



АССОЦИАЦИЯ МЕДИЦИНСКИХ ГЕНЕТИКОВ

115522, г. Москва,
ул. Москворечье, д.1, к. 433
тел. +7(967)194-22-23
Исх.№ 2021/31-К от 20.09.2021

Директору Департамента
организации медицинской помощи
и санаторно-курортного дела,
Е.В. Каракулиной

копия:



№2-186891 от 22.09.2021

Директору Департамента
медицинской помощи детям и
службы родовспоможения
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
Е.Н Байбариной

Уважаемая Екатерина Валерьевна!

Согласно утвержденным порядкам и срокам разработки клинических рекомендаций (приказ Минздрава России от 28.02.2019 г. № 103н), направляем утвержденные клинические рекомендации:

Код МКБ-Х	Наименование клинических рекомендаций	Возрастная категория
E71.1	Другие виды нарушения обмена аминокислот с разветвленной цепью (Пропионовая ацидемия/ацидурия)	дети/взрослые

В состав рабочих групп для разработки клинических рекомендаций были включены врачи различных специальностей и ученые из медицинских и научных учреждений здравоохранения РФ. Клинические рекомендации прошли обсуждение и рецензирование в отделе методического обеспечения стандартизации ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России, одобрены Научно-практическим советом Минздрава России (протокол от 31.08.2021 №18/2-3-4).

Основными разработчиками клинических рекомендаций по Пропионовой ацидемии/ацидурии выступили три профессиональные некоммерческие организации: Ассоциация медицинских генетиков, Союз педиатров России и Российское трансплантологическое общество.

Направляем утвержденный документ для размещения на сайте Минздрава России в рубрикаторе клинических рекомендаций.

Приложение файл-pdf клинических рекомендаций: на 70 л. в 1 экз.

Президент Ассоциации
медицинских генетиков
член-корреспондент РАН

Директор Ассоциации
медицинских генетиков
доктор медицинских наук



С.И. Куцев

Е.С. Тюменцева

УТВЕРЖДАЮ

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



И. Куцев

УТВЕРЖДАЮ

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



Л. С. Намазова-Баранова

УТВЕРЖДАЮ

Председатель ООО «Российское
трансплантологическое
общество», академик РАН, д.м.н.,
Директор НМИЦ «ТИО им.
ак.В.И. Шумакова» Минздрава
России



С. В. Готьё

Клинические рекомендации

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

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

Возрастная группа: Дети/взрослые

Год утверждения: 2021

Разработчик клинической рекомендации:

- Союз педиатров России
- Ассоциация медицинских генетиков
- Российское трансплантологическое общество

Оглавление

Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	5
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	5
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	5
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.....	6
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	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	9
2.3 Лабораторные диагностические исследования	10
2.4 Инструментальные диагностические исследования.....	12
2.5 Иные диагностические исследования	14
2.5.1 Консультации и наблюдение специалистов.....	14
2.5.2 Дифференциальная диагностика	15
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	16
3.1 Консервативное лечение	16
3.1.1 Диетотерапия.....	16
3.1.2 Медикаментозное лечение.....	19
3.1.3 Лечение пациентов в период метаболического криза.....	20

3.2. Хирургическое лечение	25
3.3 Иное лечение	26
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	27
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	27
5.1 Профилактика	27
5.2 Диспансерное наблюдение	28
6. Организация оказания медицинской помощи	33
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	35
Критерии оценки качества медицинской помощи	36
Список литературы.....	37
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	41
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	45
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	48
Приложение А3.1. Схема метаболических процессов при пропаноновой ацидемии	51
Приложение А3.2. Нормы физиологической потребности в основных пищевых веществах и энергии для здоровых детей	52
Приложение А3.3. Потребность в метионине, треонине, валине, изолейцине у пациентов с пропаноновой ацидезией в зависимости от возраста	54
Приложение А3.4. Примеры расчетов питания для пациентов при инициации диетотерапии.	58
Приложение А3.5. Примерный суточный набор продуктов, его химический состав и энергетическая ценность для детей дошкольного возраста с пропаноновой ацидезией	59
Приложение А3.6. Метаболический контроль, мониторинг диетического лечения, нутритивного статуса и возможных отдаленных осложнений заболевания*	60
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	62
Приложение В. Информация для пациента	63
Приложение В2. Пример «экстренной памятки»	68
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	70

Список сокращений

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

КЩС – кислотно-щелочное состояние

МРТ – магнитно-резонансная томография

ТМС – метод 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 – 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.

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Пропионовая ацидемия (ацидурия) – генетически гетерогенное наследственное заболевание из группы органических ацидурий, 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), а также жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и холестерина.

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

Выделяют два генетически гетерогенных, но клинически сходных варианта пропионовой ацидемии (тип I и тип II), обусловленных дефицитом α - или β -субъединиц пропионил-КоА-карбоксилазы, которая участвует в метаболизме изолейцина, валина, треонина, метионина, жирных кислот с нечетным числом углеродных атомов и холестерина.

Ген *PCCA*, кодирующий α -субъединицу, локализован на длинном плече хромосомы 13 - 13q32, ген *PCCB*, кодирующий β -субъединицу - на длинном плече хромосомы 3 - 3q21-q22 [1].

Тип наследования пропионовой ацидемии I и II типа – аутосомно-рецессивный.

Патогенез заболевания 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 пропионовой, гидроксипропионовой, метиллимонной кислот и их производных приводит к метаболическому кетоацидозу и оказывает токсическое воздействие на различные ткани, приводя к жировой дегенерации печени, кардиомиопатии, атрофии различных отделов головного мозга, угнетению функции костного мозга. Как следствие возникает гипераммониемия, гиперглицинемия, гипогликемия. 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 А3.1.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

- Заболевание встречается в различных популяциях. Частота среди новорожденных в странах Европы 1:100 000 и США - 1:242 741. В части стран Азии и Ближнего Востока, в которых распространены близкородственные браки – от 1:2 000 (например, в Саудовской Аравии) до 1:40 000 [2, 3].

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

(МКБ-10)

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

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

Неонатальная форма ПА манифестирует на первой неделе жизни, характеризуется острым началом, кризовым течением. Наблюдается отказ от еды, рвота, обезвоживание, потеря веса, диффузная мышечная гипотония, гипотермия. Достаточно быстро развивается нарушение сознания (летаргия, кома), судороги. При лабораторном исследовании выявляется выраженный метаболический ацидоз, гиперкетонемия, гипераммониемия. Вероятность летального исхода в период метаболического криза при неонатальной форме около 40%.

При младенческой (инфантильной) форме заболевание проявляется метаболическими кризами, которые провоцируются приемом большого количества белковой пищи, ОРВИ, кишечными инфекциями и другими факторами, активирующими процессы катаболизма. Ранними признаками метаболического криза являются вялость, сонливость или раздражительность, отказ от еды, рвота. Неврологические расстройства прогрессируют вплоть до сопора или комы, которые могут привести к летальному исходу. Тяжесть состояния, главным образом, определяется выраженным метаболическим кетоацидозом, гипераммониемией, в ряде случаев – гипогликемией.

По данным литературы, у большинства пациентов с ПА выявляется задержка физического развития и психомоторного развития, частыми проявлениями ПА является экстрапирамидная симптоматика (хорея, тремор, тики, баллизм и др.), инсультоподобные эпизоды. У 50% детей развивается судорожный синдром: тонико-клонические судороги, абсансы, миоклонии. У 20—30% пациентов наблюдается дилатационная или гипертрофическая кардиомиопатия, нарушения ритма сердца – удлинённый интервал QT. Также описан острый панкреатит, атрофия зрительных нервов, эритематозный дерматит. Дети часто болеют ОРВИ, кишечными инфекциями. У пациентов старшего возраста развивается микроцефалия, умственная отсталость, симптоматическая эпилепсия, резистентная к проводимой фармакотерапии, спастический тетрапарез, экстрапирамидные нарушения. Возможно развитие внутричерепных кровоизлияний [1].

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

Диагностика ПА основана на анализе родословной, оценке данных анамнеза, клинических проявлений, результатах определения концентрации аминокислот (изолейцина, валина, метионина, треонина, глицина) в крови, пропионилкарнитина (C3) и свободного карнитина (C0) в крови, почечной экскреции органических кислот - 3-гидроксипропионовой, метиллимонной, пропионил- и тиглилглицина.

2.1 Жалобы и анамнез

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

- отягощенный семейный анамнез (наличие в семье больного с ПА, случаев внезапной смерти детей в раннем возрасте)*
- внезапное ухудшение состояния на фоне полного здоровья или ОРВИ,*
- нарушения вскармливания;*
- частые срыгивания/рвоту;*
- угнетение сознания;*
- вялость, слабость, сонливость;*
- судороги;*
- беспокойное поведение, плаксивость;*
- повышенное потоотделение;*
- мышечную гипотонию/мышечный гипертонус*
- непроизвольные/насильственные движения;*

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

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

- физическая или психоэмоциональная нагрузка.

2.2 Физикальное обследование

При осмотре необходимо обратить внимание на следующие основные клинические проявления:

неонатальный период

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

дети первых лет жизни

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

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

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Рекомендовано пациентам с клиническими признаками ПА проведение количественного определения уровня аминокислот в крови (Комплексное определение концентрации аминокислоты и ацилкарнитины в крови, Комплексное определение концентрации аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом tandemной масс-спектрометрии) с целью подтверждения диагноза ПА биохимическими методами и дифференциальной диагностики с другими наследственными нарушениями обмена веществ [1, 4, 5, 6, 7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Характерным для ПА является повышение концентрации 3-гидроксипропионовой, метиллимонной, 3-гидрокси-п-валериановой кислот, тиглилглицина, Также могут быть повышены 2-метил-3-оксовалериановая кислота, 3-гидрокси-2-метилмасляная кислота, 2-метил-3-оксочасяная кислота. Концентрация метилмалоновой кислоты в норме, что позволяет проводить дифференциальную диагностику с ММА.

- Рекомендовано пациентам с выявленными биохимическими изменениями, характерными для ПА, для подтверждения диагноза проводить молекулярно-генетическое

исследование с целью выявления мутаций в генах *PCCA*, *PCCB* (Комплекс исследований для диагностики органических ацидурий) с целью молекулярно-генетического подтверждения диагноза ПА [1, 4, 5, 6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: в большинстве случаев выявляют биаллельные патогенные варианты в генах *PCCA*, *PCCB*, что является основанием для молекулярно-генетического подтверждения диагноза. Однако, если обнаружен только один патогенный аллель или изменений в данных генах не выявлено, диагноз не может быть исключен, если присутствуют клинические и биохимические данные, указывающие на ПА. Изменения в генах могут представлять крупные перестройки, мутации сайта-сплайсинга, которые сложно выявить с применением стандартных методов молекулярно-генетического анализа.

- Рекомендовано пациентам с клиническими признаками ПА исследование общего (клинического) анализа крови развернутого с целью выявления нейтропении, тромбоцитопении, панцитопении, анемии [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

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

- Рекомендовано пациентам с клиническими признаками ПА при подозрении на развитие метаболического криза провести оценку уровня рН крови (Исследование уровня водородных ионов (рН) крови, Исследование уровня буферных веществ в крови), кетоновых тел (Обнаружение кетоновых тел в моче, Обнаружение кетоновых тел в моче экспресс-методом) с целью своевременной коррекции терапии [1, 4, 5, 6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендовано** пациентам с клиническими признаками ПА проведение компьютерной томографии головного мозга (Компьютерная томография головного мозга) и/или магнитно-резонансной томографии головного мозга (Магнитно-резонансная томография головного мозга,) с целью оценки состояния головного мозга, дифференциальной диагностики с другими наследственными заболеваниями и выявления изменений характерных для ПА [4, 9, 10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

Наркоз проводится по показаниям.

- **Рекомендовано** проведение электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ) всем пациентам с подозрением на ПА для диагностики кардиомиопатии и нарушений ритма сердца [4, 9, 10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- **Рекомендовано** пациентам с клиническими признаками ПА проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и почек (Ультразвуковое

исследование органов брюшной полости (комплексное), Ультразвуковое исследование почек) с целью диагностики панкреатита и поражения почек [4, 9, 10, 11, 12, 13, 25, 26, 27, 28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендовано** пациентам с ПА по показаниям проведение компьютерной или магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости, Магнитно-резонансной холангиографии, Магнитно-резонансной холангиопанкреатографии для оценки состояния внутренних органов [1, 27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: одним из частых осложнений ПА является панкреатит, который встречается у 4-18% пациентов [27]. Наркоз-по показаниям.

- **Рекомендован** пациентам с клиническими признаками ПА осмотр врача-офтальмолога (офтальмоскопия, визометрия, рефрактометрия, периметрия компьютерная, офтальмотонометрия, исследование цветоощущения, электрофизиологическое исследование (регистрация зрительных вызванных потенциалов коры головного мозга), Биомикрофотография глазного дна с использованием фундус-камеры, Биомикроскопия глазного дна, Оптическое исследование головки зрительного нерва и слоя нервных волокон с помощью компьютерного анализатора и др.) по показаниям, при наличии подозрений на поражение органа зрения [1, 8, 10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- **Рекомендовано** пациентам с клиническими признаками ПА проведение электроэнцефалографии (при диагностике и далее при судорожном синдроме) с целью своевременной диагностики и контроля лечения судорожного синдрома [1, 29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: также проводится электроэнцефалография с видеомониторингом.

- **Рекомендовано** пациентам с клиническими признаками ПА и подозрением на снижение слуха/при снижении слуха исследование слуха (проведение отоакустической эмиссии (Тональная аудиометрия, Речевая аудиометрия, Игровая аудиометрия, Регистрация

вызванных акустических ответов мозга на постоянные модулированные тоны (ASSR тест)) (при отсутствии экссудативного отита) с целью своевременной диагностики [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: исследования проводятся в зависимости от клинической ситуации.

2.5 Иные диагностические исследования

2.5.1 Консультации и наблюдение специалистов

- **Рекомендуется** для наблюдения пациентов с установленным диагнозом ПА применять мультидисциплинарный подход в виду того, что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей [4, 6, 9, 10, 14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- **Рекомендуется** консультация врача-диетолога или врача-генетика всем детям с ПА для назначения патогенетической диетотерапии и далее при необходимости с целью коррекции диетотерапии [4, 6, 9, 10, 14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

- **Рекомендуется** консультации первичная и повторные врача-психиатра при подозрении или наличии психических расстройств (психозы, биполярное расстройство и др.) с целью своевременной диагностики и лечения выявленной патологии [4, 6, 9, 10, 13, 14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

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

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

- Рекомендуется консультации первичная и повторные врача-реабилитолога, медицинского психолога и логопеда-дефектолога для планирования индивидуальной реабилитационной программы психолого-педагогической поддержки пациентам с ПА и их семьям [4, 6, 10,14, 16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

Услуги логопеда:

Медико-логопедическое исследование при дисфагии

Медико-логопедическое исследование при афазии

Медико-логопедическое исследование при дизартрии

Медико-логопедическая процедура при дисфагии

Медико-логопедическая процедура при афазии

Медико-логопедическая процедура при дизартрии

Медико-логопедическая тонально-ритмическая процедура

Медико-логопедическая процедура с использованием интерактивных информационных технологий

2.5.2 Дифференциальная диагностика

- Рекомендовано проводить дифференциальную диагностику с 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, с митохондриальными заболеваниями, нарушениями гликозилирования, гликогенозами и др. [4, 6, 9, 10, 14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

Основные принципы терапии при ПА направлены на предотвращение метаболической декомпенсации (метаболического криза), снижение образования пропионатов, предупреждении развития токсического поражения тканей головного мозга и внутренних органов, с обеспечением при этом процессов нормального роста и нутритивного статуса детей. Основными компонентами комплексного лечения пациентов служат низкобелковая диета с использованием специализированные продуктов питания без патогенетически значимых аминокислот, препараты левокарнитина, биотина (в случаях, когда подтверждается чувствительность к биотину). По показаниям назначают противоэпилептические препараты и другие виды симптоматической терапии [1, 30, 31, 32].

3.1 Консервативное лечение

3.1.1 Диетотерапия

- Рекомендовано пациентам с клиническими проявлениями, характерными для ПА, ограничить поступление белка (в том числе до получения лабораторных результатов, подтверждающих заболевание) с целью предотвращения развития метаболического криза [4, 6, 9, 10, 14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: поскольку развитие метаболического криза может привести к необратимым изменениям со стороны нервной системы, при подозрении на ПА следует собрать биоматериал для проведения биохимического тестирования и затем перевести пациента на питание с низким содержанием белка. Для детей первого полугодия жизни грудное вскармливание или вскармливание детскими молочными смесями с низким содержанием белка (1,2 -1,3 г/100 мл восстановленного продукта). Для детей старше 6 месяцев - исключение

высокобелковых продуктов (мясо, творог, рыба) из рациона. Биохимические тесты проводятся в течение 3-7 дней, а молекулярно-генетические исследования могут потребовать около 2-3 недель. Поэтому необходимо, чтобы в этот период ребенок находился на низкобелковой диете.

- Рекомендовано всем пациентам после подтверждения диагноза ПА строгое ограничение белка натуральных пищевых продуктов с целью сведения к необходимому минимуму поступление в организм аминокислот метионина, треонина, валина, изолейцина. [4, 10, 16, 17, 18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

После подтверждения диагноза тактика диетотерапии основана на следующих принципах:

- *ограничение поступления изолейцина, валина, треонина и метионина с пищей до минимальной потребности; Для детей первого полугодия жизни ограничение распространяется на материнское молоко или детские молочные или соевые смеси, для детей второго полугодия жизни – запрет на введение в качестве прикорма высокобелковых продуктов (мяса, рыбы, творога, яиц, молочных продуктов, бобовых и т.д.), для пациентов старше одного года – строгие ограничения в использовании высокобелковых продуктов*
 - *обеспечение физиологической потребности в других аминокислотах и необходимых нутриентах для предупреждения их недостаточности и поддержания анаболизма;*
 - *обеспечение достаточного количества жидкости, дробный прием пищи без длительных ночных перерывов во избежание голодания (перерыв между кормлениями, включая ночные, не более 3 часов), особенно детям грудного и раннего возраста;*
 - *ограничение потребления жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и холестерина;*
 - *исключение голодания, предупреждение активации процессов катаболизма;*
- общий белок лечебного рациона рассчитывается исходя из возрастных потребностей ребенка (Приложение А3.2), а также с учетом толерантности пациента к белку в зависимости от формы и тяжести течения заболевания [4, 18]:*

○ квота белка натуральных продуктов назначается с учетом минимальной потребности в патогенетически значимых аминокислотах – метионине, треонине, валине, изолейцине (Приложение А3.3);

○ с целью компенсации дефицита белка используются специализированные продукты на основе аминокислот без метионина, треонина, валина, изолейцина (Приложение А3.3).

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

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

- Рекомендована всем пациентам обязательная компенсация дефицита белка за счет специализированных смесей на основе аминокислот, соответствующих возрастным потребностям в основных пищевых веществах и энергии, но не содержащих метионин, треонин, валин, изолейцин с целью поддержания адекватного нутритивного статуса [4, 10, 16, 17, 18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендовано всем пациентам обеспечение достаточной энергетической ценности рациона в основном за счет углеводов с целью поддержания процессов анаболизма и предотвращения развития процессов катаболизма [4, 10, 17, 19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендовано всем пациентам 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 [4, 10, 16, 17, 18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- Рекомендовано обеспечение всех пациентов достаточным количеством жидкости с целью профилактики нарушения водно-электролитного баланса [4, 10, 16, 18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендовано всем пациентам дробный прием пищи без длительных ночных перерывов во избежание голодания, особенно детям грудного и раннего возраста [4, 10, 16, 18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

3.1.2 Медикаментозное лечение.

- Рекомендовано всем пациентам проведение пробного лечения биотином (биологически активная добавка) для выявления чувствительности к этому кофактору при установленном диагнозе ПА с целью определения чувствительности к препарату и определения показаний к назначению [4, 10, 16, 18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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 всем пациентам назначение больших доз #левокарнитина с целью повышения выведения токсичной пропионовой кислоты и ликвидации карнитиновой недостаточности карнитина [4, 10, 16, 18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: #левокарнитин назначается из расчета 100-200 мг/кг/сут в 2-4 приема, доза корректируется в зависимости от клинического ответа и уровня карнитина [25, 33, 34]. Терапия проводится практически непрерывно. В период метаболического криза и острой гипераммониемии доза может быть увеличена до 300 мг/кг/сут. Однако группа экспертов не рекомендует превышать суточную дозу левокарнитина выше 12 г в сутки для взрослых [1]. Терапия проводится практически непрерывно.

- Рекомендовано всем пациентам с ПА назначение антибактериальной терапии с целью коррекции обмена веществ путем нормализации кишечной микробиоты [10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: учитывая, что около 25% пропионатов образуются под влиянием жизнедеятельности кишечной микробиоты, дополнительным способом коррекции обмена является антибактериальная терапия с целью подавления активности патогенных и условно патогенных микроорганизмов. Назначают курсы #метронидазола** в дозе 10-20 мг/кг/сут в 2-3 приема в течение 10-14 дней; через 3-4 недели курс при необходимости повторяют, чередуя с #амоксциллином** в дозе 50 мг/кг или #Ко-тримоксазолом [Сульфаметоксазол+Триметоприм]** в дозе 20 мг/кг [38].

Чередование препаратов необходимо для профилактики развития резистентности микрофлоры к антимикробной терапии.

- Рекомендованы пациентам с ПА по показаниям витамины поливитамины с минеральными веществами (содержащие колекальциферол**, цианокобаламин**, фолиевая кислота**, препараты цинка, препараты селена и другие) в возрастных дозировках с целью коррекции нутритивного статуса [4, 10, 16, 18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: У пациентов с симптоматической эпилепсией или изменениями на ЭЭГ ноотропные препараты (N06B - Психостимуляторы и ноотропные препараты) назначают с осторожностью во избежание провокации эпилептических приступов.

3.1.3 Лечение пациентов в период метаболического криза

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

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

[1, 2, 4, 14].

- Рекомендована экстренная госпитализация пациентов с ПА при угрозе или в случае развития метаболического криза с целью незамедлительного проведения интенсивной терапии и предотвращения жизнеугрожающих осложнений [4, 10, 16, 18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: факторы, способные спровоцировать метаболический криз:

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

- Рекомендовано пациентов с метаболическим кризом на фоне ПА перевести на питание исключительно смесью аминокислот без изолейцина, метионина, треонина и валина, но не более чем на 24-48 часа с целью снижения образования токсичных метаболитов [4, 10, 16, 18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- Рекомендовано пациентам в метаболическом кризе снизить потребление общего пищевого белка в рационе пациентов с ПА, суточный уровень белка –эквивалента должен быть не ниже безопасного уровня, при этом обеспечить высококалорийное питание (таблица 1) с целью снижения образования токсичных метаболитов [4, 10, 16, 18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

*Таблица 1 - Безопасный уровень потребления белка и потребность в энергии у детей различного возраста с пропониовой ацидезией в период метаболического криза**

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

**- адаптировано из Matthias R Baumgartner et al. 2014 [10].*

- Рекомендовано через 24-48 часа после отмены натурального белка (в период метаболического криза) пациентам с ПА постепенно вводить продукты, содержащие натуральный белок целью предотвращения катаболизма и обеспечения необходимыми нутриентами [2, 4, 10, 16, 18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- Рекомендовано пациентам с метаболическим кризом на фоне ПА применять глюкозополлимерные растворы (мальтодекстрин), а также низкобелковые продукты на основе крахмала для поддержания соответствующей энергетической ценности рациона [2, 4, 10, 16, 18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендовано увеличение дозы #левокарнитина и биотина (биологически активная добавка) (в случае доказанной чувствительности к терапии биотином) пациентам в метаболическом кризе на фоне ПА для повышения эффективности терапии [2, 4, 10, 14, 16, 18, 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

- **Рекомендовано** внутривенное введение раствора декстрозы с целью восполнения энергетического и предотвращения развития неврологических нарушений у пациентов с ПА [2, 4, 10, 14, 16, 18, 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

*Внутривенное введение раствора декстрозы** из расчета: новорожденные и дети до 3-х лет 10-12 мг/кг/мин, от 3 до 10 лет 8-10 мг/кг/мин, старше 10 лет 5-8 мг/кг/мин. При снижении глюкозы ниже 2,5 ммоль/л в крови необходимо внутривенное струйное введение 10%-25% декстрозы** из расчета 2-3 мл/кг, далее переходят на внутривенное капельное введение 10% декстрозы** со скоростью 7 - 9 мг/кг/мин до нормализации уровня глюкозы в крови.) Назначение декстрозы** не только восполняет тканевой энергетический дефицит, но и подавляет липолиз и снижает продукцию токсичных дериватов жирных кислот.*

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

*Растворы для внутривенных инфузий, содержащие 10% декстрозу** (или более) следует использовать даже при нормальном уровне глюкозы в крови. Если у пациента*

развивается значительная гипергликемия (например, уровень глюкозы в крови больше 250 мг/дл) с глюкозурией и имеются признаки метаболической декомпенсации, то следует рассмотреть возможность начала инфузии инсулина (#инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный) **) вместо снижения скорости инфузии декстрозы**, способствуя анаболическому состоянию. Начальная доза для инфузии инсулина составляет 0,01 МЕ/кг/мин. Уровень инсулина следует титровать, чтобы поддерживать уровень глюкозы в крови между 100 и 150 мг/дл.

Следует отметить, что инфузия более концентрированного раствора декстрозы** (15-25%) при более низкой скорости инфузии посредством центрального катетера может потребоваться при недостаточной сердечной функции. Кроме того, следует соблюдать осторожность при прекращении внутривенной инфузии - необходимо медленно снижать скорость, чтобы избежать состояния реактивной гипогликемии. Если у пациента развивается значительная гипергликемия (например, уровень глюкозы в крови больше 250 мг/дл) с глюкозурией и имеются признаки метаболической декомпенсации, то следует рассмотреть возможность начала внутривенного введения инсулинов и их аналогов (при гликемии выше 14 ммоль/л) с целью поддержания адекватного уровня глюкозы крови [36].

- Рекомендована пациентам с ПА коррекция метаболического ацидоза при метаболическом кризе на фоне ПА путем внутривенного введения щелочных растворов [1,10].

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

Комментарии: для коррекции метаболического ацидоза используются растворы Натрия гидрокарбоната** (код АТХ – В05ХА), Калия хлорид+Натрия гидрокарбонат+Натрия хлори д. Натрия гидрокарбонат** применяется в виде 8,4% и 4,2% раствора для удобства перерасчета на ммоль NaHCO_3 . Его дозировка (ммоль) определяется по формуле: $(-\text{BE}) \times \text{масса тела (кг)} \times 0,3$. Кроме того, пациентам рекомендуется щелочное питье – раствор соды из расчета ½-1 чайная ложка на 200 мл воды, щелочные минеральные воды.

В зависимости от тяжести состояния каждые 6-12 часов контролировать показатели кислотно-основного состояния крови, уровня натрия и калия в крови. Пациентам в метаболическом кризе на фоне ПА необходимо контролировать содержание 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) с целью контроля лечения [2, 4, 10, 14, 16, 20].

- Рекомендовано назначение натрия бензоата (биологически активная добавка) при уровне аммиака в крови выше 200 мкмоль/л пациентам с ПА при развитии метаболического криза [16, 21, 22, 23, 35].

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

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

Согласно международным рекомендациям по лечению гипераммониемии показано внутривенное введение препаратов, связывающих аммиак, однако в настоящее время на территории Российской Федерации данные лекарственные средства не зарегистрированы. Бензоат натрия для перорального введения зарегистрирован, возможно изготовление лекарственной формы в аптеке по рецепту врача. Поэтому все препараты, связывающие аммиак, являются препаратами off-label или не зарегистрированы и требуют оформления врачебной комиссии и согласия родителей/законных представителей и пациента с 15 лет. Прием данных препаратов при гипераммониемии необходим по жизненным показаниям.

3.2. Хирургическое лечение

- Рекомендовано пациентам с ПА при прогрессирующем течении патологического процесса в печени рассмотреть возможность трансплантации печени по жизненным показаниям [1, 4, 10, 16, 18, 24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: проводится согласно рекомендациям по трансплантации печени.

- Рекомендовано пациентам с ПА во время подготовки к хирургическим вмешательствам, проведения анестезиологических пособий и в случаях, когда требуется удлинить период голодания использовать внутривенное введение растворов декстрозы** и

электролитов растворы, влияющие на водно-электролитный баланс (калия хлорид+натрия ацетат+натрия хлорид**) с целью регидратации, при отсутствии противопоказаний к введению значительных объемов жидкостей, и предотвращения развития метаболического криза [2, 4, 10, 14, 16, 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.3 Иное лечение

- Рекомендовано пациентам с ПА рассмотреть вопрос о необходимости проведения перитонеального диализа или гемодиализа при отсутствии быстрой положительной реакции на интенсивную терапию, сохраняющемся кетоацидозе и гипераммониемии с целью коррекции данных состояний [4, 10, 16, 18, 24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

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

- Рекомендовано пациентам с ПА проведение реабилитационных мероприятий, направленных на социальную адаптацию, поддержание и развитие когнитивных и интеллектуальных функций [1, 10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендовано пациентам с ПА проведение психологической поддержки и обучения родителей правилам организации помощи и диетотерапии в межприступный период и в период угрозы метаболического криза [4, 10, 16, 18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

5.1 Профилактика

Неонатальный скрининг в Российской Федерации проводится в г. Москва и Приморском крае.

- Рекомендована консультация врача-генетика семьям после установления диагноза пациентам с ПА с целью разъяснений генетического риска, обсуждения возможностей пренатальной и преимплантационной диагностики [1, 10].

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

*Комментарии: учитывая аутосомно-рецессивный тип наследования ПА, для каждой беременности риск рождения ребенка с ПА составляет 25%. С целью проведения пренатальной и преимплантационной диагностики супружеской паре предварительно необходимо пройти обследование на гетерозиготное носительство мутаций в генах *RSCA* и *RSCB*, обратившись в специализированные диагностические лаборатории и медицинские центры. Пренатальная диагностика проводится молекулярно-генетическими методами,*

путем исследования ДНК, выделенной из биоптата ворсин хориона и/или клеток амниотической жидкости и/или плодной крови.

- **Рекомендовано** с целью профилактики развития метаболических кризов информирование родителей (или законных представителей) пациента с ПА о характере заболевания, провоцирующих факторах и предвестниках криза, возможных его последствиях [1, 10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендовано** пациентам с ПА проводить профилактическую вакцинацию в соответствии с национальным календарем профилактических прививок, включая вакцинацию против гриппа и ротавирусной инфекции с соблюдением возрастных ограничений иммунобиологических препаратов на фоне строгого выполнения диетических и лечебных назначений с целью формирования эффективного иммунного ответа от инфекций и предотвращения развития метаболических кризов [1, 10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

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

5.2 Диспансерное наблюдение

- **Рекомендовано** в процессе комплексного лечения пациентов с ПА осуществлять контроль показателей общего (клинического) анализа крови развернутого, общего белка, Исследование уровня альбумина в крови, преальбумин, глюкозы, сывороточного железа, лактата (молочной кислоты), количественного определения уровня аминокислот (глицин, лейцин, изолейцин, валин, треонин) в крови (Комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови, Комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом tandemной масс-спектрометрии), свободного карнитина и пропионилкарнитина. Контролировать параметры

кислотно-основного состояния крови (Исследование уровня водородных ионов (pH) крови, Исследование уровня буферных веществ в крови) [1, 10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

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

- **Рекомендовано** в процессе комплексного лечения с ПА проводить определение почечной экскреции 3-гидроксипропионовой, метиллимонной кислот (Комплексное определение содержания органических кислот в моче) с целью своевременного предотвращения развития метаболического криза [1, 10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

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

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

- **Рекомендовано** определение уровня общего кальция, ионизированного кальция неорганического фосфора в крови, общего магния в сыворотке крови, активность щелочной

фосфатазы, Исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови, Исследование уровня паратиреоидного гормона в крови – с целью оценки метаболизма кальция и контроля остеопении [1, 10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *исследования проводятся ежегодно*

- **Рекомендовано** Определение уровня витамина В12 (цианокобаламин) в крови, Исследование уровня фолиевой кислоты, Исследование уровня ферритина в крови с целью оценки нутритивного статуса – ежегодно [1, 10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендовано** Определение активности липазы в сыворотке крови, Определение активности панкреатической амилазы в крови – не реже 1 раза в 6 мес с целью контроля функции поджелудочной железы и своевременного выявления панкреатита [1, 10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендовано** пациентам с ПА исследование уровня креатинина в крови, Исследование уровня мочевины в крови, Исследование уровня мочевой кислоты в крови, Исследование уровня цистатина С в крови, Исследование уровня кальция в моче, Исследование уровня фосфора в моче, Определение белка в моче, Определение альбумина в моче, Определение количества белка в суточной моче с целью оценки почечной функции – не реже 1 раза в год, начиная с 6-летнего возраста или ранее – при нарушении функции почек. Исследование функции нефронов по клиренсу креатинина (проба Реберга) – при отклонениях от нормы вышеуказанных параметров [1, 10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- **Рекомендовано** для оценки эффективности длительного лечения использовать референсные показатели содержания патогенетически значимых аминокислот в крови и патологических метаболитов в моче [2, 4, 10, 14, 16, 18, 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендовано осуществлять контроль нутритивного статуса с коррекцией питания в зависимости от состояния пациента и его толерантности к белку [2, 4, 10, 14, 16, 18, 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

- Рекомендовано своевременно корректировать дисфункцию желудочно-кишечного тракта у пациента с ПА, сопровождающуюся рвотой, запором с целью предотвращения развития метаболического криза [1, 10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: дети с ПА 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.

- Рекомендовано проведение электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ) всем пациентам с ПА ежегодно, при необходимости чаще для диагностики кардиомиопатии и нарушений ритма сердца и проведения лечения согласно соответствующим клиническим рекомендациям [4, 9, 10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

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

- Рекомендовано пациентам с ПА проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и почек (Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), Ультразвуковое исследование почек) по показаниям, в том числе при болях в животе, в связи с возможностью развития панкреатитов и поражения почек [4, 9, 10, 12, 13, 25, 26, 27, 28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: кратность проведения определяется индивидуально

- Рекомендовано пациентам с ПА по показаниям проведение компьютерной или магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости, Магнитно-резонансной холангиографии, Магнитно-резонансной холангиопанкреатографии для оценки состояния внутренних органов [1, 27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: кратность проведения определяется индивидуально. Наркоз-по показаниям.

- Рекомендовано пациентам с ПА осмотр врача-офтальмолога при наличии подозрений на поражение органа зрения, в том числе, возможного развития атрофии зрительного нерва ежегодно после 6 лет [4, 9, 10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендовано наблюдение пациента с ПА после выписки из стационара в амбулаторно-поликлинических условиях врачом-педиатром/врачом-терапевтом/врачом общей практики (семейным врачом), врачом-неврологом, врачом-диетологом, с целью своевременной коррекции терапии при необходимости [1, 10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендована консультация врача-генетика детям с ПА с целью назначения и коррекции диетотерапии, осуществления контроля за её соблюдением; семьям, имеющим родственников с ПА, для планирования деторождения [6, 9, 10, 14, 37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- Рекомендован мультидисциплинарный подход к наблюдению и лечению пациентов с ПА специалистами разных профилей (врачом-педиатром, врачом-терапевтом, семейным врачом, врачом-генетиком, врачом-неврологом, врачом-диетологом, врачом-травматологом-ортопедом, врачом-эндокринологом/врачом-детским эндокринологом, врачом-кардиологом/врачом-детским кардиологом, врачом-офтальмологом, врачом-сурдологом-оториноларингологом, врачом-стоматологом/врачом-детским стоматологом, врачом-гастроэнтерологом, врачом-аллергологом-иммунологом, врачом-гематологом/врачом-детским гематологом, врачом-психиатром, врачом-реабилитологом, медицинским психологом, логопедом-дефектологом и другими) с целью обеспечения комплексной терапии и своевременной её коррекции при необходимости [1, 10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: пациенты с симптоматической эпилепсией нуждаются в наблюдении врача-невролога с опытом работы с пациентами с эпилепсией, а также врача-кардиолога (врача-детского кардиолога), врача-гастроэнтеролога, врача-офтальмолога в связи с высоким риском развития кардиомиопатии, нарушений ритма сердца, острого панкреатита, атрофии зрительных нервов. Необходим контроль ЭЭГ, ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровское мониторирование сердечного ритма УЗИ внутренних органов (1-2 раза в год по показаниям).

Ежегодно пациенты должны проходить углубленную диспансеризацию, где также осуществляются необходимые реабилитационные мероприятия (Приложении А3.5).

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

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

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

Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию:

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

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

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

Принципы организации медицинской помощи пациентам с ПА

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

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

- 1) Пациент и его представители должны получать полную информацию о заболевании, его течении, патогенезе, прогнозах, осложнениях и методах возможной терапии.

- 2) Диагноз ПА подразумевает возможность оказания первичной, специализированной и паллиативной помощи на всех этапах заболевания.
- 3) При постановке диагноза ПА, семья должна быть направлена к специалисту, имеющему опыт работы с пациентами с ПА, обладающего современной информацией о течении заболевания и возможности участия в клинических испытаниях (новых лекарственных препаратов и/или технических устройств). Также важным является информирование семей о существующих общественных организациях, работающих с этой группой пациентов.
- 4) К наблюдению за пациентом с ПА должна быть привлечена мультидисциплинарная команда специалистов в составе: врача-педиатра, врача-терапевта, семейного врача, врача-генетика, врача-невролога, врача-диетолога, врача-травматолога-ортопеда, врача-эндокринолога/врача-детского эндокринолога, врача-кардиолога/врача-детского кардиолога, врача-офтальмолога, врача-сурдолога-оториноларинголога, врача-стоматолога/врача-детского стоматолога, врача-гастроэнтеролога, врача-аллерголога-иммунолога, врача-гематолога/врача-детского гематолога, врача-психиатра, врача-реабилитолога, медицинского психолога, логопеда-дефектолога и других. Другие специалисты должны привлекаться по мере возникновения специфических проблем.

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

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

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 пациента зависит от тяжести заболевания, наличия инсультоподобных состояний, вовлечения в патологический процесс внутренних органов (почки, сердце, поджелудочная железа), а также сроков начала

специализированной терапии и качества лечения, способного предупредить приступы метаболической декомпенсации.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнено пациентам с клиническими признаками ПА проведение количественного определения уровня аминокислот в крови (Комплексное определение концентрации аминокислоты и ацилкарнитины в крови, Комплексное определение концентрации аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом тандемной масс-спектрометрии) при установлении диагноза	Да/нет
2.	Проведен молекулярно-генетический анализ при установке диагноза	Да/нет
3.	Проведена консультация врача- генетика при установке диагноза	Да/нет
4.	Назначена диетотерапия при установленном диагнозе ПА, далее контроль не реже 1 раза в год	Да/нет
5.	Назначено лечение #левокарнитином при наличии медицинских показаний и отсутствии противопоказаний	Да/нет
6.	Выполнены мероприятия по коррекции диетотерапии и проведению интенсивной терапии при метаболическом кризе	Да/нет

Список литературы

1. Baumgartner, M.R., Hörster, F., Dionisi-Vici, C. *et al.* Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis* 9, 130 (2014). <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0130-8>
2. Chapman K.A., Gramer G., Viall S. *et al.* Incidence of maple syrup urine disease, propionic acidemia, and methylmalonic aciduria from newborn screening data *Mol. Genet. Metab. Rep.*, 15 (2018), pp. 106-109
3. Saudubray J.M., Baumgartner M.R., Walter J. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment* (6th ed.), Springer, Berlin, Germany (2016) 658p
4. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Бушуева Т.В., Маслова О.И., Кузенкова Л.М., Журкова Н.В., Звонкова Н.Г. и др. Диетотерапия при наследственных болезнях аминокислотного обмена Методическое письмо. Москва. 2013. 97 с.
5. Grünert S.C., Müllerleile S., de Silva L. *et al.* Propionic acidemia: neonatal versus selective metabolic screening. *J Inher Metab Dis* 2012, 35:41–49.
6. Grünert S.C., Müllerleile S., De Silva L. *et al.* Propionic acidemia: clinical course and outcome in 55 pediatric and adolescent patients. *Orphanet J Rare Dis* 2013, 8:6.
7. С.В. Михайлова, Е.Ю. Захарова, А.С. Петрухин: Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. Москва, издательство «Литтерра» 2019, 34-36 с.
8. Shchelochkov OA, Carrillo N, Venditti C. Propionic Acidemia. 2012 May 17 [updated 2016 Oct 6]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. PMID: 22593918.
9. Chapman K.A., Gropman A., MacLeod E. *et al.* Acute management of propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2012, 105:16–25.
10. Matthias R.Baumgartner, Hörster F., Carlo Dionisi-Vici *et al.* Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic academia Baumgartner *et al.* *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, 9:130.

11. Çaltık Yılmaz A, Kiliç M, Büyükkaragöz B. et al. Urolithiasis in an infant with propionic acidemia: answer. *Pediatr Nephrol*. 2015 Jan;30(1):77-8
12. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.
<http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
13. Haijes HA, Jans JJM, Tas SY. Et al. Pathophysiology of propionic and methylmalonic acidemias. Part 1: Complications. *J Inherit Metab Dis*. 2019 Sep;42(5):730-744
14. Dweikat IM, Naser EN, Abu Libdeh AI OJN, et al. Propionic acidemia mimicking diabetic ketoacidosis. *Brain Dev* 2011, 33:428–431.
15. 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.
16. Picca S, Bartuli A, Dionisi-Vici C: Medical management and dialysis therapy for the infant with an inborn error of metabolism. *Semin Nephrol* 2008, 28:477–480. Chapman KA, Summar ML: Propionic acidemia consensus conference summary. *Mol Genet Metab* 2012, 105:3–4.
17. Jurecki E., Ueda K., Frazier D. et al. Nutrition management guideline for propionic acidemia: An evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab*. 2019 Apr;126(4):341-354
18. Carrillo-Carrasco N, Venditti C: Propionic Acidemia. University of Washington: Seattle; 2012.
19. МР 2.3.1.2432-08 "Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации" (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.).
20. 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.
21. Kiykim E, Oguz O, Duman C, Zubarioglu T, Cansever MS, Zeybek ACA. Long-term N-carbamylglutamate treatment of hyperammonemia in patients with classic organic acidemias. *Mol Genet Metab Rep*. 2021 Jan 30;26:100715.

22. Orphanet Journal of Rare Diseases <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-014-0130-8/tables/7>
23. UCD GUIDELINE – 1st REVISION 2018 – AWMF
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-006l_S3_Diagnostik-Therapie-Harnstoffzyklusstoerungen_2018-06.pdf
24. Arbeiter AK, Kranz B, Wingen AM. et al. Continuous venovenous haemodialysis (CVVHD) and continuous peritoneal dialysis (CPD) in the acute management of 21 children with inborn errors of metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 2010, 25:1257–1265.
25. Feillet F, Bodamer OA, Dixon MA, Sequeira S, Leonard JV. Resting energy expenditure in disorders of propionate metabolism. *J Pediatr*. 2000 May;136(5):659-63
26. Orkin SH, Trout AT, Fei L, Lin TK, Nathan JD, Thompson T, Vitale DS, Abu-El-Haija M. Sensitivity of Biochemical and Imaging Findings for the Diagnosis of Acute Pancreatitis in Children. *J Pediatr*. 2019 Oct;213:143-148.e2
27. Choe JY, Jang KM, Min SY, Hwang SK, Kang B, Choe BH. Propionic Acidemia with Novel Mutation Presenting as Recurrent Pancreatitis in a Child. *J Korean Med Sci*. 2019;34(47):e303. Published 2019 Dec 9. doi:10.3346/jkms.2019.34.e303
28. Khurana V, Ganguly I. Recurrent acute pancreatitis. *JOP*. 2014 Sep 28;15(5):413-26. doi: 10.6092/1590-8577/2417. PMID: 25262707
29. Schreiber J, Chapman KA, Summar ML, Ah Mew N, Sutton VR, MacLeod E, Stagni K, Ueda K, Franks J, Island E, Matern D, Peña L, Smith B, Urv T, Venditti C, Chakarapani A, Gropman AL. Neurologic considerations in propionic acidemia. *Mol Genet Metab*. 2012;105:10–15
30. Haijes HA, van Hasselt PM, Jans JJM, Verhoeven-Duif NM. Pathophysiology of propionic and methylmalonic acidemias. Part 2: Treatment strategies. *J Inherit Metab Dis*. 2019 Sep;42(5):745-761
31. Matern D, Seydewitz HH, Lehnert W, Niederhoff H, Leititis JU, Brandis M. Primary treatment of propionic acidemia complicated by acute thiamine deficiency. *J Pediatr*. 1996 Nov;129(5):758-60
32. Mayatepek E, Schulze A. Metabolic decompensation and lactic acidosis in propionic acidemia complicated by thiamine deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 1999 Apr;22(2):189-90

33. Felicia J Gliksman, DO, MPH; Chief Editor: Helmi L Lutsep, MD Propionic Acidemia
<https://emedicine.medscape.com/article/1161910-overview>
34. V. Reid Sutton, Kimberly A. Chapman, Andrea L. Gropman et al. Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia, *Molecular Genetics and Metabolism*, Volume 105, Issue 1, 2012, Pages 26-33, ISSN 1096-7192,
<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.08.034>.
35. Haijes, H.A., Jans, J.J.M., van der Ham, M. et al. Understanding acute metabolic decompensation in propionic and methylmalonic acidemias: a deep metabolic phenotyping approach. *Orphanet J Rare Dis* 15, 68 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13023-020-1347-3>
36. Rafique M. Emerging trends in management of propionic acidemia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014 Apr;58(3):237-42.
37. Aldubayan SH, Rodan LH, Berry GT, Levy HL. Acute Illness Protocol for Organic Acidemias: Methylmalonic Acidemia and Propionic Acidemia. *Pediatr Emerg Care*. 2017 Feb;33(2):142-146
38. Touati, G., Valayannopoulos, V., Mention, K., et al. (2006). *Methylmalonic and propionic acidurias: Management without or with a few supplements of specific amino acid mixture*. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 29(2-3), 288–298. doi:10.1007/s10545-006-0351-7

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Назаренко Людмила Павловна - профессор, д.м.н., заместитель директора по научной и лечебной работе, руководитель лаборатории наследственной патологии НИИ

медицинской генетики, Томского НИМЦ РАН, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).

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

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

Пашкова Ирина Евгеньевна – к.м.н., заведующая педиатрическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

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

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

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

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

Российской Федерации, доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России.

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

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

Тепяев Рустэм Фаридович – д.м.н. заведующий отделения реанимации и интенсивной терапии ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России.

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

Представители общественных пациентских организаций:

Погосян Нелли Сергеевна – представитель Всероссийского общества орфанных заболеваний

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

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

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

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

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

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

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

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

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

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

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

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

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

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

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

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

Порядок обновления клинических рекомендаций.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

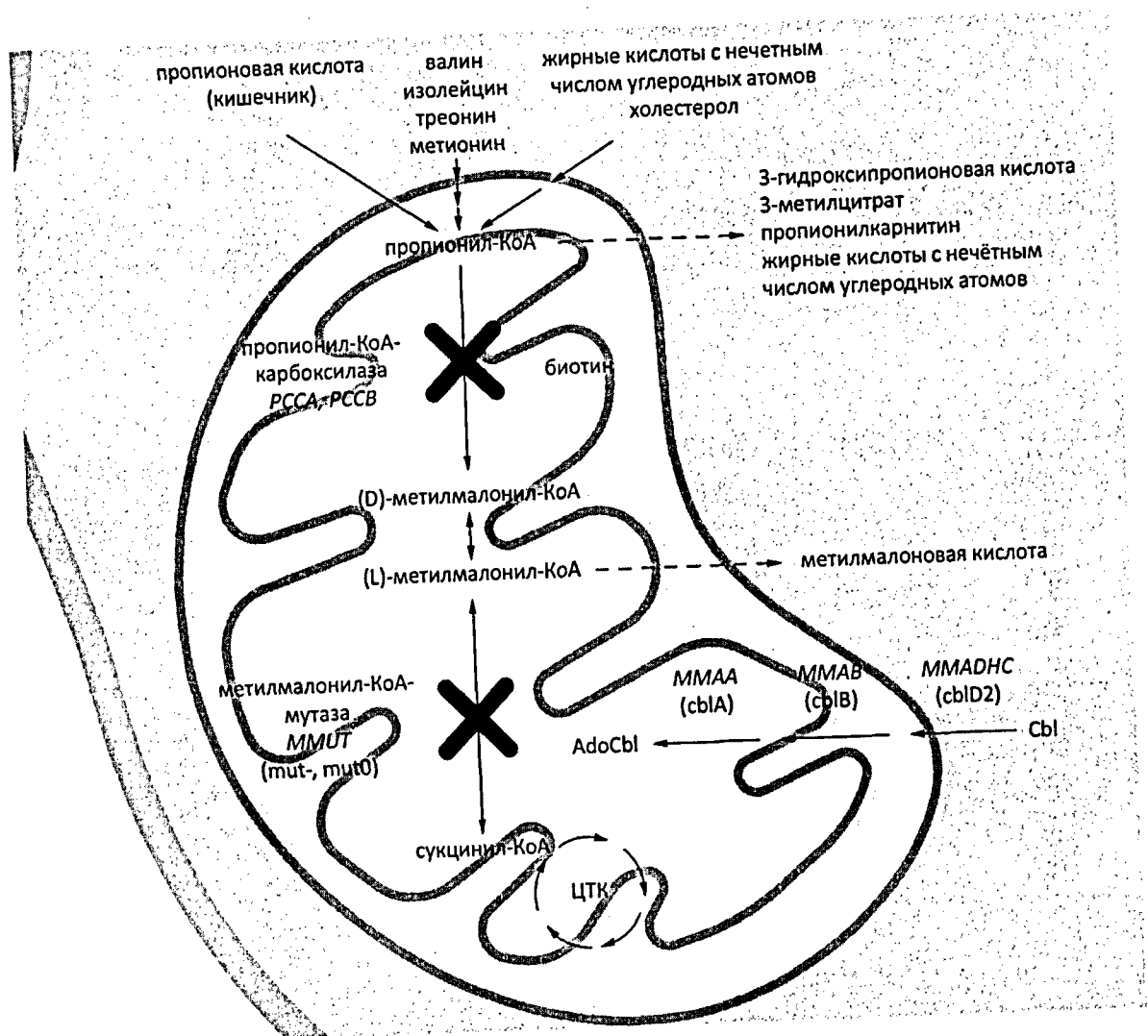
Информация о лекарственных средствах: <https://grls.rosminzdrav.ru/>

Основные нормативно-правовые акты, регулирующие оказание

паллиативной медицинской помощи

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

Приложение А3.1. Схема метаболических процессов при пропionicой ацидемии



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

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

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

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

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

* - для детей с пропаноновой 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.

Таблица 3. Минимальный безопасный уровень белка согласно FAO/WHO/UNU 2007 в зависимости от возраста

Возраст	г/кг/сут
Младенцы (мес.)	
1	1,77
2	1,5
3	1,36
4	1,24
Дети (г.)	
0,5	1,31
1	1,14
1,5	1,03
2	0,97
3	0,90

4-6	0,86-0,89
7-10	0,91-0,92
Подростки (г.)	
11-16	0,88-0,92
Взрослые (г.)	
Старше 16	0,84-0,87

Таблица 4. Среднесуточные нормы физиологических потребностей в энергии для детей согласно FAO/WHO/UNU 2001 (WHO Technical Report Series 17-24okt 2001)

Возраст (мес.)	Энергия (ккал/кг) муж.	Энергия (ккал/кг) жен
0-1	113	107
1-2	104	101
2-3	95	94
3-4	82	84
4-5	81	83
5-6	81	82
6-7	79	78
7-8	79	78
8-9	79	78
9-10	80	79
10-11	80	79
11-12	81	79
Возраст (г.)		
1-2	82,4	80,1
2-3	83,6	80,6
3-4	79,7	76,5
4-5	76,8	73,9
5-6	74,5	71,5
6-7	72,6	69,3
7-8	70,5	66,7
8-9	68,5	63,8
9-10	66,6	60,8
10-11	64,6	57,8
11-12	62,4	54,8
12-13	60,2	52,0
13-14	57,9	49,3
14-15	55,6	47,0
15-16	53,4	45,3
16-17	51,6	44,4
17-18	50,3	44,1

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

Таблица 1. Ориентировочная потребность в метионине, треонине, валине, изолейцине у больных пропionicой 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
ХМТВИ Anamix infant Специализированный продукт детского диетического лечебного питания для детей первого года жизни от 0 до 12 месяцев в качестве основного питания и в качестве дополнительного питания для детей до 3 лет "ММА/РА Анамикс Инфант"****	13,1	23	49,8	469	0 до 1 года
ХМТВИ Махамайд Специализированный продукт детского	25	<0,5	51	309	старше 1 года

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

20 -ile, -met, -thr, -val"****					
«Нутриген 40 -tre, -met, -val, -ile» Специализированный продукт сухой для диетического лечебного питания детей старше одного года, больных метилмалоновой и пропионовой ацидезией, "Нутриген 40 -ile, -met, -thr, - val"****	40	13	31,6	403	старше 1 года
«Нутриген 70 -tre, -met, -val, -ile» Специализированный продукт сухой для диетического лечебного питания детей старше одного года, больных метилмалоновой и пропионовой ацидезией, "Нутриген 70 -ile, -met, -thr, - val"****	70	0	4,5	298	старше 1 года
Milupa OU 2-prima Специализированный продукт диетического лечебного питания для детей старше 1 года, страдающих органической ацидезией - метилмалоновой или пропионовой ацидезией, "Milupa OS 2 Prima"****	60	0	5,3	261	от 1 до 8 лет
Milupa OU 2-secunda Специализированный продукт диетического лечебного питания для детей старше 8 лет и подростков, страдающих органической	70	0	1,6	286	от 9 до 14 лет

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

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

1) Пример расчета питания для ребенка 1 месяца *.

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

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

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

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

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

Расчет проводится в соответствии с приведенными выше принципами, однако, можно использовать более упрощенный вариант для вычисления количества общего белка: не менее 50 % суточного потребления белка – за счет специализированной смеси, остальные 50% - за счет натуральных и специальных низкобелковых продуктов.

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

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 А3.6. Метаболический контроль, мониторинг диетического
лечения, нутритивного статуса и возможных отдаленных осложнений
заболевания***

Исследование	Частота
Исследование уровня аммиака в крови, исследование кислотно-основного состояния и газов крови, Исследование уровня молочной кислоты в крови	В каждый визит
Определение аминокислотного состава и концентрации аминокислот в крови (после 3-4ч голодания)	1 раз в 3-6 мес
Комплексное определение содержания органических кислот в моче (Комплекс исследований для диагностики органических ацидурий)	1 раз в 3-6 мес
Исследование уровня свободного L-карнитина в крови (ТМС)	1 раз в 6-12 мес
Контроль диеты (пищевой дневник)	В каждый визит
Антропометрия	В каждый визит
Клинический осмотр	В каждый визит
Исследование уровня альбумина в крови, преальбумина в крови	1 раз в 6 месяцев
Оценка состояния костной ткани (исследование уровня общего кальция в крови, неорганического фосфора, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови, уровня паратиреоидного гормона в крови, уровня 1,25-ОН витамина Д в крови)	1 раз в год, при поражении почек чаще
Исследование уровня цинка, селена, ферритина в крови, фолиевой кислоты в	1 раз в год

сыворотке крови, определение уровня витамина В12 (цианокобаламин) в крови	
Прием (осмотр, консультация) врача-невролога	Каждый визит
Определение гломерулярной и тубулярной функции почек (исследование уровня креатинина, мочевины, натрия, калия, кальция, цистатина С, мочевой кислоты в крови, исследование уровней натрия, калия, кальция в моче, определение белка в моче)	1 раз в 6-12 месяцев, начиная с 6 лет, или раньше при наличии признаков поражения почек
Определение активности панкреатической амилазы в крови, активности липазы в сыворотке крови,	1 раз в 6 мес
Кардиологическое обследование (ЭКГ, ЭХО-КГ)	В момент диагностики заболевания, далее 1 раз в год после 6 лет
Оценка когнитивных функций (IQ)	Для определенного возраста
Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога	1 раз в год после 6 лет
ЭЭГ, МРТ головного мозга, сурдологические тесты	По показаниям
Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога	Не реже 1 раза в год

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

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Что такое пропионовая ацидемия/ ацидурия?

Пропионовая ацидемия или пропионовая ацидурия (ПА)- редкое наследственное заболевание, связанное с дефицитом пропионил-КоА-карбоксилазы, фермента необходимого для метаболизма ряда аминокислот (изолейцин, валин, треонин и метионин), а также холестерина, некоторых жирных кислот и свободного пропионата в кишечнике.

Как часто встречается пропионовая ацидемия?

ПА- очень редкое заболевание. В странах Европы частота 1:100 000 новорожденных, в США - 1:250000. В части стран Азии и Ближнего Востока, в которых распространены близкородственные браки – от 1:2 000 (например, в Саудовской Аравии) до 1:40 000.

Как проявляется пропионовая ацидурия?

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

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

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

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

Как наследуется пропионовая ацидурия?

ПА относится к наследственным заболеваниям и передается по аутосомно-рецессивному типу. Это значит, что болезнь проявляется только в том случае, если оба родителя являются носителями болезни и, хотя сами они не болеют, передают ребенку два пораженных гена. Большинство семей, где есть ребенок с этим заболеванием, не сталкивались раньше с подобной проблемой. Риск повторного рождения больного ребенка в семье, где уже

есть больные дети, составляет 25% на каждую беременность. Мутации в одном из генов *PCCA* или *PCCB* могут приводить к этому заболеванию.

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

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

Как устанавливается диагноз пропионовой ацидурии?

На основании клинических симптомов врач может заподозрить диагноз и отправить пациента на лабораторное обследование. Методом тандемной масс-спектрометрии в крови определяют уровень таких соединений как карнитин, ацилкарнитины и аминокислоты, с помощью метода газовой хроматографии масс спектрометрией – уровень органических кислот мочи. При ПА наблюдается повышение пропионилкарнитина (C3), низкое содержание свободного карнитина (C0), повышение соотношения C3/C0 и C3/C2 в крови, в моче повышена концентрация производных пропионовой кислоты- 3-гидроксипропионовой, метиллимонной, 3-гидрокси-*n*-валериановой кислот, тиглилглицина, и нормальная концентрация метилмалоновой кислоты. Пациентам с выявленными биохимическими изменениями, характерными для ПА, для подтверждения диагноза проводят молекулярно-генетическое исследование с целью выявления мутаций в генах, ответственных за пропионовую ацидурию - *PCCA*, *PCCB*.

Как лечат пациентов с пропионовой ацидурией?

Основными методами лечения ПА является диетотерапия и назначение специальных лекарственных препаратов, которые позволяют снизить влияние токсичных метаболитов на организм и позволяют им легче выводиться с мочой. Диетотерапия заключается в ограничении поступления белка и тех аминокислот, метаболизм которых нарушен. Созданы специализированные лечебные смеси для питания детей разного возраста. Врач-генетик и

врач-диетолог помогут рассчитать диету, правильно вводить прикорм и научат основным правилам диетотерапии. Крайне важно соблюдать все рекомендации врачей, чтобы максимально избежать развития метаболических кризов.

Как лечат пациентов в период метаболического криза?

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

Дома при первых признаках заболевания, особенно когда у ребенка снижен аппетит (например, при простуде, гриппоподобных симптомах, вирусных инфекциях, любых заболеваниях, сопряженных с температурой $>37^{\circ}\text{C}$, тонзиллите, гастроэнтерите) следует начать терапию по предотвращению развития криза. Если родители не уверены в появлении у ребенка первых признаков приближающегося заболевания (бледность, сонливость, раздражительность, потеря аппетита, лихорадка, головная боль, ломота и общая боль, кашель, боль в горле или ушах), то в качестве меры предосторожности ребенку следует дать выпить раствор один раз. Самыми ранними признаками обычно являются незначительные изменения в поведении, которые обычно легко замечают родители. Если ребенок относительно здоров и у него нет рвоты, а только слабость и небольшая сонливость можно поить его через рот раствором полимера глюкозы частыми дробными порциями (таблица 1). Точный рецепт/концентрация полимера глюкозы, рекомендованная для каждого ребенка отличается, нужно узнать у лечащего врача что именно подходит вашему ребенку. Некоторым детям не нравится вкус полимера глюкозы, и они предпочитают напитки, которые продаются в супермаркетах, но концентрации углеводов в таких напитках ниже. Покупаемые напитки нужно применять с осторожностью. Низкокалорийные напитки, напитки без добавления сахара содержат очень мало или вовсе не содержат углеводов, поэтому их не следует использовать.

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

Таблица 1. Объем жидкости при развитии метаболического криза

Возраст (лет)	Объем жидкости (мл) в день через рот
0-1	Минимально 150 мл/кг
1-2	120 мл/кг

2-6	1200-1500 мл в сутки
Старше 6	Интенсивная терапия продолжается в том же объеме, что и в возрасте 2-6 лет, возможна индивидуальная адаптация объема и дозы.

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

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

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

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

Какие известны осложнения при пропионовой ацидурии?

Эта болезнь обмена сопровождается риском развития осложнений.

Панкреатит. Одним из осложнений ПА является панкреатит, который часто остается нераспознанным. В случае боли в животе, гипокальциемии, следует исключить данное состояние. Активность липазы плазмы и амилазы может не повышаться, особенно на ранней стадии. Необходимо проведение УЗИ брюшной полости.

Кардиомиопатия. Может развиваться в любой момент по неясным причинам, даже если ребенок соблюдает диету и все назначения врача. Симптомы варьируют от легких (некоторые респираторные расстройства) до внезапной остановки сердца. Часто встречается аритмия, удлинение интервалов QT. Регулярно следует контролировать ЭКГ в плановом порядке, а также проводить эхокардиографию, если есть клинические признаки поражения сердца.

Инсультоподобные эпизоды. Могут произойти в любое время и часто внезапно. Они часто проявляются двигательным расстройством. Симптомы могут появиться в любое время, даже когда пациент, кажется, выздоравливает. Может возникнуть гемиплегия или двигательное расстройство.

Почечная недостаточность. Пациенты с ПА могут иметь поражения почек. Первоначально это проявляется как различные тубулопатии, например почечно-тубулярным ацидозом. Функция почек почти всегда ухудшается во время обострений. Следует тщательно контролировать уровень электролитов.

Какой нужно проводить мониторинг для пациентов?

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

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

Как пациенты получают лечение в Российской Федерации?

ПА относится к числу редких наследственных болезней обмена веществ и входит в перечень редких (орфанных) заболеваний, лечение которых проводится за счет средств

регионального бюджета . После установление диагноза необходимо включение пациента в региональный сегмент регистра по жизнеугрожающим редким (орфанным) заболеваниям, с целью дальнейшего обеспечения необходимым лечебным питанием и лекарственными препаратами. В разных регионах за ведение регистра отвечают разные специалисты, но чаще всего это врачи-генетики, поэтому после установления диагноза обязательно нужно обратиться к региональному врачу генетику.

Как могут помогать родные и близкие?

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

Родители пациента с 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 В2. Пример «экстренной памятки»

Экстренная памятка

Внимание! Пациент угрожаем по развитию острого метаболического криза, связанного с наследственным заболеванием.

1. Признаки декомпенсации:

- угнетение сознания;
- вялость, слабость, сонливость;
- появление или усиление судорог;
- беспокойное поведение, плаксивость;
- нарушения вскармливания, частые срыгивания, рвота;

- повышенное потоотделение
- изменение мышечного тонуса.

2. Показания к госпитализации:

- многократная рвота, диарея;
- инфекции с высокой лихорадкой;
- обезвоживание
- угнетение сознания
- судороги
- отказ от еды

3. План действия:

При подозрении на метаболический криз:

- 3.1. Суточная калорийность рациона увеличивается на 25-50%.
- 3.2. Ограничить поступление натурального белка на 50% или убрать полностью в зависимости от степени проявления симптомов на 24-48ч.
- 3.3 Увеличить использование специализированного продукта лечебного питания
- 3.4. Обеспечить частые кормления небольшими порциями в течение 24 часов.
- 3.5. При нахождении пациента дома, увеличить потребление углеводов для восполнения калорийности за счет раствора декстрозы** или мальтодекстрина (при их отсутствии – сладкий компот, кисель)

Таблица 1. Соответствие между возрастом ребенка и дозой декстрозы для энтерального применения при подозрении на метаболический криз

[24]

возраст	Р-р декстрозы (%)	Доза мл/кг/ч	Доза мл/кг/сут	Энергия ккал/кг/сут
---------	-------------------	-----------------	-------------------	------------------------

0-6мес.	15	7,7	183	110
6-12мес.	15	7,0	168	100
1-3г.	20	4,5	110	90
3-6л.	25	3,3	80	80
6-12л.	25	2,6	65	65
Или 6-12л.	30	2,25	54	65
12-15лет	30	1,8	42	50
>15лет	30	1,6	38	45

* Общий объем разделяется на 12 приемов и вводится каждые 2 часа.

3.6. При невозможности осуществлять, поддерживать пероральное кормление, установить назогастральный зонд.

3.7. При госпитализации в стационар, начать непрерывную инфузию р-ром 10% декстрозы** из расчета: новорожденные и дети до 3-х лет 10-12мг/кг/мин, от 3 до 10 лет 8-10 мг/кг/мин, старше 10 лет 5-8 мг/кг/мин

3.8 Контроль анализов:

- КЩС, электролиты, аммоний
- общий анализ крови
- определение кетоновых тел в моче
- биохимический анализ крови (КФК, АЛТ, АСТ, глюкоза, билирубин общ, прямой, мочевины, креатинин, ГГТ, ЩФ, общий белок, альбумин, С-рб, калий, натрий, кальций, хлор)
- спектр аминокислот и ацилкарнитинов

4. Ведение пациента после неотложной ситуации:

Продолжить введение декстрозы до стабилизации состояния, под контролем глюкозы крови, КЩС, уровня лейцина, валина, изолейцина в крови

При купировании симптомов метаболической декомпенсации, снижении значений пропионилкарнитина, ведение продуктов содержащих натуральный белок из расчета $\frac{1}{4}$ необходимого суточного объема в первый день, $\frac{1}{2}$ - на 2-3-й день, $\frac{3}{4}$ - на 3-4-й день, далее в полном объеме

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

Не применяются