического развития пациентов зависит от тяжести заболевания и сроков начала специализированной терапии. При ранней диагностике (до 5-недельного возраста) около 85% пациентов в старшем возрасте не имеют нарушений интеллекта и неврологических расстройств, при поздней диагностике – около 45%.

Прогноз заболевания относительно благоприятный для жизни при ранней диагностике и тщательном метаболическом контроле.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества медико-санитарной помощи взрослым и детям при Изовалериановой ацидемии (код по МКБ - 10: E71.1)

№	Критерии качества	Уровень убедительности и рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1	Проведено комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом тандемной масс-спектрометрии (при постановке диагноза и далее не реже 1 раза в 6-12 месяцев)	C	5
2	Проведено комплексное определение содержания органических кислот в моче методом тандемной масс-спектрометрии (при постановке диагноза и далее не реже 1 раза в 6-12 месяцев)	C	5
3	Проведена первичная консультация врача-генетика пациентам с изовалериановой ацидезией на момент установления диагноза	C	5
4	Проведена первичная консультация врача-невролога пациентам с изовалериановой ацидезией на момент установления диагноза	C	5
5	Проведено молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене IVD (при	C	5

	установлении диагноза)		
6	Выполнен клинический анализ крови развернутый на этапе диагностики и далее не реже 1 раза в 12 месяцев	С	5
7	Выполнено исследование уровня водородных ионов (рН) крови, исследование уровня буферных веществ в крови и электролитов крови (натрий, калий, хлор) для диагностики и контроля метаболического ацидоза, Произведена оценка содержания аммиака в крови, исследование уровня молочной кислоты в крови, глюкозы в крови, обнаружение кетоновых тел в моче и в крови - на этапе диагностики и далее не реже 1 раза в 6-12 месяцев	С	5
8	Проведена оценка нутритивного статуса: исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, комплекс исследований для диагностики железодефицитной анемии (железа сыворотки крови, ферритин, железосвязывающей способности сыворотки)- на этапе диагностики и далее у детей до 1 года не реже 1 раза в 7-10 дней, у детей старше года – 1 раз в 1-3 месяца.	С	5
9	Проведена диетотерапия (при установленном диагнозе, далее – коррекция не реже 1 раза в 6 мес в межприступном периоде, ежедневно в период метаболического криза)	С	5
10	Выполнено назначение левокарнитина	С	5
11	Выполнено назначение глицина	С	5

Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи взрослым и детям при Изовалериановой ацидемии (код по МКБ - 10: E71.1)

№	Критерии качества	Уровень убедительности и рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1	Проведено комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом тандемной масс-спектрометрии (при постановке диагноза и далее не реже 1 раза в 6-12 месяцев). При метаболическом кризе - не реже 1 раза в 7-10	С	5

	дней.		
2	Проведено комплексное определение содержания органических кислот в моче методом тандемной масс-спектрометрии (при постановке диагноза и далее не реже 1 раза в 6-12 месяцев). При метаболическом кризе - не реже 1 раза в 7-10 дней.	С	5
3	Проведена консультация врача-генетика пациентам с изовалериановой ацидезией	С	5
4	Проведена консультация врача-невролога пациентам с изовалериановой ацидезией	С	5
5	Проведено молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене IVD (при установлении диагноза)	С	5
6	Выполнен клинический анализ крови развернутый на этапе диагностики и далее не реже 1 раза в 12 месяцев	С	5
7	Выполнено исследование уровня водородных ионов (рН) крови, исследование уровня буферных веществ в крови и электролитов крови (натрий, калий, хлор) для диагностики и контроля метаболического ацидоза, Произведена оценка содержания аммиака в крови, исследование уровня молочной кислоты в крови, глюкозы в крови, обнаружение кетоновых тел в моче и в крови на этапе диагностики и далее не реже 1 раза в 6-12 месяцев. При метаболическом кризе - ежедневно.	С	5
8	Проведена оценка нутритивного статуса: исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, комплекс исследований для диагностики железодефицитной анемии (железа сыворотки крови, ферритин, железосвязывающей способности сыворотки) - на этапе диагностики и далее у детей до 1 года не реже 1 раза в 7-10 дней, у детей старше года – 1 раз в 1-3 месяца. При метаболическом кризе - ежедневно.	С	5
9	Проведена диетотерапия (при установленном диагнозе, далее – коррекция не реже 1 раза в 6 мес в межприступном периоде, ежедневно в	С	5

	период метаболического криза)		
10	Выполнено назначение левокарнитина	С	5
11	Выполнено назначение глицина	С	5

Список литературы

1. National Organization for Rare Disorders (NORD) website (дата посещения 09.04.21)
URL: <https://rarediseases.org/rare-diseases/acidemia-isovaleric/>
2. Mohsen AW, Anderson BD, Volchenboum SL. Et al. Characterization of molecular defects in isovaleryl-CoA dehydrogenase in patients with isovaleric acidemia. *Biochemistry*. 1998 Jul 14;37(28):10325-35.
3. Couce ML, Aldamiz-Echevarría L, Bueno MA. et al. Genotype and phenotype characterization in a Spanish cohort with isovaleric acidemia. *J Hum Genet*. 2017 Mar;62(3):355-360.
4. Vockley J, Ensenauer R. Isovaleric acidemia: new aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006 May 15;142C(2):95-103.
5. Schlune A, Riederer A, Mayatepek E, Ensenauer R. Aspects of Newborn Screening in Isovaleric Acidemia. *Int J Neonatal Screen*. 2018 Jan 29;4(1):7.
6. The Human Gene Mutation Database (посещение 11.04.21) URL: <http://www.hgmd.org/>
7. Ensenauer R, Vockley J, Willard JM. et al. A common mutation is associated with a mild, potentially asymptomatic phenotype in patients with isovaleric acidemia diagnosed by newborn screening. *Am J Hum Genet*. 2004 Dec;75(6):1136-42.
8. Orphanet website (дата посещения 10.04.2021) URL: https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=33
9. Боровик Т.Э., Ладодо К.С. Клиническая диетология детского возраста 2-е издание. Москва. 2015. 432 с.
10. De Biase I, Pasquali M, Asamoah A. Unusual Metabolites in a Patient with Isovaleric Acidemia. *Clin Chem*. 2019 Apr;65(4):595-597.
11. Kahler SG, Sherwood WG, Woolf D. et al. Pancreatitis in patients with organic acidemias. *J Pediatr*. 1994 Feb;124(2):239-43.
12. Mantadakis E, Chrysafis I, Tsouvala E. et al. Acute pancreatitis with rapid clinical improvement in a child with isovaleric acidemia. *Case Rep Pediatr*. 2013;2013:721871.

13. Sag E, Cebi AH, Kaya G. et al. A Rare Cause of Recurrent Acute Pancreatitis in a Child: Isovaleric Acidemia with Novel Mutation. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2017 Mar;20(1):61-64.
14. Селективный скрининг на наследственные болезни обмена веществ: метод. Рекомендации / Департамент здравоохранения Москвы; Сост. Печатникова Л.Н., Брюханова Н.О., Потехин О.Е. и др. – Москва, 2017. – 24 с.
15. Grünert SC, Wendel U, Lindner M, et al. Clinical and neurocognitive outcome in symptomatic isovaleric acidemia. *Orphanet J Rare Dis* 2012, 7:9.
16. Cho JM, Lee BH, Kim GH, et al. Chronic intermittent form of isovaleric aciduria in a 2-year-old boy. *Korean J Pediatr.* 2013 Aug;56(8):351-4.
17. Abdenur JE, Chamoles NA, Guinle AE. et al. Diagnosis of isovaleric acidaemia by tandem mass spectrometry: false positive result due to pivaloylcarnitine in a newborn screening programme. *J Inher Metab Dis.* 1998 Aug;21(6):624-30.
18. Koekemoer G, Dercksen M, Allison J. et al. Concurrent class analysis identifies discriminatory variables from metabolomics data on isovaleric acidemia. *Metabolomics* 2011, 8:17–28.
19. Barends M, Pitt J, Morrissy S. et al. Newborn Screening Laboratory Staff. Biochemical and molecular characteristics of patients with organic acidaemias and urea cycle disorders identified through newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2014 Sep-Oct; 113(1-2):46-52.
20. Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Guillén-López S. et al. Molecular analysis using targeted next generation DNA sequencing and clinical spectrum of Mexican patients with isovaleric acidemia. *Clin Chim Acta.* 2020 Feb;501:216-221.
21. Boemer F, Schoos R, de Halleux V. et al. Surprising causes of C5-carnitine false positive results in newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2014 Jan;111(1):52-4.
22. Minkler PE, Stoll MSK, Ingalls ST. et al. Selective and accurate C5 acylcarnitine quantitation by UHPLC-MS/MS: Distinguishing true isovaleric acidemia from pivalate derived interference. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2017 Sep 1;1061-1062:128-133.
23. Han LS, Ye J, Qiu WJ. et al. Selective screening for inborn errors of metabolism on clinical patients using tandem mass spectrometry in China: a four-year report. *J Inher Metab Dis.* 2007 Aug;30(4):507-14.

24. Lee HH, Lee RS, Lai CK. Et al. A novel duplication at the putative DNA polymerase alpha arrest site and a founder mutation in Chinese in the IVD gene underlie isovaleric acidemia. *Hong Kong Med J*. 2010 Jun;16(3):219-22.
25. Lee YW, Lee DH, Vockley J. et al. Different spectrum of mutations of isovaleryl-CoA dehydrogenase (IVD) gene in Korean patients with isovaleric acidemia. *Mol Genet Metab*. 2007 Sep-Oct;92(1-2):71-7.
26. Wu F, Fan SJ, Zhou XH. Neonatal isovaleric acidemia in China: A case report and review of literature. *World J Clin Cases*. 2021 Jan 16;9(2):436-444.
27. Dercksen M, Duran M, Ijlst L. et al. Clinical variability of isovaleric acidemia in a genetically homogeneous population. *J Inher Metab Dis*. 2012 Nov;35(6):1021-9.
28. Szymanska E, Jezela-Stanek A, Bogdanska A. et al. Long Term Follow-Up of Polish Patients with Isovaleric Aciduria. *Clinical and Molecular Delineation of Isovaleric Aciduria. Diagnostics (Basel)*. 2020 Sep 23;10(10):738.
29. Kılıc M, Kaymaz N, Özgül RK. Isovaleric acidemia presenting as diabetic ketoacidosis: a case report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014;6(1):59-61.
30. Rice GM, Steiner RD. Inborn Errors of Metabolism (Metabolic Disorders). *Pediatr Rev*. 2016 Jan;37(1):3-15; quiz 16-7, 47.
31. Pinto A, Daly A, Evans S. et al. Dietary practices in isovaleric acidemia: A European survey. *Mol Genet Metab Rep*. 2017 Feb 27;12:16-22.
32. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации / ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. – М.: б. и., 2019. – 112с.
33. Sogut A, Acun C, Aydin K. et al. Isovaleric acidemia: cranial CT and MRI findings. *Pediatr Radiol*. 2004 Feb;34(2):160-2.
34. Brismar J, Ozand PT. CT and MR of the brain in the diagnosis of organic acidemias. Experiences from 107 patients. *Brain Dev*. 1994 Nov;16 Suppl:104-24.
35. Fischer AQ, Challa VR, Burton BK, McLean WT. Cerebellar hemorrhage complicating isovaleric acidemia: a case report. *Neurology*. 1981 Jun;31(6):746-8.
36. Papadopoulou-Legbelou K, Gogou M, Evangeliou A. Cardiac Manifestations in Children with Inborn Errors of Metabolism. *Indian Pediatr*. 2017 Aug 15;54(8):667-673.
37. Vaidyanathan K, Narayanan MP, Vasudevan DM. Organic acidurias: an updated review. *Indian J Clin Biochem*. 2011 Oct;26(4):319-25.
38. Dercksen, M. Isovaleric acidemia: an integrated approach toward predictive laboratory medicine. 2014.

39. Hirst L, Mubeen S, Chakrapani A. Impact of dietary interventions in inborn errors of metabolism in paediatric dentistry: Review of the literature and case series. *Clin Case Rep.* 2020 Dec 9;9(2):764-768.
40. Weinberg GL, Laurito CE, Geldner P. et al. Malignant ventricular dysrhythmias in a patient with isovaleric acidemia receiving general and local anesthesia for suction lipectomy. *J Clin Anesth.* 1997 Dec;9(8):668-70.
41. Chinen Y, Nakamura S, Tamashiro K. et al. Therapeutic response to supplementation with glycine, l-carnitine, or both in combination and a 10-year follow-up case study. *Mol Genet Metab Rep.* 2017 Mar 17;11:2-5.
42. Shigematsu Y., Sudo M., Momoi T. et al. Changing plasma and urinary organic acid levels in a patient with isovaleric acidemia during an attack. *Pediatr Res.* 1982 Sep;16(9):771-5.
43. Krieger I., Tanaka K. Therapeutic effects of glycine in isovaleric acidemia. *Pediatr Res.* 1976 Jan;10(1):25-9.
44. Liu X.M., Chen S.Z., Sang Y. et al. Screening of inherited metabolic disorders in infants with infantile spasms. *Cell Biochem Biophys.* 2015 May;72(1):61-5.
45. Häberle J, Chakrapani A, Ah Mew N, Longo N. Hyperammonaemia in classic organic acidurias: a review of the literature and two case histories. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Dec 6;13(1):219.
46. Picca S, Bartuli A, Dionisi-Vici C. Medical management and dialysis therapy for the infant with an inborn error of metabolism. *Semin Nephrol.* 2008 Sep;28(5):477-80.
47. Nasser M., Javaheri H., Fedorowicz Z. et al. Carnitine supplementation for inborn errors of metabolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;2012(2):CD006659.
48. Naglak M, Salvo R, Madsen K, Dembure P, Elsas L. The treatment of isovaleric acidemia with glycine supplement. *Pediatr Res.* 1988 Jul;24(1):9-13.
49. Aldubayan SH, Rodan LH, Berry GT. et al. Acute Illness Protocol for Organic Acidurias: Methylmalonic Acidemia and Propionic Acidemia. *Pediatr Emerg Care.* 2017 Feb;33(2):142-146.
50. UpToDate Diagnostic approach to hypoglycemia in infants and children (This topic last updated: Oct 13, 2020) https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-hypoglycemia-in-infants-and-children?search=glucose%20&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2

51. Ozanne B, Nelson J, Cousineau J, Lambert M, Phan V, Mitchell G, Alvarez F, Ducruet T, Jouvett P. Threshold for toxicity from hyperammonemia in critically ill children. *J Hepatol.* 2012 Jan;56(1):123-8.
52. Molema F, Gleich F, Burgard P. et al. Decreased plasma l-arginine levels in organic acidurias (MMA and PA) and decreased plasma branched-chain amino acid levels in urea cycle disorders as a potential cause of growth retardation: Options for treatment. *Mol Genet Metab.* 2019 Apr;126(4):397-405.
53. Kasapkara, C.S., Ezgu, F.S., Okur, I. *et al.* N-carbamylglutamate treatment for acute neonatal hyperammonemia in isovaleric acidemia. *Eur J Pediatr* **170**, 799–801 (2011).
54. Kiykim E, Oguz O, Duman C, Zubarioglu T, Cansever MS, Zeybek ACA. Long-term N-carbamylglutamate treatment of hyperammonemia in patients with classic organic acidemias. *Mol Genet Metab Rep.* 2021 Jan 30;26:100715.
55. Daniotti M, la Marca G, Fiorini P. et al. New developments in the treatment of hyperammonemia: emerging use of carglumic acid. *Int J Gen Med.* 2011 Jan 7;4:21-8.
56. Menni F, Chiarelli G, Sabatini C, Principi N, Esposito S. Vaccination in children with inborn errors of metabolism. *Vaccine.* 2012 Nov 26;30(50):7161-4
57. [EIMD Isovaleric Acidemia: Quick reference guide
 https://www.e-imd.org/files/medias/files/recommendations/IVA%20guideline_Quick%20reference%20guide_Ensenauer_201408.pdf](https://www.e-imd.org/files/medias/files/recommendations/IVA%20guideline_Quick%20reference%20guide_Ensenauer_201408.pdf)

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

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

3. **Боровик Т.Э.** – д.м.н., профессор, заведующая лабораторией питания здорового и больного ребенка ФГАУ «Национальный медицинский центр здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков.
4. **Бушуева Т.В.** – к.м.н., ФГАУ "Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России МЗ РФ, член Ассоциации медицинских генетиков.
5. **Вашакмадзе Н.Д.** 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
6. **Вишнёва Е.А.** д.м.н., заместитель руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Минобрнауки по научной работе, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России
7. **Воскобоева Е.Ю.** – к.м.н., член Российского общества медицинских генетиков
8. **Глоба О.В.** - к.м.н., врач-невролог ФГАУ " Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков..
9. **Журкова Н.В.** – к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, член Союза педиатров России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).
10. **Захарова Е.Ю.** – д.м.н., проф., член Российского общества медицинских генетиков
11. **Звонкова Н.Г.** - к.м.н., член Союза педиатров России.
12. **Карасева М.С.** – врач-педиатр, научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН
13. **Кретов В.В.** – врач- реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России.
14. **Кузенкова Л.М.** - д.м.н., заведующая отделением психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков.**Куцев С.И.** - член-корр. РАН, проф., д.м.н., член правления Российского общества медицинских генетиков
15. **Михайлова С.В.** – д.м.н., член Российского общества медицинских генетиков

16. **Николаева Е.А.** - д.м.н., проф., член Российского общества медицинских генетиков
17. **Новиков П.В.** - д.м.н., проф., член Российского общества медицинских генетиков
18. **Пушков А.А.** - к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков..
19. **Савостьянов К.В.** - д.б.н., начальник Центра фундаментальных исследований в педиатрии ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков.
20. **Смирнова О.Я.** – врач-генетик, старший научный сотрудник отдела стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН
21. **Строкова Т.В.**, д.м.н., профессор РАН, заведующая отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии Клиники ФГБУН "ФИЦ питания и биотехнологии"
22. **Тепяев Р.Ф.** –д.м.н. заведующий реанимацией и интенсивной терапии ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России

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

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врачи-педиатры;
- врачи-неонатологи;
- врачи-терапевты;
- врачи общей практики (семейные врачи);
- врачи -генетики ;
- врачи-диетологи;
- врачи-неврологи;
- врачи-анестезиологи-реаниматологи;
- врачи-офтальмологи;
- врачи-гастроэнтерологи;
- врачи-кардиологи;
- врачи-детские кардиологи;
- медицинские психологи,
- логопеды-дефектологи,
- студенты медицинских ВУЗов, ординаторы, аспиранты.

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

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

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

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

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

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

Порядок обновления клинических рекомендаций.

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

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

Приложение А3.1 Документы и ресурсы, использованные при подготовке клинических рекомендаций

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. Государственный реестр лекарственных средств: <https://grls.rosminzdrav.ru>
5. Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012г. № 1183н «Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников».
6. Приказ МЗ РФ от 23 июля 2010 г. № 541н. Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения.
7. Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».
8. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 № 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".
9. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 14 января 2019 г. № 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения»
10. Приказ Минздрава России 203н от 10 мая 2017г «Об утверждении критериев

оценки качества медицинской помощи»

11. Распоряжение Правительства РФ от 7 декабря 2020 г. № 3242-р Об утверждении перечня специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2021 г.

12. Приказ от 14 июня 2016 года № 500 «Об организации проведения селективного скрининга»

Приложение А3.2 Примеры диагнозов

- о изовалериановая ацидемия
- о изовалериановая ацидурия
- о нарушение обмена лейцина
- о нарушения обмена аминокислот с разветвленной цепью

Приложение А3.3 Схема метаболических процессов при изовалериановой ацидемии

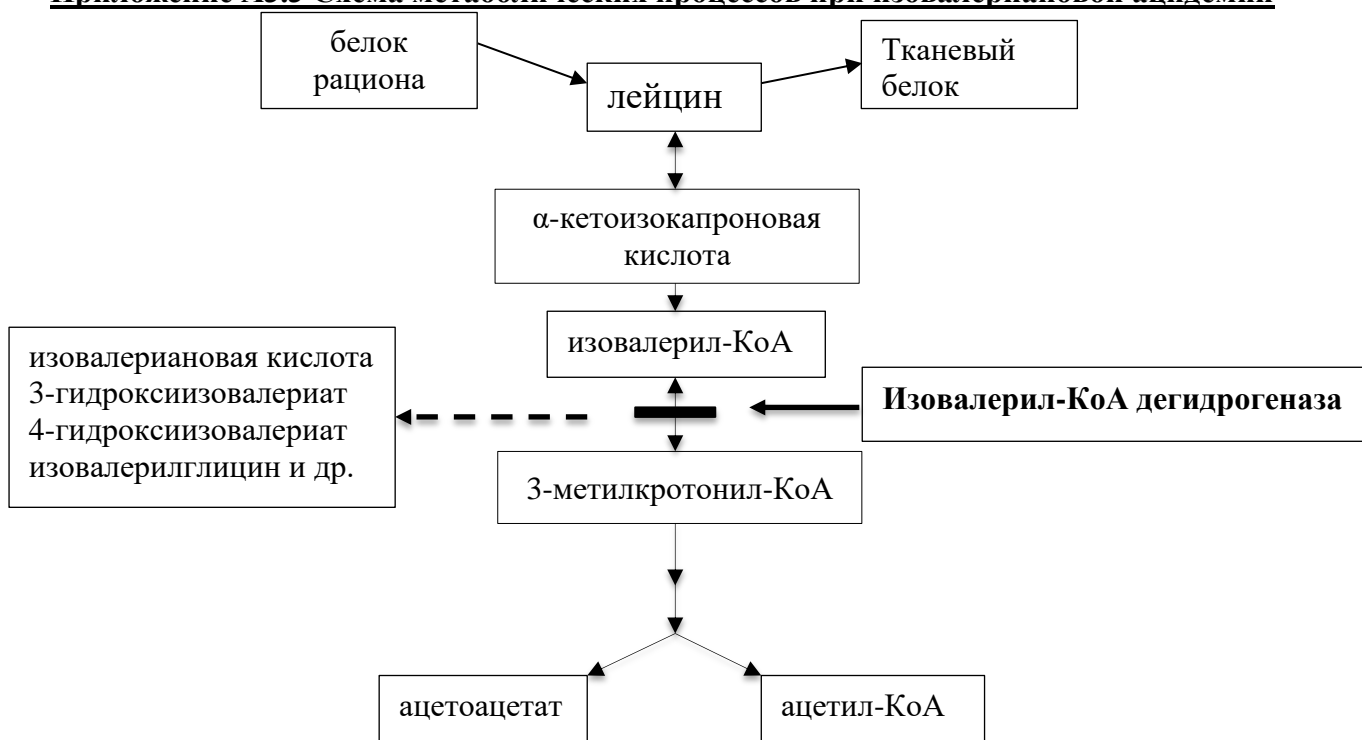


Рис.1 Схема метаболического процесса при изовалериановой ацидемии. Метаболический блок выделен черным цветом.

Приложение А3.4 Показания к проведению селективного скрининга на наследственные болезни обмена методом тандемной масс-спектрометрии [14]

Для проведения селективного скрининга на наследственные болезни обмена направляются дети в возрасте до 18 лет при выявлении одного из основных критериев (симптомов) либо двух и более дополнительных критериев (симптомов):

Основные критерии (симптомы):

1. Внезапное ухудшение клинического состояния ребенка после периода нормального развития (сутки, недели, месяц):
 - Острая метаболическая энцефалопатия,
 - Летаргия (кома),
 - Судороги, резистентные к антиэпилептической терапии.
2. Гепатомегалия (гепатоспленомегалия)
3. Метаболический ацидоз
4. Множественные переломы
5. Детская смертность в семье от заболеваний со сходными симптомами.

Дополнительные критерии (симптомы):

1. Кардиомиопатия
2. Гипогликемия
3. Тромбоцитопения
4. Повышение уровня печеночных ферментов (АлТ, АсТ) более чем в 1,5 раза от нормы
5. Повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) более чем в 2 раза от нормы
6. Снижение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) ниже возрастной нормы
7. Метаболический алкалоз
8. Повышение кетоновых тел в крови и/или в моче
9. Аномальный запах мочи, тела, ушной серы, любой необычный запах
10. Нарушение роста волос, алопеция
11. Резистентные к терапии судороги
12. Костно-суставные аномалии (тугоподвижность суставов, деформация грудной клетки, рахитоподобные изменения)
13. Грыжи (пупочная, пахово-мошоночная)
14. Частые срыгивания, рвота
15. Дистонии, гиперкинезы.

Приложение А3.5 Нормы физиологической потребности в основных пищевых веществах и энергии для здоровых детей [9]

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

Приложение А3.6 Потребность в лейцине и глицине у пациентов с изовалериановой ацидемией в зависимости от возраста [9]

Таблица 1- Минимальная потребность в лейцине, глицине и карнитине у пациентов с изовалериановой ацидемией в зависимости от возраста*

Возраст пациентов	Суточная потребность		
	Лейцин	Глицин	Карнитин
Дети грудного возраста	мг/кг массы тела		
0 – 3 мес	80-150	150	150
3 – 6 мес	70-140		
6 – 9 мес	60-130		
9 – 12 мес	50-120		
Дети старше 1 года	мг/сут		
1 –4 года	500-900	1400	1250
4 –7 лет	600-900		
7 –11 лет	700-900		
Подростки и взрослые	мг/сут		
Девушки 11- 15 лет	700-900	-	-
Девушки 15- 18 лет	620-820	-	-
Девушки старше 18 лет	620-820		
Юноши 11- 15 лет	1100-1500	-	-
Юноши 15- 18лет	1100-1500	-	-
Юноши старше 18 лет	1000-1400		

*Диетотерапия при наследственных болезнях аминокислотного обмена
.Методическое письмо. Москва 2013г.97 с.

Расчет суточного количества белка для детей первого года жизни проводится исходя из норм потребления белка для здоровых детей. Пациентам старше 1 года следует ориентироваться на безопасный уровень потребления белка и толерантность пациента к пищевому белку.

Безопасный уровень потребления белка

Возраст (годы)	Потребление белка г/кг	
1	1,4	
2	0,97	
3	0,9	
4	0,86	
5	0,85	
6	0,89	
7	0,91	
8-9	0,92	
10	0,91	
	Девочки/девушки	Мальчики/юноши
11	0,9	0,91
12-13	0,89	0,9
14	0,87	0,89
15	0,85	0,88
16	0,84	0,87
17	0,83	0,86

18	0,82	0,85
19	0,8	

Приложение А3.7 Специализированные продукты на основе аминокислот без лейцина¹.

Наименование продукта	Белок (экв.) г	Жир, г	Углеводы, г	Энергетическая ценность, ккал	Возраст применения
«Нутриген 14 - leu»****	14	23	50,4	470	от 0 до 1 года
«Нутриген 20 leu»****	20	18	50,2	443	старше 1 года
«Нутриген 40 leu»****	40	13	31,1	401	старше 1 года
«Нутриген 70 leu»****	70	0	4,0	296	старше 1 года

¹-продукты зарегистрированы на территории государств Таможенного Союза.

Приложение А3.8 Примерный суточный набор продуктов для пациентов с изовалериановой ацидезией

Таблица 1 - Примерный суточный набор продуктов, его химический состав и энергетическая ценность для детей дошкольного возраста с изовалериановой ацидезией

Продукты	Количество, г (мл)	Химический состав, г			Энергоценность, ккал
		белки	жиры	углеводы	
Хлеб низкобелковый	140	1,06	3,5	84,2	378
Хлебобулочные изделия	30	0,23	2,7	19,4	105
Сухая смесь низкобелковая	54	0,87	1,8	50	79,3
Вермишель низкобелковая	13,7	0,12	0,08	11,2	47,9
Крупа низкобелковая	25	1,7			
Сухой безбелковый напиток	24		5,0	17,2	114
Масло сливочное	20	0,1	16,5	0,16	149
Масло топленое	10	0,03	9,8	0,06	88,7
Масло растительное	15	-	14,9	-	134,8
Сахар	30	-	-	29,9	113,7

Варенье	20	-	-	14,0	56
Картофель	100/70	1,4	0,28	11,4	56
Капуста свежая	55/44	0,79	0,05	2,1	11,9
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 питания		9,5	70	258	1700

Низкобелковый рацион питания взрослых пациентов состоит из круп, специальных низкобелковых продуктов, фруктов и овощей, широкого ассортимента растительных масел, сладостей.

При этом разрешается свободно (без специальных расчетов) использовать свежие, замороженные или консервированные фрукты и овощи с содержанием белка менее 1 г на 100. При включении в питание фруктов или овощей с содержанием белка более 1 г / 100 г количество белка в них должно учитываться.

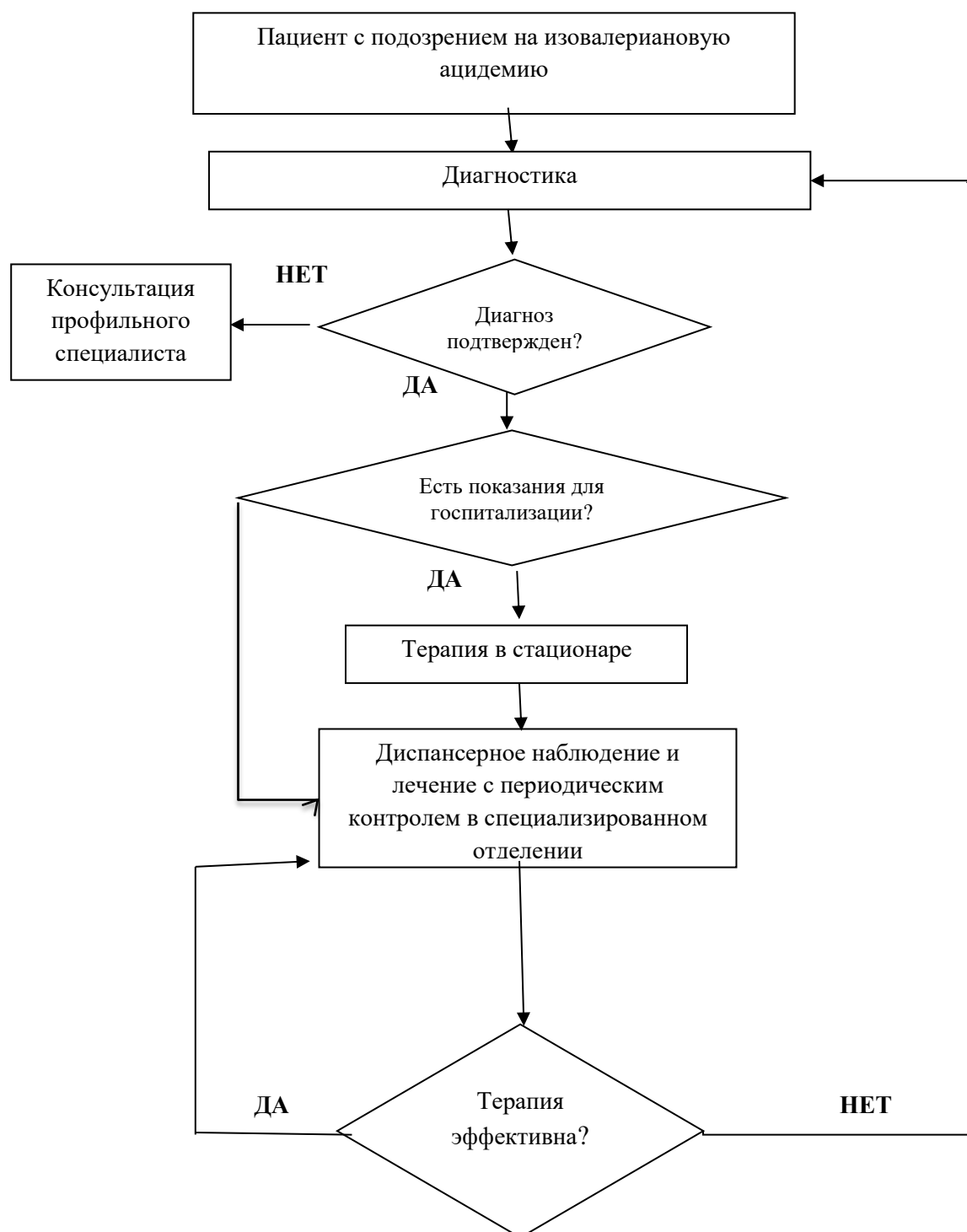
Приложение А3.9. Расшифровка примечаний

...** – препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи», Распоряжение Правительства РФ от 23 ноября 2020 г. № 3073-р

- применение off-label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и пациента в возрасте старше 15 лет;

**** - специализированный продукт лечебного питания, включенный в перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов (Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2021 год, утвержденный распоряжением Правительства Российской Федерации от 7 декабря 2020 г. № 3242-р).

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Изовалериановая ацидурия (ацидемия) – наследственное нарушение обмена аминокислоты лейцин.

Дети с подозрением на ИВА требуют тщательного обследования и наблюдения. Семьи, в которых есть больные с установленным диагнозом ИВА, 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, возможны судороги.

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 38,5⁰С 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 38,5⁰С 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 1.

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 1 - Основные принципы терапии на дому

А. Углеводы	Мальтодекстрин
Возраст	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 0-6 лет, возможна индивидуальная адаптация объема и дозы.

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

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

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

Не применяются