

Клинические рекомендации

Пропионовая ацидемия /ацидурия

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

Возрастная группа: Дети/взрослые

Год утверждения: **202_**

Разработчик клинической рекомендации:

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

Оглавление

Список сокращений.....	5
Термины и определения.....	6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	7
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10)	8
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	11
2.1 Жалобы и анамнез.....	11
2.2 Физикальное обследование	12
2.3 Лабораторные диагностические исследования	13
2.4 Инструментальные диагностические исследования.....	16
2.5 Иные диагностические исследования	17
2.5.1 Консультации и наблюдение специалистов.....	17
2.5.2 Дифференциальная диагностика.....	19

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	20
3.1 Консервативное лечение	20
3.1.1 Диетотерапия.....	20
3.1.2 Медикаментозное лечение.....	23
3.2. Хирургическое лечение	30
3.3 Иное лечение	31
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	32
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	32
5.1 Профилактика.....	32
5.2 Диспансерное наблюдение.....	33
6. Организация оказания медицинской помощи	37
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	39
Критерии оценки качества медицинской помощи	40
Список литературы.....	41
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	46
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	51
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	54
Приложение А3.1. Схема метаболических процессов при пропионовой ацидемии.	57

Приложение А3.2. Нормы физиологической потребности в основных пищевых веществах и энергии для здоровых детей.	58
Приложение А3.3. Потребность в метионине, треонине, валине, изолейцине у пациентов с пропионовой ацидезией в зависимости от возраста.	63
Приложение А3.4. Примеры расчетов питания для пациентов при инициации диетотерапии.	68
Приложение А3.5. Примерный суточный набор продуктов, его химический состав и энергетическая ценность для детей дошкольного возраста с пропионовой ацидезией.	72
Приложение А3.6. Метаболический контроль, мониторинг диетического лечения, нутритивного статуса и возможных отдаленных осложнений заболевания.	77
Приложение В. Информация для пациента.	86
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.	92

Список сокращений

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

КЩС — кислотно-щелочное состояние

МРТ — магнитно-резонансная томография

ТМС — метод тандемной масс-спектрометрии

СПЛП — специализированные продукты лечебного питания

ПА — пропионовая ацидемия/ацидурия

УЗИ — ультразвуковое исследование

ЩФ — щелочная фосфатаза

ЭКГ — электрокардиография

ЭхоКГ — эхокардиография

ЭЭГ — электроэнцефалография

Термины и определения

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

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

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

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Пропионовая ацидемия (ацидурия) — генетически гетерогенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное недостаточностью фермента пропионил-КоА-карбоксилазы, приводящей к нарушениям метаболизма пропионатов, ряда аминокислот (метионин, валин, треонин, изолейцин), а также жирных кислот с нечетным числом углеродных атомов и холестерина [1].

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

Причиной пропионовой ацидемии является недостаточность фермента пропионил-КоА-карбоксилазы, возникающей из-за патогенных вариантов в генах *PCCA* и *PCCB*. Пропионил-КоА, являясь промежуточным продуктом катаболизма валина, изолейцина, треонина, метионина, жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и холестерина, и продуктом анаэробной ферментации углеводов бактериями в кишечнике, превращается в метилмалонил-КоА при участии пропионил-КоА-карбоксилазы (соотношение этих трёх путей образования пропионил-КоА составляет приблизительно 2:1:1 соответственно). Снижение активности фермента приводит к накоплению пропионил-КоА и ассоциированных метаболитов: пропионовой кислоты, 3-гидроксипропионовой кислоты, пропионилкарнитина, пропионилглицина и 2-метилцитрата, которые оказывают токсическое действие на клетки множества органов и тканей, в особенности – ЦНС и печени [2]–[4].

Пропионил-КоА-карбоксилаза – митохондриальный фермент из группы малых ацил-КоА-карбоксилаз, является гетерододекамером – состоит из 6 альфа- и 6 бета-субъединиц, кодируемых генами *PCCA* (OMIM*232000) и *PCCB* (OMIM*232050) соответственно. Кофактором фермента является биотин [5], [6].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Пропионовая ацидемия является редким заболеванием: согласно имеющимся данным частота в Европе и Северной Америке составляет приблизительно 1 случай на 300000 новорождённых. В Азиатско-Тихоокеанском регионе частота ПА оценивается в 1 случай на 345000 новорожденных, с наиболее высоким показателем в Южной Корее – по опубликованным

данным на 2005 год зафиксировано 4 случая на 79179 (~ 1:20000) новорожденных в рамках неонатального скрининга. В странах Ближнего Востока и Северной Африки частота ПА составляет приблизительно 1 случай на 24000 новорожденных. Самый высокий показатель частоты ПА зафиксирован в Саудовской Аравии – 1:12000. В России частота пропионовой ацидемии на момент написания неизвестна [7]–[9].

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)

В зависимости от степени недостаточности фермента и иных факторов, ПА может манифестировать в разном возрасте - выделяют неонатальную, младенческую и позднюю формы. Клинически младенческая форма характеризуется более ранней манифестацией и тяжелым волнообразным и кризовым течением особенно во время интеркуррентных инфекций и стрессовых состояний [1], [10].

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

Клинические симптомы ПА не специфичны, заболевание может манифестировать в любом возрасте, как с остро возникшей симптоматики, так и в виде исподволь протекающего хронического заболевания (Табл. 1) [11].

Таблица 1.

Симптомы в период обострения	Хронические симптомы
<i>Нервная система</i>	
Острая энцефалопатия	Гипотония
Судороги	Задержка развития
Нарушения координации движений	Судороги
Инсультподобный эпизод	Нарушения координации движений, дистония
<i>Пищеварительная система</i>	
Рвота	Повторяющиеся эпизоды рвоты и кетоацидоза
Отказ от питания	Панкреатит

<i>Система кроветворения</i>	
Нейтропения, панцитопения	Нейтропения, панцитопения
<i>Сердечно-сосудистая система</i>	
Острая сердечная недостаточность	Кардиомиопатия
Аритмия	Удлиненный QTc интервал

Пропионовая ацидемия в 65% случаев диагностируется в неонатальном периоде, часто в виде эпизода острой метаболической декомпенсации. Развитие скрининга новорождённых позволяет идентифицировать ПА практически сразу после рождения, однако несмотря на своевременную диагностику и профилактику, пациенты подвержены высокому риску развития метаболического криза в течение всей жизни. Провоцирующим фактором является интенсификация катаболизма: стресс, физическая нагрузка, инфекционные заболевания, хирургическое вмешательство, низкокалорийная пища, а также чрезмерное потребление белковой пищи, содержащей ассоциированные с ПА аминокислоты [12]. Клиническая картина пропионовой ацидемии не является специфической. Тяжесть криза и характер провоцирующего события зависят от степени недостаточности фермента пропионил-КоА-карбоксилазы. Основными симптомами являются рвота, дегидратация, отказ от питания, потеря веса, гипотермия, гипотония, угнетение сознания вплоть до коматозного состояния, судороги. При отсутствии своевременной терапии развивается мультиорганная недостаточность и стремительное ухудшение состояния пациента вплоть до летального исхода. Для хронической формы и пациентов с поздней манифестацией заболевания также характерны задержка развития, нарушения функции сердца и в некоторых случаях почек [12]–[14].

На фоне поражения множества систем органов из-за накопления токсических метаболитов для клинической картины пациентов с ПА свойственно развитие широкого спектра осложнений. Наиболее частым нарушением является гепатомегалия, описываемая у почти 80% пациентов. Активность аланинаминотрансферазы в среднем повышена на 16% от нормы, аспартатаминотрансферазы – на 19%, а гамма-глутамилтрансферазы на 25% [15], [16]. Около 50% исследованных пациентов с пропионовой ацидезией имеют нарушения когнитивных функций, также описывают и другие неврологические осложнения: нарушения аутистического спектра, тревожность, эпизоды острого психоза [17]. Нарушения движений могут развиваться на фоне инсультподобных эпизодов, часто возникающих у пациентов с ПА

во время острой метаболической декомпенсации или вскоре после неё (также описано несколько случаев, неассоциированных с метаболическим кризом) [18], [19]. Судорожный синдром встречается по разным оценкам в 25%-59% случаев, часто – как первый признак заболевания [20]. Описывают случаи нарушения зрения и слуха: около 25% пациентов подвержены оптической нейропатии, реже встречается нейросенсорная потеря слуха [16], [21].

По приблизительным оценкам в четверти случаев ПА наблюдается кардиомиопатия, которая может стремительно прогрессировать, приводя к тяжелой сердечной недостаточности. В двух больших когортах пациентов с ПА описывали удлинённый QTc интервал и аритмию у 22% и 33% пациентов, приводящие в некоторых случаях к внезапной остановке сердца [16], [17]. Частым нарушением при ПА является панцитопения (в особенности – нейтропения), встречающаяся как в период метаболического криза, так и в хроническом течении заболевания [22].

Нарушения функции почек достаточно редко отмечают у пациентов с ПА, однако при наличии могут приводить к поражению костей – остеопорозу, фактором риска которого также является хронический ацидоз [23]. В 5%-10% случаев описывают хронический или острый панкреатит как одно из осложнений ПА, развивающийся вне зависимости от частоты и тяжести эпизодов острой метаболической декомпенсации [12].

Метаболический криз

Серьезным осложнением ПА является метаболический криз, который наиболее часто развивается во время острых интеркуррентных инфекций. Ранними клиническими симптомами метаболического криза являются:

- повторяющиеся эпизоды рвоты (90% случаев);
- отказ от еды;
- угнетения сознания: от сонливости до комы.

Тяжесть состояния, главным образом, определяется выраженным метаболическим кетоацидозом, гипераммониемией, в ряде случаев – гипогликемией.

Осложнения, ассоциированные с метаболическим кризом [2]:

- острый панкреатит: необходимо проверять уровни амилазы и липазы в сыворотке крови, если есть какие-либо симптомы, указывающие на возможность острого панкреатита. К ним относятся рвота, боли в животе и отказ от еды.

- инсульт (особенно с вовлечением базальных ганглиев): любое ухудшение неврологического состояния у пациента с ПА в метаболическом кризисе должно быть немедленно устранено, поскольку риск инсульта выше в данной популяции пациентов. КТ или МРТ головного мозга выполняется при наличии любых неврологических признаков, указывающих на возможность инсульта. Изменения в базальных ганглиях, особенно в бледном шаре, характеризуют «метаболический инсульт» ПА.

- почечная недостаточность: у пациентов с ПА: возможно возникновение прогрессирующей почечной недостаточности из-за тубулоинтерстициальной нефропатии. Следует контролировать функцию почек у любого пациента с ПА в метаболическом кризе.

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

Критериями установления пропионовой ацидемии/ацидурии являются повышение уровня пропионилглицина, тиглилглицина, метилцитрата, 3-гидроксипропионовой кислот в моче, повышение пропионилкарнитина (C3) и/или соотношения C3/C2 в сухом пятне крови, результат молекулярно-генетической диагностики — выявление патогенных вариантов в генах PCCA, PCCB в гомозиготном/компаунд-гетерозиготном состоянии.*

**Примечание: В ряде случаев возможно подтверждение диагноза на основании только биохимических изменений, если не выявлены патогенные варианты с применением стандартных методов анализа. К таким вариантам относятся- крупные делеции, вставки, глубокие интронные варианты, изменения в регуляторных областях генов.*

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/рвота;*
- *вялость, слабость, сонливость;*

- угнетение сознания;
- инсультоподобные эпизоды;
- судороги;
- беспокойное поведение, плаксивость;
- повышенное потоотделение;
- мышечная гипотония/мышечный гипертонус;
- произвольные/наильственные движения;
- острая/хроническая почечная недостаточность.

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;
- оперативные вмешательства;
- 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);
- экстрапиримидные нарушения (различные типы гиперкинезов, мышечная дистония);
- 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;

взрослые

- эпилептические приступы;
- умственная отсталость различной степени выраженности;
- микроцефалия;
- снижение зрения вплоть до слепоты;
- гепатомегалия;
- хроническая почечная недостаточность;
- остеопороз;
- спонтанные переломы.

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

2.3 Лабораторные диагностические исследования

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

- **Рекомендовано** проведение расширенного неонатального скрининга на наследственные заболевания всем новорожденным для исключения пропионовой ацидурии/ацидемии [51]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендовано** определение аминокислот и ацилкарнитинов в сухом пятне крови методом тандемной масс-спектрометрии (комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом тандемной масс-спектрометрии) всем пациентам с клиническими признаками ПА с целью подтверждения диагноза биохимическими методами и дифференциальной диагностики с другими наследственными нарушениями обмена веществ [24]–[26].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: в пятнах высушенной крови выявляют изменения концентрации аминокислот и ацилкарнитинов: при пропионовой ацидемии 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** определение концентрации органических кислот в моче методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией (комплексное определение содержания органических кислот в моче) всем пациентам с клиническими признаками ПА с целью подтверждения диагноза ПА биохимическими методами и дифференциальной диагностики с другими наследственными нарушениями обмена веществ [24], [26], [27].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: характерным для ПА является повышение концентрации пропионовой, 3-гидроксипропионовой, метилмалоновой, 3-гидрокси-п-валериановой и метиллимонной кислот.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- **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** проведение общего (клинического) анализа крови развернутого пациентам с клиническими признаками ПА с целью своевременного выявления патологических изменений [11], [24].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

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

- **Рекомендовано** провести оценку уровня рН крови (исследование уровня водородных ионов (рН) крови, исследование уровня буферных веществ в крови) пациентам с клиническими признаками ПА при подозрении на развитие метаболического криза, с целью своевременной коррекции терапии [24], [28].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

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** провести оценку уровня кетоновых тел в моче (обнаружение кетоновых тел в моче, обнаружение кетоновых тел в моче экспресс-методом) пациентам с клиническими признаками ПА при подозрении на развитие метаболического криза, с целью своевременной коррекции терапии [24], [28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендовано** пациентам с клиническими признаками ПА и при подозрении на метаболический криз исследование уровня мочевины, исследование уровня глюкозы крови с диагностической целью и с целью своевременной коррекции терапии [24], [25].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3)

- **Рекомендовано** исследование уровня аммония, лактата в крови (исследование уровня молочной кислоты в крови) пациентам с клиническими признаками ПА и при подозрении на метаболический криз, с диагностической целью и с целью своевременной коррекции терапии [24], [25].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендовано** проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга пациентам с клиническими признаками ПА/ с подтвержденным диагнозом ПА с целью оценки состояния головного мозга и выявления изменений характерных для ПА [11], [24], [28].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: исследования проводятся в том числе для дифференциальной диагностики с другими наследственными заболеваниями. Возможно проведение компьютерной томографии головного мозга. 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 ацидемии, других заболеваниях. Проведение наркоза — по показаниям.

- **Рекомендовано** проведение электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ) всем пациентам с подозрением на ПА с целью диагностики кардиомиопатии и нарушений ритма сердца [24], [28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: данные исследования необходимы в том числе при метаболическом кризе. 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 органов брюшной полости и почек (Ультразвуковое

исследование органов брюшной полости (комплексное), Ультразвуковое исследование почек) с целью диагностики панкреатита и поражения почек [2], [24], [29], [30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **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), биомикротография 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 [11], [24].

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 наличии судорожного синдрома) с целью своевременной диагностики и контроля лечения судорожного синдрома [24].

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 исследования 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 [24].

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 [24], [25], [28].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

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

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный и повторный всем пациентам с клиническим подозрением на ПА с целью проведения медико-генетического консультирования, дифференциальной диагностики, определения тактики ДНК-диагностики и последующей интерпретации полученных результатов [24, 28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный и повторный всем пациентам с подтвержденным диагнозом ПА с целью проведения медико-генетического консультирования, составления плана диспансерного наблюдения, назначения диетотерапии и контроля ее эффективности в дальнейшем [24], [28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** консультация врача-диетолога всем пациентам с подтвержденным диагнозом ПА для назначения патогенетической диетотерапии и контроля ее эффективности в дальнейшем [24], [28].

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. Назначение, контроль и коррекцию диетотерапии могут осуществлять также врач-педиатр/врач-неонатолог/врач-терапевт/врач-генетик, имеющий опыт в лечении и диетотерапии заболеваний из группы наследственных болезней обмена веществ*

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-психиатра первичный и повторный пациентам с ПА при подозрении или наличии психических расстройств с целью своевременной диагностики и лечения выявленной патологии [2], [24], [28].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *появление психических расстройств связывают с токсичными метаболитами (психозы, биполярное расстройство и др.), 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 по медицинской реабилитации/врача физической и реабилитационной медицины, медицинского психолога и логопеда-дефектолога для планирования индивидуальной реабилитационной программы психолого-педагогической поддержки пациентам с ПА и их семьям [11], [24].

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 постгипоксическими поражениями нервной системы, внутриутробными инфекциями, поствакцинальными осложнениями, сахарным диабетом (при выявлении гипергликемии), наследственными нарушениями обмена веществ, в частности с другими формами органических ацидурий, дефектами цикла синтеза мочевины, с митохондриальными заболеваниями, нарушениями гликозилирования, гликогенозами и др. [24], [28].

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

Стратегия лечения пациентов заключается в снижении образования токсических метаболитов, предупреждении развития кетоацидоза, гипераммониемии, токсического поражения тканей головного мозга и внутренних органов с обеспечением процессов анаболизма, нормального роста и нутритивного статуса детей. Основными компонентами комплексного лечения пациентов служат низкобелковая диета и специализированные продукты без патогенетически значимых аминокислот, препараты #левокарнитина. По показаниям назначают противоэпилептические препараты, симптоматическую терапию, коррекцию витаминной недостаточности.

3.1 Консервативное лечение

3.1.1 Диетотерапия

- **Рекомендовано** всем пациентам с ПА прием (осмотр, консультация) врача-генетика и/или врача-диетолога первичный и повторный с целью назначения и контроля диетотерапии [31]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *желательно, чтобы специалисты имели опыт лечения и назначения диетотерапии пациентам с заболеваниями группы наследственных болезней обмена веществ; с целью назначения и контроля эффективности диетотерапии также возможен прием (осмотр, консультация) врача-педиатра/врача-неонатолога/врача-терапевта, по возможности, имеющих опыт в лечении и диетотерапии заболеваний из группы наследственных болезней обмена веществ. Примеры расчета диеты приведены в Приложении А3.4.*

- **Рекомендовано** назначение диетотерапии и осуществление контроля ее эффективности не реже 1 раза в год всем пациентам с ПА с целью проведения патогенетического лечения [25], [31].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *необходим прием (осмотр, консультация) врача-педиатра первичный и повторный и/или прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный и повторный и/или прием (осмотр, консультация) врача-неонатолога первичный и повторный и/или прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный и повторный. На 1 году жизни контроль эффективности диетотерапии до 1 раза в месяц, далее до 1 раза в 3 месяца, после 3 лет с частотой до 1 раза в 6 месяцев. Необходим контроль употребляемой жидкости.*

- **Рекомендовано** ограничить поступление белка (в том числе до получения лабораторных результатов, подтверждающих заболевание) всем пациентам с клиническими проявлениями, характерными для ПА, с целью предотвращения развития метаболического криза [24], [25], [28].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

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** строгое ограничение белка натуральных пищевых продуктов всем пациентам после подтверждения диагноза ПА, с целью сведения к необходимому минимуму поступление в организм аминокислот метионина, треонина, валина, изолейцина [24], [25], [28], [32].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

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;
- 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 [28]:

- 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, А3.4).

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 ацидемией.
- **Рекомендована** 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 всем

пациентам с ПА, с целью поддержания адекватного нутритивного статуса [24], [25], [28], [32].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендовано** обеспечение достаточной энергетической ценности рациона в основном за счет углеводов всем пациентам с ПА с целью поддержания процессов анаболизма и предотвращения развития процессов катаболизма [24], [28], [33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендовано** ограничение квоты жиров до 50-60% от возрастных суточных потребностей всем пациентам с ПА с целью предотвращения накопления токсичных кислот — продуктов β -окисления жирных кислот с нечетным числом атомов углерода [24], [28], [32].

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 с ПА достаточным количеством жидкости с целью профилактики нарушения водно-электролитного баланса [24], [25], [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендован** всем пациентам с ПА дробный прием пищи без длительных ночных перерывов во избежание голодания, особенно детям грудного и раннего возраста [24], [25], [28], [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.1.2 Медикаментозное лечение.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендовано** назначение #левокарнитина всем пациентам с ПА с целью повышения выведения токсичных кислот и ликвидации недостаточности карнитина [24], [25], [28], [32].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *#левокарнитин назначается из расчета 100-200 мг/кг/сут в 2-4 приема, доза корректируется в зависимости от клинического ответа и уровня карнитина. Терапия проводится практически непрерывно. В период метаболического криза и острой гипераммониемии доза может быть увеличена до 300 мг/кг/сут. Однако группа экспертов предлагает не превышать суточную дозу #левокарнитина выше 12 г для взрослых [24].*

- **Рекомендовано** всем пациентам с ПА назначение антибактериальной терапии с целью коррекции обмена веществ путем нормализации кишечной микробиоты [24], [25], [28], [32].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

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 течение 10-14 дней; через 3-4 недели курс при необходимости повторяют или, в случае непереносимости #метронидазола** или чередуют с #метронидазолом** с интервалом 1 месяц — #амоксциллин** (50мг/кг) или #Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол + Триметоприм]** (20 мг/кг) [23]–[25], [31]. Чередование препаратов необходимо для профилактики развития резистентности микрофлоры к антимикробной терапии. Во избежание развития колоний, устойчивых к лекарствам, рекомендуется 1-2 недели терапии, чередуя с 2-3 неделями перерыв или чередуя каждый месяц. Может быть полезно принимать добавки с пробиотиками (избегая тех, которые содержат бактерии, продуцирующие пропионовую кислоту), чтобы восстановить и сбалансировать кишечную флору [24].*

- **Рекомендованы** пациентам с ПА по показаниям витамины и поливитамины с минеральными веществами (содержащие колекальциферол**, цианокобаламин**, фолиевая кислота** препараты цинка, препараты селена и другие) в возрастных дозировках с целью коррекции нутритивного статуса [24], [28], [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендовано** пациентам с ПА имеющим хроническую гипераммониемию назначение препарата А16АА05 карглумовая кислота с целью купирования состояния [25], [27].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: *повышенным уровнем аммония в плазме крови у новорожденных считается уровень более 150 ммоль/л (>260 мг/дл), у детей старшего возраста и взрослых - более 100 ммоль/л (175 мг/дл) [40]. По данным литературы уровень аммония, требующий назначения карглумовой кислоты, составляет от $142 \pm 46,495$ мкмоль/л. Средняя доза карглумовой кислоты составляет 85 мг/кг/сут (диапазон 100-250 мг/кг). Выявлено достоверное снижение уровня аммония в плазме крови при длительном лечении карглумовой кислотой и снижение числа эпизодов гипераммониемии, требующие госпитализации [31], [34], [35].*

Опыт применения карглумовой кислоты имеется в ряде клиник, но количество пациентов, которым проводится данная терапия все еще ограничено, поэтому требуются дальнейшие исследования для сбора доказательств по эффективности этого препарата [27], [31], [36].

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 [24], [28], [37].

- **Рекомендована** экстренная госпитализация и выполнение мероприятий по коррекции диетотерапии и проведению интенсивной терапии всем пациентам с ПА при угрозе или в случае развития метаболического криза с целью незамедлительного проведения интенсивной терапии и предотвращения угрожающих жизни осложнений [24], [25], [28], [38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при наличии любого из факторов, способных спровоцировать метаболический криз, необходимо рассмотреть вопрос о назначении инфузионной терапии.*

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;*
 - *повышение температуры тела;*
 - *анестезия, хирургические вмешательства.*
- **Рекомендовано** пациента 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 часов с целью снижения образования токсичных метаболитов [24], [25], [28], [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при наличии срыгиваний, рвоты, отказа от еды – кормление через назогастральный зонд или гастростому (установка гастростомы) [24]. Соблюдать режим дробных и частых кормлений и избегать длительного голодания.*

- **Рекомендовано** 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 2) с целью снижения образования токсичных метаболитов [24], [25], [28], [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *энергетическую ценность 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 2. *Безопасный уровень потребления белка и потребность в энергии у детей различного возраста с пропионовой 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 [24].*

- **Рекомендовано** через 24-48 часов после отмены натурального белка (в период метаболического криза) пациентам с ПА постепенно вводить продукты, содержащие натуральный белок целью предотвращения нутритивной недостаточности [24], [25], [28], [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *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 [24].*

- **Рекомендовано** пациентам в метаболическом кризе на фоне ПА применять глюкозополимерные растворы (мальтодекстрин), а также низкобелковые продукты на основе крахмала для поддержания соответствующей энергетической ценности рациона [24], [25], [28], [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендовано** увеличение дозы #левокарнитина пациентам в метаболическом кризе на фоне ПА для повышения эффективности терапии [24], [25], [28], [32], [37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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. 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 рекомендует превышать суточную дозу левокарнитина выше 12 г для взрослых пациентов [24].

- **Рекомендовано** внутривенное введение раствора декстрозы** пациентам с ПА в состоянии метаболического криза с целью восполнения энергетического дефицита и предотвращения развития неврологических нарушений [24], [28], [32], [37], [39], [40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *внутривенное введение раствора декстрозы** из расчета: новорожденные и дети до 1 года 8-10мг/кг/мин, от 1до 3лет 7-8 мг/кг/мин, от 4 до 6 лет 6-7 мг/кг/мин, от 7 до 12 лет 5-6мг/кг/мин, старше 12лет 4-5 мг/кг/мин, взрослые – 3-4мг/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 с глюкозурией и имеются признаки метаболической декомпенсации, то следует рассмотреть возможность начала инфузии #инсулина растворимого [человеческого генно-инженерного] **) вместо снижения скорости инфузии декстрозы**, способствуя анаболическому состоянию. Начальная доза для инфузии #инсулина растворимого [человеческого генно-инженерного] ** составляет 0,01- 0,05-0,1 МЕ/кг/ч. 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 [41].

- **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 хлорид. Натрия гидрокарбонат** применяется в виде 8,4% и 4,2% раствора для удобства перерасчета на ммоль NaHCO. Его дозировка (ммоль) определяется по формуле: $(-BE) \times \text{масса тела (кг)} \times 0,3$. 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 [Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден.].

- **Рекомендовано** назначение натрия бензоата (биологически активная добавка) при уровне аммония в крови выше 100 мкмоль/л пациентам с ПА при развитии метаболического криза с целью купирования состояния [24], [32], [44]–[46].

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 500мг/кг/сут, если масса тела превышает 20 кг до 5,5г/м²/сут). Контроль уровня аммония 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 аммоний, однако в настоящее время на

территории Российской Федерации данные лекарственные средства не зарегистрированы. Некоторые чувствительные пациенты с хронической гипераммониемией также могут получать пероральную терапию бензоатом натрия, с тщательным контролем уровня аминокислот и электролитов. Этот протокол не является стандартизированной практикой, но может быть применён врачом на основании личного опыта [24], [47].

- **Рекомендовано** назначение препаратов Карглумовой кислоты (A16AA05) пациентам с ПА с целью снижения уровня аммония [38, 39, 50].

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

Комментарий: *N*-карбамилглутамат аллостерически активировует карбамилфосфатсинтетазу I в цикле мочевины, что приводит к снижению уровня аммония. Выбор дозы *N*-карбамилглутамата, который доступен в виде перорального препарата, различается в литературе. В исследованиях минимальная эффективная доза составила 12,5 мг/кг/сут, а максимальная доза составила 250 мг/кг (диапазон 100-250 мг/кг) без каких-либо побочных эффектов. При стойкой гипераммониемии возможно назначение как бензоата натрия в монотерапии, так и в комбинации с карглумовой кислотой [27].

3.2. Хирургическое лечение

- **Рекомендовано** пациентам с ПА при прогредиентном течении патологического процесса в печени и почках рассмотреть возможность трансплантации печени и почек по жизненным показаниям [24], [28], [32], [48].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *проводится согласно рекомендациям по трансплантации печени и почек. Показания для трансплантации печени или комбинированной трансплантации печени и почек в настоящее время не определены, однако, наиболее часто в мировой практике таковыми служат тяжелая метаболическая декомпенсация, неэффективность проводимой метаболической терапии. В то же время ПА является наиболее частым показанием к трансплантации печени в детском возрасте среди врожденных метаболических болезней. Трансплантация печени была признана методом заместительной ферментной терапии. Комбинированная трансплантация печени и почек, как правило, выполняется при прогрессирующем нарушении почечных функций и формировании хронической почечной недостаточности [49], [50].*

- **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 растворов, влияющих на водно-электролитный баланс (калия хлорид+натрия ацетат+натрия хлорид**) с целью регидратации, при отсутствии противопоказаний к введению больших объемов жидкостей, и предотвращения развития метаболического криза [24], [28], [32], [37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: инфузионная терапия в случаях, требующих удлинения периода голодания, растворами декстрозы** и растворами, влияющими 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, 4-5 мг/кг/мин - для взрослых. Таблица с тактикой ведения – см. Приложение А3.7 [24].

- **Рекомендована** гастростомия лапароскопическим доступом/гастростомия эндоскопическим доступом/гастростомия чрескожным доступом/гастростомия открытым доступом, установка гастростомы или назогастрального зонда пациентам в метаболическом кризе на фоне ПА при наличии рвоты и срыгивания или отказе от приема пищи с целью кормления смесью аминокислот без изолейцина, метионина, треонина и валина [24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: по мере необходимости проводится замена гастростомической трубки, закрытие гастростомы, уход за назогастральным зондом.

3.3 Иное лечение

- **Рекомендовано** пациентам с ММА 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 [24], [28], [32], [48].

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 [24].

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 [24], [28], [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

5.1 Профилактика

С 01.01.2023 в Российской Федерации проводится расширенный неонатальный скрининг с целью ранней диагностики ряда наследственных заболеваний, в том числе пропионовой ацидурии.

- **Рекомендована** консультация врача-генетика семьям с отягощенным анамнезом по ПА с целью разъяснений генетического риска, обсуждения возможностей пренатальной и преимплантационной диагностики [24].

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

Комментарии: *учитывая аутосомно-рецессивный тип наследования ПА, для каждой беременности пары носителей патогенных вариантов в ассоциированных генах риск рождения ребенка с ПА составляет 25%. С целью проведения пренатальной и преимплантационной диагностики паре предварительно необходимо пройти обследование на гетерозиготное носительство патогенных вариантов в генах PCCA и PCSB, 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 [24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендовано** пациентам с ПА проводить профилактическую вакцинацию в соответствии с национальным календарем профилактических прививок с целью формирования эффективного иммунного ответа от инфекций и предотвращения развития метаболических кризов [24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: вакцинацию необходимо проводить в том числе против гриппа и ротавирусной инфекции с соблюдением возрастных ограничений иммунобиологических препаратов на фоне строгого выполнения диетических и лечебных назначений. 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 $>38,0^{\circ}\text{C}$.

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, преальбумина (Определение соотношения белковых фракций методом электрофореза, Определение соотношения белковых фракций методом высокочувствительного капиллярного электрофореза), глюкозы, ферритина, лактата (молочной кислоты), количественного определения уровня аминокислот 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. Контролировать параметры кислотно-основного состояния крови (Исследование уровня водородных ионов (pH) крови, Исследование уровня буферных веществ в крови) [24].

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** пациентам с подтвержденным диагнозом ПА в процессе комплексного лечения проводить определение почечной экскреции пропионовой, 3-гидроксипропионовой, метилмалоновой, 3-гидрокси-п-валериановой и метиллимонной кислот (комплексное определение содержания органических кислот в моче) с целью своевременного предотвращения развития метаболического криза [24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Кратность проведения анализов зависит от состояния пациента. Количественное определение уровня аминокислот 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** пациентам с подтвержденным диагнозом ПА 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 [24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *исследование проводится ежегодно.*

- **Рекомендовано** пациентам с подтвержденным диагнозом ПА определение активности липазы в сыворотке крови, определение активности панкреатической амилазы в крови с целью контроля функции поджелудочной железы и своевременного выявления панкреатита [24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *исследование проводится не реже 1 раза в 6 месяцев.*

- **Рекомендовано** пациентам с подтвержденным диагнозом 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 6 мес до 1 раза в год, начиная с 6-летнего возраста или ранее – при нарушении функции почек. Определение скорости клубочковой фильтрации по уровню креатинина крови расчетным методом – при отклонениях от нормы вышеуказанных параметров [24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *клиренс креатинина (скорость клубочковой фильтрации) следует рассчитывать по формуле на основе сывороточного креатинина и переменной роста по «прикроватной» («bedside») формуле Шварца (2009) и формуле Шварца-Лиона (2012). При достижении 3-4 стадии хронической болезни почек дальнейшее лечение пациента должно обсуждаться с привлечением врача-детского хирурга (со специализацией по трансплантологии) (см. клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек» (возрастная категория дети).*

- **Рекомендовано** для оценки эффективности длительного лечения пациентов с подтвержденным диагнозом ПА использовать референсные показатели содержания патогенетически значимых аминокислот в крови и патологических метаболитов в моче [24], [28], [32], [37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендовано** пациентам с подтвержденным диагнозом ПА осуществлять контроль нутритивного статуса с коррекцией питания в зависимости от состояния пациента и его толерантности к белку [24], [28], [32], [37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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** регистрация электрокардиографии, проведение эхокардиографии всем пациентам с подтвержденным диагнозом ПА ежегодно, при необходимости чаще, с целью диагностики кардиомиопатии и нарушений ритма сердца и проведения лечения согласно соответствующим клиническим рекомендациям [24], [28].

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 подтвержденным диагнозом ПА проведение ультразвукового исследования 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 [2], [24], [28], [30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *кратность проведения определяется индивидуально.*

- **Рекомендован** прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный и повторный пациентам с подтвержденным диагнозом ПА, при наличии подозрений на поражение органа зрения, в том числе возможного развития атрофии зрительного нерва ежегодно с целью мониторинга состояния и своевременного назначения симптоматической терапии [2], [24], [28], [30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендована** прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный и повторный пациентам с подтвержденным диагнозом ПА с целью назначения и коррекции диетотерапии, диспансерного наблюдения [24].

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, но не реже 1 раза в год.*

- **Рекомендован** мультидисциплинарный подход к наблюдению и лечению пациентов с подтвержденным диагнозом ПА специалистами разных профилей с целью обеспечения комплексной терапии и своевременной её коррекции при необходимости [24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *пациенты наблюдаются, в том числе после выписки из стационара, 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-нефрологом, врачом-детским хирургом (со специализацией по трансплантологии), врачом-психиатром, врачом-реабилитологом, медицинским психологом, логопедом-дефектологом и другими.*

Ежегодно пациенты с ПА должны проходить углубленную диспансеризацию и осуществлять необходимые реабилитационные мероприятия (Приложении А3.6).

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 (Приложение А3.8)

6. Организация оказания медицинской помощи

Необходимо предусмотреть наблюдение и госпитализацию пациентов в многопрофильное ЛПУ.

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 завершение 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.

6.2 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 организации процесса оказания медицинской помощи при участии мультидисциплинарной команды специалистов.

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, рекомендуется направить семью к специалистам, имеющему опыт работы с пациентами с ПА, обладающим современной информацией о течении заболевания и возможности участия в клинических испытаниях (новых лекарственных препаратов и/или технических устройств). В случае удаленности консультацию возможно проводить с применением телемедицинских технологий;
- 4) также важным является информирование семей о существующих общественных организациях, работающих с этой группой пациентов;
- 5) 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 патогенетического лечения, контроль его эффективности и безопасности, медико-генетическое консультирование семьи при планировании деторождения с целью профилактики рождения ребенка с заболеванием, с учетом отягощенного анамнеза.*

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

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

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества первичной медико-санитарной помощи

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1.	Выполнено комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови (при установлении диагноза и далее не реже 1 раза в год)	Да/Нет
2.	Выполнено комплексное определение содержания органических кислот в моче (при установлении диагноза)	Да/Нет
3.	Выполнен комплекс исследований для диагностики органических ацидурий (при установлении диагноза)	Да/Нет
4.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный (при установлении диагноза)	Да/Нет
5.	Выполнено назначение специализированного продукта лечебного питания, лишенного метионина, треонина, изолейцина и валина	Да/Нет

Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1.	Проведено лечение левокарнитином (в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
2.	Выполнено назначение специализированного продукта лечебного питания, лишенного метионина, треонина, изолейцина и валина	Да/Нет

Список литературы

- [1] W. L. Nyhan and G. F. Hoffmann, “ATLAS OF INHERITED METABOLIC DISEASES; FOURTH EDITION,” 2020.
- [2] H. A. Haijes, J. J. M. Jans, S. Y. Tas, N. M. Verhoeven-Duif, and P. M. Hasselt, “Pathophysiology of propionic and methylmalonic acidemias. Part 1: Complications,” *J Inherit Metab Dis*, vol. 42, no. 5, pp. 730–744, Sep. 2019, doi: 10.1002/jimd.12129.
- [3] H. A. Haijes, P. M. Hasselt, J. J. M. Jans, and N. M. Verhoeven-Duif, “Pathophysiology of propionic and methylmalonic acidemias. Part 2: Treatment strategies,” *J Inherit Metab Dis*, vol. 42, no. 5, pp. 745–761, Sep. 2019, doi: 10.1002/jimd.12128.
- [4] E. Campeau *et al.*, “Structure of the PCCA Gene and Distribution of Mutations Causing Propionic Acidemia,” *Mol Genet Metab*, vol. 74, no. 1–2, pp. 238–247, Sep. 2001, doi: 10.1006/mgme.2001.3210.
- [5] P. Wongkittichote, N. Ah Mew, and K. A. Chapman, “Propionyl-CoA carboxylase – A review,” *Mol Genet Metab*, vol. 122, no. 4, pp. 145–152, Dec. 2017, doi: 10.1016/j.ymgme.2017.10.002.
- [6] C. S. Huang, K. Sadre-Bazzaz, Y. Shen, B. Deng, Z. H. Zhou, and L. Tong, “Crystal structure of the $\alpha 6\beta 6$ holoenzyme of propionyl-coenzyme A carboxylase,” *Nature*, vol. 466, no. 7309, pp. 1001–1005, Aug. 2010, doi: 10.1038/nature09302.
- [7] T. Almási, L. T. Guey, C. Lukacs, K. Csetneki, Z. Vokó, and T. Zelei, “Systematic literature review and meta-analysis on the epidemiology of propionic acidemia,” *Orphanet J Rare Dis*, vol. 14, no. 1, p. 40, Dec. 2019, doi: 10.1186/s13023-018-0987-z.
- [8] H.-R. Yoon *et al.*, “Screening of newborns and high-risk group of children for inborn metabolic disorders using tandem mass spectrometry in South Korea: a three-year report,” *Clinica Chimica Acta*, vol. 354, no. 1–2, pp. 167–180, Apr. 2005, doi: 10.1016/j.cccn.2004.11.032.
- [9] M. Alfadhel *et al.*, “Thirteen year retrospective review of the spectrum of inborn errors of metabolism presenting in a tertiary center in Saudi Arabia,” *Orphanet J Rare Dis*, vol. 11, no. 1, p. 126, Dec. 2016, doi: 10.1186/s13023-016-0510-3.
- [10] L. Pena *et al.*, “Natural history of propionic acidemia,” *Mol Genet Metab*, vol. 105, no. 1, pp. 5–9, Jan. 2012, doi: 10.1016/j.ymgme.2011.09.022.
- [11] O. A. Shchelochkov, N. Carrillo, and C. Venditti, *Propionic Acidemia*. 1993.

- [12] P. Forny *et al.*, “Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision,” *J Inherit Metab Dis*, vol. 44, no. 3, pp. 566–592, May 2021, doi: 10.1002/jimd.12370.
- [13] S. H. Aldubayan, L. H. Rodan, G. T. Berry, and H. L. Levy, “Acute Illness Protocol for Organic Acidemias,” *Pediatr Emerg Care*, vol. 33, no. 2, pp. 142–146, Feb. 2017, doi: 10.1097/PEC.0000000000001028.
- [14] https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/681_1.
- [15] A. Imbard *et al.*, “Long-term liver disease in methylmalonic and propionic acidemias,” *Mol Genet Metab*, vol. 123, no. 4, pp. 433–440, Apr. 2018, doi: 10.1016/j.ymgme.2018.01.009.
- [16] S. Kölker *et al.*, “The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype,” *J Inherit Metab Dis*, vol. 38, no. 6, pp. 1059–1074, Nov. 2015, doi: 10.1007/s10545-015-9840-x.
- [17] S. C. Grünert *et al.*, “Propionic acidemia: clinical course and outcome in 55 pediatric and adolescent patients,” *Orphanet J Rare Dis*, vol. 8, no. 1, p. 6, Dec. 2013, doi: 10.1186/1750-1172-8-6.
- [18] W. L. Nyhan, C. Bay, E. W. Beyer, and M. Mazi, “Neurologic Nonmetabolic Presentation of Propionic Acidemia,” *Arch Neurol*, vol. 56, no. 9, p. 1143, Sep. 1999, doi: 10.1001/archneur.56.9.1143.
- [19] S. Scholl-Bürgi *et al.*, “Stroke-Like Episodes in Propionic Acidemia Caused by Central Focal Metabolic Decompensation,” *Neuropediatrics*, vol. 40, no. 02, pp. 76–81, Apr. 2009, doi: 10.1055/s-0029-1231065.
- [20] E. Haberlandt *et al.*, “Epilepsy in Patients with Propionic Acidemia,” *Neuropediatrics*, vol. 40, no. 03, pp. 120–125, Aug. 2009, doi: 10.1055/s-0029-1243167.
- [21] S. Noval, M. López-Rodríguez, E. González-Sánchez, I. Contreras, A. Royo, and A. Boto-De-los-Bueis, “Late Optic Neuropathy in Propionic Acidemia Following Surgical Intervention,” *Journal of Neuro-Ophthalmology*, vol. 33, no. 1, pp. 90–91, Mar. 2013, doi: 10.1097/WNO.0b013e318273c03b.
- [22] S. C. Grünert *et al.*, “Propionic acidemia: neonatal versus selective metabolic screening,” *J Inherit Metab Dis*, vol. 35, no. 1, pp. 41–49, Jan. 2012, doi: 10.1007/s10545-011-9419-0.
- [23] G. Touati *et al.*, “Methylmalonic and propionic acidurias: Management without or with a few supplements of specific amino acid mixture,” *J Inherit Metab Dis*, vol. 29, no. 2–3, pp. 288–298, Apr. 2006, doi: 10.1007/s10545-006-0351-7.

- [24] M. R. Baumgartner *et al.*, “Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia,” *Orphanet J Rare Dis*, vol. 9, no. 1, p. 130, Dec. 2014, doi: 10.1186/s13023-014-0130-8.
- [25] M. Alfadhel *et al.*, “Long-term effectiveness of carnitine in patients with propionic acidemia (PA) and methylmalonic acidemia (MMA): a randomized clinical trial,” *Orphanet J Rare Dis*, vol. 16, no. 1, p. 422, Dec. 2021, doi: 10.1186/s13023-021-02032-8.
- [26] 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.
- [27] E. Kiykim, O. Oguz, C. Duman, T. Zubarioglu, M. S. Cansever, and A. C. A. Zeybek, “Long-term N-carbamylglutamate treatment of hyperammonemia in patients with classic organic acidemias,” *Mol Genet Metab Rep*, vol. 26, p. 100715, Mar. 2021, doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100715.
- [28] 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.
- [29] Saudubray J.M., Baumgartner M.R., Walter J. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment* (6th ed.), Springer, Berlin, Germany (2016) 658p.
- [30] 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/>.
- [31] P. Forny *et al.*, “Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision,” *J Inherit Metab Dis*, vol. 44, no. 3, pp. 566–592, May 2021, doi: 10.1002/jimd.12370.
- [32] 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. .
- [33] 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.).

- [34] X. Wu *et al.*, “Acute and sub-acute oral toxicological evaluations and mutagenicity of N-carbamylglutamate (NCG),” *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 73, no. 1, pp. 296–302, Oct. 2015, doi: 10.1016/j.yrtph.2015.07.009.
- [35] M. Nashabat *et al.*, “Evaluation of long-term effectiveness of the use of carnitine in patients with propionic acidemia (PA) or methylmalonic acidemia (MMA): study protocol for a randomized controlled trial,” *BMC Pediatr*, vol. 19, no. 1, p. 195, Dec. 2019, doi: 10.1186/s12887-019-1571-y.
- [36] A. Burlina, C. Cazzorla, E. Zanonato, E. Viggiano, I. Fasan, and G. Polo, “Clinical experience with N-carbamylglutamate in a single-centre cohort of patients with propionic and methylmalonic aciduria,” *Mol Genet Metab Rep*, vol. 8, pp. 34–40, Sep. 2016, doi: 10.1016/j.ymgmr.2016.06.007.
- [37] 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.
- [38] S. Picca, A. Bartuli, and C. Dionisi-Vici, “Medical Management and Dialysis Therapy for the Infant With an Inborn Error of Metabolism,” *Semin Nephrol*, vol. 28, no. 5, pp. 477–480, Sep. 2008, doi: 10.1016/j.semnephrol.2008.05.007.
- [39] L. E. Bernstein, F. Rohr, and J. R. Helm, Eds., *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases*. Cham: Springer International Publishing, 2015. doi: 10.1007/978-3-319-14621-8.
- [40] V Reid Sutton, MDSihoun Hahn, MD, PhD Elizabeth TePas, MD, MS Metabolic emergencies in suspected inborn errors of metabolism: Presentation, evaluation, and management last updated: Jun 26, 2020.<https://www.uptodate.com/contents/metabolic-emergencies-in-suspected-inborn-errors-of-metabolism-presentation-evaluation-and-managemen>.
- [41] M. Rafique, “Emerging trends in management of propionic acidemia,” *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, vol. 58, no. 3, pp. 237–242, Apr. 2014, doi: 10.1590/0004-2730000002821.
- [42] Peter Yorgin, MD, Robert Mak, MD, PhD Approach to the child with metabolic acidosis https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-metabolic-acidosis?search=patient%20education%20organic%20acidemias&source=search_result&selectedTitle=8~39&usage_type=default&display_rank=8.

- [43] P. Forny *et al.*, “Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision,” *J Inherit Metab Dis*, vol. 44, no. 3, pp. 566–592, May 2021, doi: 10.1002/jimd.12370.
- [44] H. A. Haijes, J. J. M. Jans, M. van der Ham, P. M. van Hasselt, and N. M. Verhoeven-Duif, “Understanding acute metabolic decompensation in propionic and methylmalonic acidemias: a deep metabolic phenotyping approach,” *Orphanet J Rare Dis*, vol. 15, no. 1, p. 68, Dec. 2020, doi: 10.1186/s13023-020-1347-3.
- [45] A. Tummolo *et al.*, “Long-term continuous N-carbamylglutamate treatment in frequently decompensated propionic acidemia: a case report,” *J Med Case Rep*, vol. 12, no. 1, p. 103, Dec. 2018, doi: 10.1186/s13256-018-1631-1.
- [46] UCD GUIDELINE – 1st REVISION 2018 – AWMF
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-006l_S3_Diagnostik-Therapie-Harnstoffzyklusstoerungen_2018-06.pdf.
- [47] V. R. Sutton *et al.*, “Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia,” *Mol Genet Metab*, vol. 105, no. 1, pp. 26–33, Jan. 2012, doi: 10.1016/j.ymgme.2011.08.034.
- [48] 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.
- [49] K. Oishi, R. Arnon, M. P. Wasserstein, and G. A. Diaz, “Liver transplantation for pediatric inherited metabolic disorders: Considerations for indications, complications, and perioperative management,” *Pediatr Transplant*, vol. 20, no. 6, pp. 756–769, Sep. 2016, doi: 10.1111/petr.12741.
- [50] F. Molema *et al.*, “Liver and/or kidney transplantation in amino and organic acid-related inborn errors of metabolism: An overview on European data,” *J Inherit Metab Dis*, vol. 44, no. 3, pp. 593–605, May 2021, doi: 10.1002/jimd.12318.
- [51] Приказ Минздрава России от 21 апреля 2022 г. № 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями»
- [53] Неонатальный скрининг: национальное руководство / под ред. С.И. Куцева. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. — 360 с. — (Серия «Национальные руководства»). — DOI: 10.33029/9704-7737-3-NEO-2023-1-360.

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

Анисимова Инга Вадимовна — к.м.н., заведующая отделом организации медицинской помощи — врач-генетик ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», член Ассоциации медицинских генетиков

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., заведующая Центром коллективного пользования "Метаболом", 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 ФГБНУ «РНЦХ им акад. Б. В. Петровского», 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 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского», 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 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского» 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-невролог 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 Наталья Вячеславовна — к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского», 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).

Кекеева Татьяна Николаевна — заведующая отделением медико-генетического отделения, врач-генетик ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»

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 — академик 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

Маргиева Теа Валикоевна — к.м.н., главный специалист Методического центра аккредитации специалистов ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), врач-нефролог, член Союза педиатров России

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 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского», 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

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 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского», 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 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского», 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"

Субботин Дмитрий Михайлович — врач-генетик ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова», член Ассоциации медицинских генетиков.

Суханова Нателла Вахтанговна — Руководитель аниридийного центра, научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, врач офтальмолог, член ассоциации детских офтальмологов Российской Федерации, член Союза педиатров России

Тепяев Рустэм Фаридович — д.м.н., руководитель службы анестезиологии-реанимации ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой ДЗМ», профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

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:

Панфилова Раиса — представитель сообщества пациентов с метилмалоновой ацидурией

Никитин Станислав Владимирович — представитель сообщества пациентов с метилмалоновой ацидурией

Никитина Марина Владимировна — представитель сообщества пациентов с метилмалоновой ацидурией

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 пропионовой ацидемии.

Клинические рекомендации созданы на основании обзора литературы 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.

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-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;
- 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 21.04.2022 № 274н.
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. 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.

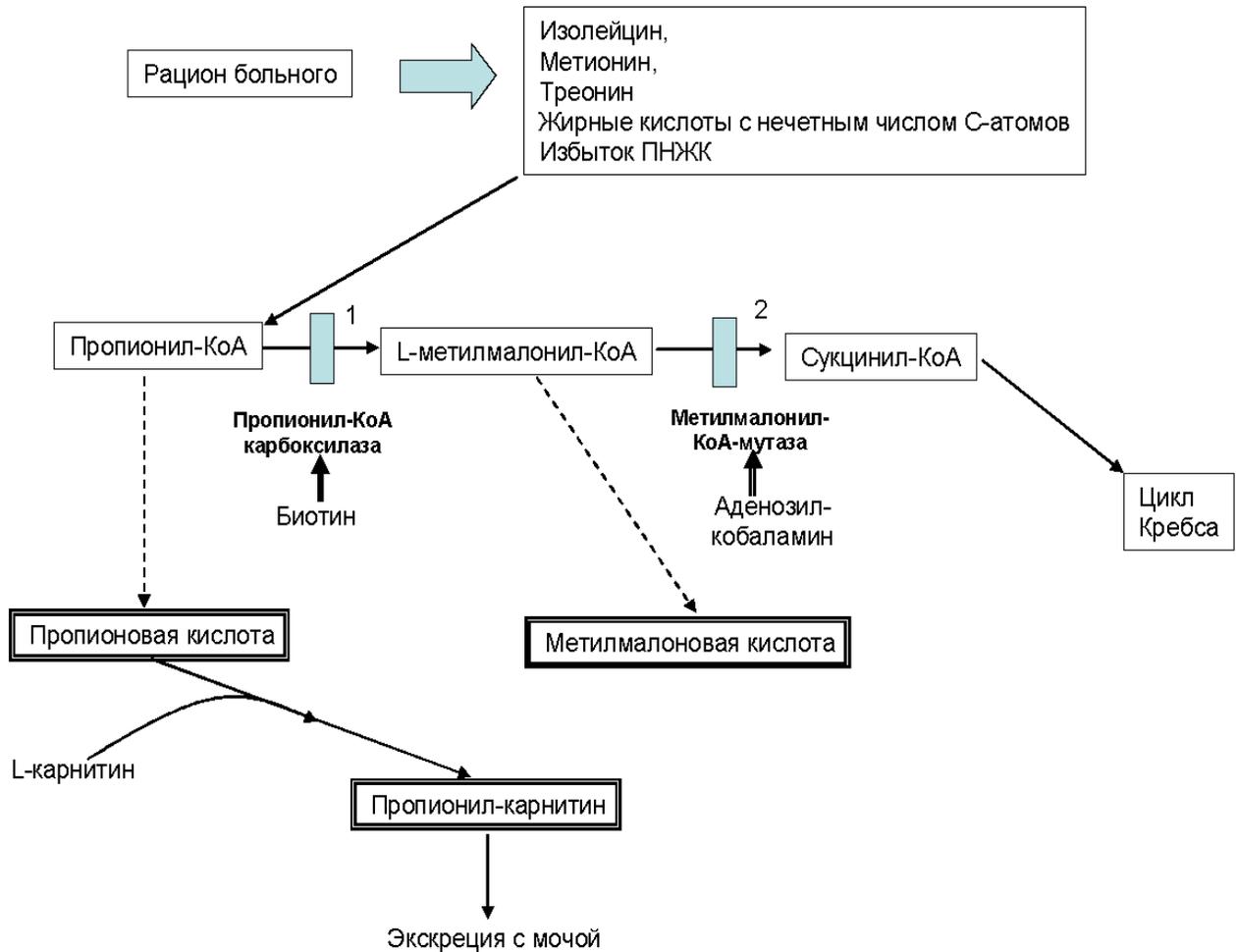
16. Распоряжение Правительства РФ от 11.12.2023 N 3551-р «Об утверждении перечня специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов».

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 пропионовой ацидемии.



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

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

Таблица 1. Минимальный безопасный уровень белка согласно FAO/WHO/UNU 2007 в зависимости от возраста.

Младенцы (возраст годы)	возраст годы	Белок (г/кг/день)
0,5	0,1	1,77
	0,2	1,5
	0,25	1,36
	0,5-1	1,31
Дети (возраст годы)		
2,5	1-10	0,84-0,90
5,0		
10		
15	11-16	0,92-1,14
Взрослые (возраст годы)		
(Умеренная активность, 70 кг)		
18-29	>16	0,84-0,87
30-59		

Таблица 2. Рекомендуемая потребность в макронутриентах у пациентов с ПА и ММА [37].

возраст	Натуральный белок ¹ (г/кг/сут)	Общий белок ^{2,3} (г/кг/сут)	Энергия ⁴ (ккал/кг/сут)
0 - 6 мес.			Ж: 72 - 108
7 - 12 мес.			Ж: 64 - 96
1			Ж: 66 - 99
4			Ж: 56 - 84
9 – 13г.			Ж: 39 - 58
14 – 18г.			Ж: 30 - 45
19 - >70 г.			80–100% от DRI (диетический референс)
Беременность >18л-50г			1-ый триместр также как до беременности 2-ой триместр – +340 ккал/сут 3-й триместр – +452 ккал/сут
Лактация			Вариабельные значения

Комментарии:

1. рекомендуемое количество натурального белка составляет 60-100% RDA (рекомендуемая дневная норма потребления) и AI (адекватная норма потребления).

2. потребность в белке рассчитывается индивидуально для каждого пациента в зависимости от толерантности к белку, антропометрических показателей и результатов лабораторных исследований.
3. если переносимость натурального белка менее 100% AI/RDA, рекомендовано добавить СПЛП на основе аминокислот без метионина, треонина, валина, изолейцина, чтобы обеспечить минимум 100-120% AI/RDA.
4. рекомендуемая энергетическая ценность рациона составляет 80-120% DRI EER (расчетная потребность в энергии) рассчитывается на должнствующий вес.

Таблица № 3 Среднесуточные нормы физиологических потребностей в энергии для детей согласно FAO/WHO/UNU 2001 (WHO Technical Report Series 17-24 окт 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 пропионовой ацидезией в зависимости от возраста.

Таблица 1 Ориентировочная потребность в метионине, треонине, валине, изолейцине у больных пропионовой ацидезией 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

<p>ХМТVI 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"****</p>	13,1	23	49,8	469	от 0 до 1 года
<p>ХМТVI Maxamum Специализированный продукт детского диетического лечебного питания для детей старше 8 лет с редкой наследственной энзимопатией, пропионовой ацидемией или метилмалоновой ацидемией, "ХМТVI Максимум" ("ХМТVI Maxamum")****</p>	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 пропионовой и метилмалоновой 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 пропионовой и метилмалоновой ацидезией, "Нутриген 20 -ile, -met, -thr, - val"*****	20	18	50,4	444	старше 1 года

«Нутриген 40 -tre,- met, -val,- ile» Специализированный продукт сухой для диетического лечебного питания детей старше одного года, больных пропионовой и метилмалоновой 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 пропионовой и метилмалоновой ацидезией, "Нутриген 70 -ile, -met, -thr, - val"*****	70	0	4,5	298	старше 1 года

<p>Milupa OU 2-prima</p> <p>Специализированный продукт диетического лечебного питания для детей старше 1 года, страдающих органической ацидемией - пропионовой или метилмалоновой ацидемией, "Milupa OS 2 Prima"****</p>	60	0	5,3	261	от 1 до 8 лет
<p>Milupa OU 2-secunda</p> <p>Специализированный продукт диетического лечебного питания для детей старше 8 лет и подростков, страдающих органической ацидемией - пропионовой или метилмалоновой ацидемией, "Milupa OS 2 Secunda"****</p>	70	0	1,6	286	от 9 до 14 лет

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

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

I Пример расчета питания ребенку 1 мес. (жен). Масса 4000г. Грудное вскармливание + СПЛП на основе аминокислот без метионина, треонина, валина, изолейцина «ММА/РА Анамикс Инфант»

1) рассчитываем базовую потребность в белке:

- Общий белок $1,82\text{г/кг/сут} = 1,82 \times 4 = 7,28\text{г}^*$

- Натуральный белок $1,2\text{ г/кг/сут} = 1,2 \times 4 = 4,8\text{г}$

2) Рассчитываем количество грудного молока:

В 100 мл – 1,2г белка

X – 4,8г, отсюда $X = 4,8 \times 100 / 1,2 = 400\text{мл}$

3) Рассчитываем сколько ребенок должен получить СПЛП на основе аминокислот без метионина, треонина, валина, изолейцина (если в 100г. сухой смеси содержится 13,1г белка (белка -эквивалента)).

А) считаем сколько белка ребенок должен получить за счет СПЛП: $7,28 - 4,8 = 2,48$ г белка

Б) считаем количество смеси:

В 100г – 13,1г белка

$X - 2,48$ г, отсюда $X = 2,48 \times 100 / 13,1 = 18,9$ г (20г) сухой смеси.

Учитывая, что у детей грудного возраста СПЛП желательно применять в каждой кормление, а интервал между кормлениями минимум 3 часа, разделяем на 8 приемов $20 : 8 = 2,5$ г x 8 раз в день.

В) Разводим сухую смесь:

Если 5г сухой смеси разводится на 30 мл - 2,5г разводим на 15 мл воды

4) Рассчитываем объем и количество кормлений.

Если ребенок ест 8 раз в день, получается:

50мл грудного молока + 2,5г СПЛП, разведенной на 15мл воды

5) Проверяем энергетическую ценность рациона:

В 100мл грудного молока содержится 70 ккал, значит в 400мл – 280 ккал

В 100г сухой смеси (СПЛП) содержится 469 ккал, значит в 20 г – 93,8 ккал

$280 + 93,8 = 373,8$ ккал = 93 ккал/кг

5) Восполняем дефицит калорий**, целевая энергетическая ценность рациона 107ккал/кг:

А) Рассчитываем потребность в дополнительных калориях:

$107 - 93 = 14$ ккал

Б) Считаем количество 10% декстрозы:

В 10мл 10% декстрозы – 4ккал

$X - 14$ ккал, отсюда $X = 14 \times 10 / 4 = 35$ мл 10% декстрозы в сутки, разделяем на 8 кормлений, получается 4-5мл 10% декстрозы в каждое кормление.

*потребность в белке рассчитывается индивидуально для каждого пациента в зависимости от толерантности к белку, антропометрических показателей и результатов лабораторных исследований. При стабильном состоянии, отсутствии гипераммониемии, общий белок может быть увеличен за счет СПЛП без метионина, треонина, валина, изолейцина.

** при дефиците калорий и невозможности добавить большее количество СПЛП без метионина, треонина, валина, изолейцина (например, в случае гипераммониемии) для

достижения оптимальной энергетической ценности рациона используются растворы декстрозы, мальтодекстрин, безбелковые заменители молока.

II Пример расчета питания ребенку 3-х лет, масса тела 15 кг с использованием СПЛП на основе аминокислот без метионина, треонина, валина, изолейцина «Нутриген 40 -tre, - met, -val, - ile». Расчет проводится в соответствии с приведенными выше принципами. Соотношение б: ж: у от общей энергетической ценности рациона должно стремиться к 10:30:60.

1) Рассчитываем базовую потребность в белке:

- Общий белок: $1,26\text{г/кг/сут} = 1,26 \times 15 = 18,9\text{г}^*$

2) Рассчитываем натуральный белок:

$0,85\text{г/кг/сут} = 0,85 \times 15 = 12,75\text{г}$

3) Рассчитываем количество СПЛП на основе аминокислот без метионина, треонина, валина, изолейцина (если в 100г. сухой смеси содержится 40 г белка).

А) Считаем сколько белка ребенок должен получить за счет СПЛП: $18,9 - 12,75 = 6,15\text{г}$ белка

Б) считаем количество смеси:

В 100г – 40г белка

X – 6,15г, отсюда $X = 6,15 \times 100 / 40 = 15\text{г}$ сухой смеси.

4) Рассчитываем энергетическую ценность рациона:

$66 - 99\text{ ккал/кг/сут} = 990 - 1485\text{ ккал}$ в сут.

На основании данных расчетов может быть предложен следующий план питания:

	Объем	Белок натуральны й (г)	Белок-эквивалент (г)	Калорийность (ккал)
«Нутриген 40 -tre,- met, -val,- ile»	15г			

Каша рисовая (детская)	20г			
Фрукты	200г			
Овощи	250г			
Картофель	100г			
Оливковое масло	5г			
Банан	150г			
Каша мультизлаковая (детская)	40г			
Макароны б/б	40г			
Сливочное масло	5г			
НЕМолоко рисовое	400мл			
ИТОГО				

При стабильном состоянии, отсутствии гипераммониемии, общий белок может быть увеличен за счет СПЛП без метионина, треонина, валина, изолейцина

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

Продукты	Количество, г (мл)	Химический состав, г			Энергетическая ценность, ккал
		белки	жиры	углеводы	
Хлеб низкобелковый	140	1,06	3,5	84,2	378
Хлебобулочные изделия	30	0,23	2,7	19,4	105
Сухая смесь низкобелковая	54	0,87	1,8	50	79,3
Вермишель низкобелковая	13,7	0,12	0,08	11,2	47,9
Крупа низкобелковая	25	0,2	0,5	21,6	90
Сухой безбелковый напиток	24		5,0	17,2	114
Масло сливочное	20	0,1	16,5	0,16	149
Масло топленое	10	0,03	9,8	0,06	88,7
Масло растительное	15	-	14,9	-	134,8
Сахар	30	-	-	29,9	113,7
Варенье	20	-	-	14,0	56
Картофель	100/70	1,4	0,28	11,4	56
Капуста свежая	55/44	0,79	0,05	2,1	11,9
Морковь	95/76	0,98	0,07	4,8	25,8
Свекла	60/48	0,72	0,05	4,32	20,2
Кабачки	25/19	0,12	0,06	1,0	4,75
Огурцы	5/4	0,03	-	0,11	0,65

Салат	10/9	0,12	-	0,18	1,4
Помидоры	15/13	1,3	0,03	0,49	3,0
Томат-паста	8/7	0,35	-	1,33	7
Лук репчатый	5/4	0,05	-	0,32	1,45
Клюква	10	0,05	-	0,38	2,6
Соки	100	0,5	-	11,7	47
Фрукты свежие	200/170	0,9	0,5	16,6	78,17
Фрукты сухие	10	0,3	-	5,05	22,7
За счет натуральных продуктов		9,5	70	258	1700

<i>КРАСНЫЙ СПИСОК (продукты не разрешенные)</i>	
Мясо и мясные изделия	баранина, говядина, свинина, мясо птиц (куры, утки, индейка), колбасы, паштеты, сардельки, сосиски, субпродукты (печень, почки, сердце), мясные деликатесы
Рыба и рыбные продукты	рыба морская и речная свежая и замороженная, рыбные консервы, икра, крабовые и рыбные палочки, креветки, моллюски, пасты и паштеты, раки
Творог и сыры	творог, творожники, творожные массы и сырки, брынза, сыры твердые и мягкие, сыры сырки плавленые, сырные массы

Хлеб и хлебобулочные изделия	мука (пшеничная, ржаная, овсяная, гречневая), хлеб белый и черный, хлебные палочки, баранки, булочки, печенье, пирожное, сушки, торты
Крупа и хлопья	крупа гречневая, пшено, толокно, крупа манная, ячневая, хлопья овсяные
Соевые продукты	мука соевая, продукты из сои, широко распространенные в вегетарианском питании, попкорн
Яйца	все виды яиц
Орехи	все виды орехов
ЖЕЛТЫЙ СПИСОК (применять с ограничениями) <i>Основа перечня – количество продукта, обеспечивающее</i>	
Молоко и молочные продукты	молоко, кефир, йогурт (с содержанием белка не более 2,8 г / 100 мл) – 30 мл; молоко сгущенное с сахаром – 15 мл; пахта – 30 мл; сыворожка творожная – 120 мл; сметана – 35 мл; сливки 35% жирности – 45 мл; сливки 10% жирности – 30 мл
Крупа и крупяные изделия	рис отварной – 45 г; кукурузная крупа вареная – 35 г; кукурузные хлопья – 15 г

Овощи	картофель вареный в мундире – 80 г; картофель фри или жареный – 55 г; чипсы – 45 г; картофельное пюре быстрого приготовления – 10 г; капуста цветная вареная – 30 г; капуста брокколи сырая, вареная – 30 г; брюссельская капуста вареная – 35 г
Овощные консервы	икра баклажанная – 60 г; икра кабачковая – 50 г; шпинат (пюре) – 50 г; горошек консервированный – 30 г
<p>ЗЕЛЕНЫЙ СПИСОК (продукты, применяемые свободно, но это не отменяет необходимости учета количества белка и аминокислот)</p>	
Фрукты и ягоды	свежие и консервированные (или приготовленные в сахаре) фрукты: абрикосы, айва, ананас, апельсин, арбуз, виноград, гранат, груши, грейпфрут, гуава, дыня, ежевика, изюм, инжир (свежий, но не сушеный), киви, клубника, крыжовник, лимон, малина, манго, мандарин, нектарин, оливки, персик (свежий, но не сушеный), слива, смородина свежая (черная, красная, белая), терн, черника, чернослив, шелковница, яблоки, фруктовые салаты, засахаренные ягоды и фрукты

Овощи и зелень	<p>Овощи за исключением бобовых (артишок, баклажаны, брюква, кабачки, кресс-салат, капуста бело- и краснокочанная, каперсы, корнишон, лук-порей и репчатый, морковь, огурцы, пастернак, патиссоны, перец (красный, зеленый, желтый, оранжевый), помидоры, петрушка и любая зелень, ревень, редис, репа, свекла, сельдерей, салат латук, тыква, фенхель, маринованный лук, чеснок, овощи, зелень)</p> <p>Картофель во всех видах приготовления (с осторожностью при патологии почек, т.к. много калия);</p> <p>Овощные продукты в виде спредов, соусов, супов;</p> <p>Фрукты;</p> <p>Фруктовые морсы, соки, фреши, смузи, лимонады, компот;</p>
Крупа и зерновые	мука рисовая и кукурузная, крахмал тапиоки, кукурузный и картофельный, тапиока, саго
Сахар и сладости	<p>сахар, фруктоза, глюкоза, молочный сахар, мальтодекстрин, солодовый экстракт, варенье, джемы, конфитюры, сиропы, мед, мармелад, леденцы, прозрачная карамель, сахарная вата, фруктовое мороженное (замороженный сок), шербет фруктовый</p>

Напитки	питьевая вода, в том числе бутилированная и газированная, минеральные воды, газированные напитки (но не с «Аспартамом»), соки, нектары, чай, черный кофе
Разное	желирующие вещества (агар-агар, пектин, растительные смолы-камеди), пищевые ароматизаторы и красители (ваниль, ванилин, миндальная эссенция, перечная мята, шафран), горчица, душистые травы, перец, специи, уксус

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

Исследование	Частота
Исследование уровня аммония, молочной кислоты в крови, исследование кислотно-основного состояния и газов крови	В каждый визит
Аминокислоты плазмы крови (Комплексное определение концентрации аминокислоты и ацилкарнитины в крови, Комплексное определение концентрации аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом tandemной масс-спектрометрии) (после 3-4ч голодания)	1 раз в 3-6 мес
Органические кислоты в моче (Комплексное определение содержания органических кислот в моче)	1 раз в 3-6 мес

Исследование уровня свободного L-карнитина в крови (ТМС)	1 раз в 3-6 мес
Контроль диеты (пищевой дневник)	В каждый визит
Антропометрия	В каждый визит
Клинический осмотр	В каждый визит
Исследование уровня альбумина в крови, преальбумин крови (Определение соотношения белковых фракций методом электрофореза, Определение соотношения белковых фракций методом высокочувствительного капиллярного электрофореза)	1 раз в 6 месяцев
Состояние костной ткани (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)	1 раз в год, при поражении почек чаще
Осмотр врача-невролога	По показаниям

<p>Определение гломерулярной и тубулярной функции почек (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, Определение скорости клубочковой фильтрации по уровню креатинина крови расчетным методом)</p>	<p>1 раз в 6 мес</p>
<p>Определение активности панкреатической амилазы в крови, определение активности липазы в сыворотке крови</p>	<p>1 раз в 6 мес</p>
<p>Кардиологическое обследование (ЭКГ, ЭХО-КГ)</p>	<p>1 раз в 12 мес</p>
<p>Когнитивные функции (IQ)</p>	<p>По показаниям</p>
<p>Офтальмологическое обследование</p>	<p>1 раз в 12 мес</p>
<p>ЭЭГ, МРТ головного мозга, сурдологические тесты (аудиометрия)</p>	<p>По показаниям</p>
<p>Стоматологическая помощь</p>	<p>Не реже 1 раза в год</p>

адаптировано из Matthias R Baumgartner et al. 2014.

Приложение А3.7. Тактика пред- и послеоперационного ведения пациентов.

Необязательные процедуры
Проверьте, что ребенок здоров (без проявлений вирусной или бактериальной инфекции) в течение 48 часов до операции. Если есть проявления, то операцию следует отложить
Последнее клиническое обследование по заболеванию должно быть проведено не менее чем за 3 месяца до операции
Неотложные мероприятия и основные процедуры (> 30 минут)
Направьте на консультацию специалиста
При поступлении: проверьте аммоний, рН, газы крови. Если аммоний более 200 ммоль/л, рН менее 7,30 или дефицит оснований более 10 ммоль/л или ребенок чувствует себя плохо, необходимо отменить обязательные процедуры и/или направьте на консультацию специалиста
Ведение предоперационное
Прекратить кормление в соответствии с минимальными по времени требованиями к анестезии и начните внутривенно 10% раствор глюкозы и электролитов с целью остановки липолиза: <ul style="list-style-type: none">- 8-10 мг/кг/мин для новорожденных и детей до 1 года- 6-7 мг/кг/мин для детей от 1 года до 12 лет- 5-6 мг/кг/мин для подростков от 13 лет- 4-5 мг/кг/мин для взрослых
Для В12-чувствительных форм необходимо введение В03ВА01 Цианокобаламина 1 мг парентерально за 24 часа до процедуры и в день операции
Добавить внутривенно Левокарнитин из расчета 100 мг/кг/сутки. Максимально 12 грамм для взрослых

Все инфузии должны продолжаться в течение всего оперативного вмешательства. При длительных операциях необходимо рассмотреть вопрос применения жировых эмульсий для парентерального питания** (от 1 до 2 мг/кг/сутки внутривенно)

Ведение послеоперационное

Кормление после операции в зависимости от метаболического состояния пациента с учетом стандартных послеоперационных ведений пациентов

Продолжить симптоматическую терапию

Решение вопроса об отмене инфузионной терапии принимается индивидуально после стабилизации состояния пациента

Если в послеоперационном периоде ребенок не восстановил обычный режим приема пищи или началась рвота:

- проверьте газы крови, электролиты и аммоний
- обсудите назначение противорвотных препаратов (избегайте применения метоклопрамида)
- продолжайте внутривенные инфузии декстрозы**, Левокарнитин и внутривенных жировых эмульсий для парентерального питания** (1-2 гр/кг/сутки)
- добавьте аминокислоты для парентерального питания**, если прием пищи не возобновился, из расчета 0,5-0,8 гр/кг/сутки
- выпишите/переведите только после стабилизации метаболического состояния ребенка

Приложение А3.8. Памятка пациента с метаболическим заболеванием.

ПАСПОРТ ПАЦИЕНТА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ

ФИО _____

Дата рождения _____

Диагноз: _____ (МКБ-10)

Полис ОМС: _____

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОТДЕЛЕНИЯ/ЛЕЧАЩЕГО ВРАЧА: _____

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ МЗ РФ

https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/694_1

СКОРАЯ И НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ

У пациента высокий риск развития метаболического криза

Требуется экстренная госпитализация при наличии симптомов метаболического криза

СИМПТОМЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО КРИЗА: длительный отказ от еды, тошнота, рвота, угнетение сознания, судороги.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- Введение белковых растворов (Аминокислоты для парентерального введения)
- Длительное голодание
- ИСКЛЮЧИТЬ ПРОДУКТЫ мясные, рыбные, молочные, бобовые, соевые и орехи.
- Медикаментозная терапия: препараты Вальпроевой кислоты

НЕЖЕЛАТЕЛЬНО:

Высокие дозы глюкокортикоидов

НЕОТЛОЖНАЯ ДИАГНОСТИКА:

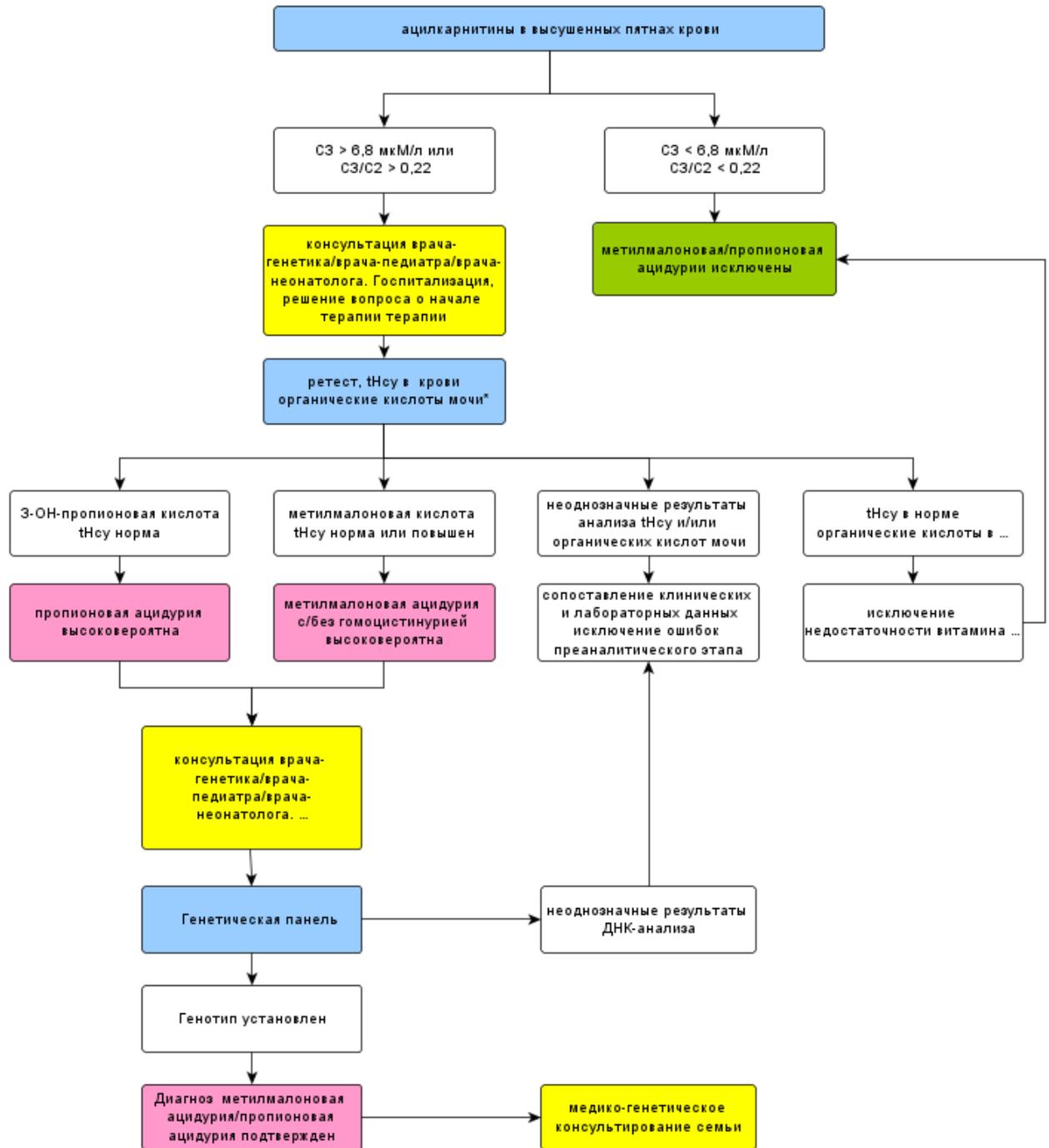
определение электролитов крови, глюкозы, мочевины, креатинина, амилазы, КЩС (бикарбонаты, лактат, буферные основания), аммоний.

НЕОТЛОЖНАЯ ТЕРАПИЯ:

- Экстренное внутривенное введение декстрозы^{**}: *новорожденные и дети до 1 года 8-10 мг/кг/мин, от 1 до 3 лет 7-8 мг/кг/мин, от 4 до 6 лет 6-7 мг/кг/мин, от 7 до 12 лет 5-6 мг/кг/мин, старше 12 лет 4-5 мг/кг/мин, взрослые – 3-4 мг/кг/мин.* При снижении глюкозы ниже 2,5 ммоль/л – струйное введение 10%-25% декстрозы из расчета 2-3 мл/кг, далее капельное введение 10% декстрозы со скоростью 7 - 9 мг/кг/мин до нормализации уровня глюкозы в крови. При необходимости добавление инсулина.
- Левокарнитин 100-200 мг/кг в сутки до нормализации состояния. В период криза и острой гипераммониемии доза может быть увеличена до 300 мг/кг/сутки (12г максимум).

- Диета. В течение 24-48 часов (не более) перевести на питание исключительно смесью аминокислот без изолейцина, метионина, треонина и валина с сохранением суточной калорийности питания.
- оперативное вмешательство/анестезия - 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.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача





Приложение В. Информация для пациента

Что такое пропионовая ацидемия/ацидурия?

Пропионовая ацидемия / ацидурия (ПА) — редкое наследственное заболевание обмена вещества, относящееся к группе органических ацидемий. ПА связана с нарушением работы фермента, необходимого для правильного метаболизма некоторых аминокислот: метионина, треонина, валина, изолейцина, а также холестерина и жирных кислот.

Как часто встречается пропионовая ацидемия?

ПА является орфанным (редким) заболеванием. Частота среди новорожденных в странах Европы и США 1 : 350 000. Данных о распространённости ПА в России нет [53].

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 ацидемия?

ПА наследуются 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 2 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. Если носительство подтверждено, то 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.

С целью проведения пренатальной и преимплантационной диагностики супружеской паре предварительно необходимо пройти обследование на носительство мутаций в генах *PCCA* и *PCCB*, 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.

Как устанавливается диагноз пропионовой ацидемии?

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 пропионовой, 3-гидроксипропионовой, метилмалоновой, 3-гидрокси-п-валериановой и метиллимонной кислот. Пациентам с выявленными биохимическими изменениями, характерными для ПА, для подтверждения диагноза проводят молекулярно-

генетическое исследование с целью выявления мутаций в генах, ответственных за ПА. Обычно для этого применяют исследование с помощью таргетных генетических панелей.

Как лечат пациентов с пропионовой ацидемией?

Основными методами лечения П 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 °С, 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 глюкозы один раз (таблица 1). 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 небольшими порциями (таблица 1). Точный рецепт/концентрация полимера глюкозы, рекомендованный 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)	% глюкозы	Объем жидкости (мл) в день через рот
0-1	10	120 - 150 мл/кг
1-2	15	120 мл/кг
2-9	20	При весе до 10 кг - 100 мл/кг, 11-20 кг - на первые десять килограмм 100 мл/кг, на следующие десять килограмм 50 мл/кг, при весе более 20 кг - на первые десять килограмм 100 мл/кг, на следующие десять килограмм 50 мл/кг, после 30 кг - 25 мл/кг
Старше 10	25	При весе до 10 кг - 100 мл/кг, 11-20 кг - на первые десять килограмм 100 мл/кг, на следующие десять килограмм 50 мл/кг, при весе более 20 кг - на первые десять килограмм 100 мл/кг, на следующие десять килограмм 50 мл/кг, после 30 кг - 25 мл/кг

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.

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.

Исследование	Интервал
Коррекция диетотерапии (проводят врачи-генетики или врачи-диетологи)	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
ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости	1 раз в год
проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ)	1 раз в год
проведение биохимического анализа крови общетерапевтического	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
Общий (клинический) анализ крови	не реже 1 раза в год
определение уровня свободного карнитина, аминокислот, органических кислот мочи	каждые 3-6 месяцев в стабильном состоянии в период инфекционных заболеваний, метаболического криза не реже 1 раза в 7-10 дней
Кардиологическое обследование (ЭКГ, ЭХО-КГ)	В момент диагностики заболевания, далее 1 раз в год

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 А3.8).

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

Не применимо.