

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ
ГЕНЕТИКОВ

Федеральные клинические рекомендации (протоколы)

по оказанию медицинской помощи больным

пропионовой ацидезией

Москва

2013

Федеральные методические рекомендации подготовлены коллективом авторов:

Сотрудники ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии»
Минздрава России д.м.н., проф. П.В.Новиков

д.м.н. Е.А.Николаева

Сотрудники ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН

д.м.н., проф. Т.Э.Боровик

к.м.н. Т.В.Бушуева

Сотрудники ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН

д.м.н. Е.Ю.Захарова

Сотрудники ФГБУ «Российская детская клиническая больница»
Минздрава России

д.м.н. Михайлова С.В.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Методология	4
Определение	5
Эпидемиология	5
Этиология, тип наследования	5
Патогенез	6
Классификация	6
Клинические проявления	7
Диагностика	8
Биохимические методы диагностики	9
Молекулярно-генетические методы диагностики	10
Дифференциальная диагностика	10
Лечение	11
Лечение детей вне периода метаболического криза	13
Лечение детей в период метаболического криза	18
Контроль терапии	22
Хирургическое лечение	24
Прогноз	24
Пренатальная диагностика	24

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств.

Клинические методические рекомендации составлены на основе методологии SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network; URL: <http://www.sign.ac.uk>). Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в MEDLINE, EMBASE, ORPHANET, Кокрановскую библиотеку, базу данных OMIM. Были использованы интернет данные, представленные на международных (<http://newenglandconsortium.org>) и национальных сайтах обществ редких болезней и общественных организаций. Глубина поиска составила с 1994 по 2013 гг.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств.

Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой для оценки силы рекомендаций: качественно проведенные мета-анализы, систематические или рандомизированные контролируемые исследования с низким риском систематических ошибок; высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований; высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи. Уровень доказательности 2++ - 1+. Сила рекомендаций оценивалась по Оксфордской шкале. Для оценки качества, силы доказательств и формулирования рекомендаций использовался консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points, GPPs) базировались на клиническом опыте рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ и публикации по фармакоэкономике не анализировались. Валидизация рекомендаций базировалась на внутренней экспертной оценке. Комментарии, полученные от экспертов,

систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно прорецензированы членами рабочей группы, которые пришли к вводу, что все замечания и комментарии приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Сила рекомендации, уровни доказательности и индикаторы доброкачественной практики приводятся по ходу изложения текста рекомендаций.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

КОД МКБ-10 E71.1

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

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

ЭТИОЛОГИЯ, ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ

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

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

Тип наследования при всех генетических вариантах – аутосомно-рецессивный.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез заболевания сходен с патогенезом метилмалоновой ацидемии и связан с накоплением производных пропионовой кислоты вследствие блокирования обмена на уровне перехода пропионил-КоА в метилмалонил-КоА. Предшественниками пропионатов в организме служат аминокислоты изолейцин, валин, треонин и метионин (50% общего количества пропионатов), жирные кислоты с нечетным числом атомов углерода и холестерин (25%); остальная часть пропионатов образуется в кишечнике в результате деятельности эндогенной флоры. Накопление органических кислот (пропионовой, гидроксипропионовой, метиллимонной кислот и др.) ведет к тяжелому метаболическому кетоацидозу, вторичной гипераммониемии, гиперглицинемии, гипогликемии. Повышенный уровень в крови и высокая почечная экскреция пропионилкарнитина обуславливают истощение запасов карнитина и его вторичный дефицит.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют два генетически гетерогенных (клинически сходных) варианта пропионовой ацидемии - тип I (мутации гена *PCCA*) и тип II (мутации гена *PCCB* – встречаются чаще). Кроме того, заболевание имеет две клинические формы в зависимости от сроков манифестации и тяжести

проявлений, что, по-видимому, связано со степенью метаболического дефекта – неонатальная и младенческая (или поздняя) формы.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

В большинстве случаев заболевание имеет кризовое течение. Метаболический криз провоцируется факторами, ведущими к усилению процессов катаболизма: интеркуррентные инфекции, хирургическое вмешательство, прием больших количеств белка и др.

Заболевание характеризуется острой манифестацией в первые дни жизни (при неонатальной форме), реже - в первые месяцы жизни (при младенческой форме), протекает приступообразно. Начальные признаки - рвота, дегидратация, отказ от еды, снижение массы тела, инфантильные спазмы, дыхательные расстройства (тахипноэ, сменяющееся апноэ), генерализованная мышечная гипотония, гиперрефлексия, вялость, сонливость, коматозные состояния. В некоторых случаях обращает внимание своеобразное лицо больных: одутловатые щеки, увеличенная верхняя губа. Летальность в раннем возрасте достигает до 40%. Возможно развитие внутричерепных кровоизлияний, острого панкреатита и кардиомиопатии [22].

Дети отстают в физическом и психомоторном развитии, часто болеют респираторными и желудочно-кишечными инфекционными заболеваниями (до 80% больных), у 1/2 пациентов наблюдаются судороги (тонико-клонические, абсансы, миоклонии), Частые проявления пропионовой ацидемии – экстрапирамидная симптоматика, инсультоподобные эпизоды, дилатационная или реже гипертрофическая кардиомиопатия (у 20-30% пациентов), нарушения ритма сердца, в том числе, удлинение интервала QT (почти у 70%), острый панкреатит, атрофия зрительных нервов (у 1/2), эритематозный дерматит (у 1/3). Указанная симптоматика может дебютировать в различном возрасте и не всегда обусловлена метаболической декомпенсацией. В клинической картине у больных старшего возраста

превалирует умственная отсталость, микроцефалия, резистентная симптоматическая эпилепсия, спастический тетрапарез, экстрапирамидные нарушения.

При компьютерном и магнитно-резонансном томографическом исследованиях выявляются характерные нарушения, сходные с наблюдаемыми при метилмалоновой ацидемии: кортикальная атрофия, расширение желудочков, задержка миелинизации, повышение интенсивности сигнала в области базальных ганглиев в T2-взвешенном изображении. При патоморфологическом исследовании в ткани головного мозга больных обнаруживаются вакуолизация и спонгиозная дегенерация белого вещества и базальных ганглиев, васкуляризация с отеком эндотелиальных клеток, а также острые гипоксически-ишемические повреждения в таламусе, хвостатом ядре, бледном шаре, скорлупе.

В период метаболического криза у детей отмечается тяжелый метаболический кетоацидоз, который сопровождается гипераммониемией, гиперглицинемией, снижением уровня глюкозы, лейко- и тромбоцитопенией. В крови определяется высокое содержание пропионовой кислоты, глицина и лизина; повышен уровень пропионилкарнитина (C3), снижено содержание свободного карнитина (C0). Повышена экскреция с мочой 3-гидроксипропионовой, метиллимонной кислот, тиглилглицина, пропионилглицина, 3-гидроксимасляной, 3-гидрокси-*n*-валериановой кислот и некоторых других производных.

ДИАГНОСТИКА

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

Основными методами подтверждения диагноза являются биохимические методы: тандемная масс-спектрометрия (МС/МС), аминокислотный анализ, газовая хроматография-масс-спектрометрия.

Для подтверждения диагноза и медико-генетического консультирования проводится молекулярно-генетическое исследование.

Обследованию на пропионовую ацидурию подлежат следующие группы детей:

- дети любого возраста из семей, имеющих больных с данным заболеванием (в первую очередь, братья и сестры больного);
- дети первых недель и месяцев жизни, у которых после некоторого периода (иногда очень короткого, в течение нескольких суток) удовлетворительного состояния появились рвота, отказ от еды, летаргия, гипотония, судороги, кома, метаболический ацидоз, кетонурия;
- дети любого возраста с повторными приступами рвоты, вялости, сонливости, гипотонии, кетоацидоза;
- дети, отстающие в психомоторном развитии, с эпилепсией, нарушением мышечного тонуса, инсультоподобными состояниями, кардиомиопатией, нарушениями ритма сердца, острым панкреатитом.

Для установления диагноза пропионовой ацидурии у пациентов с клиническими симптомами заболевания специфическими диагностическими тестами следует считать (сила А по Оксфордской шкале):

- количественное определение пропионилкарнитина (С3), свободного карнитина (С0), глицина в крови;
- количественное определение 3-гидроксипропионовой, метиллимонной, 3-гидрокси-п-валериановой кислот в моче;
- выявление мутаций в генах *PCCA*, *PCCB*.

Биохимические методы диагностики

Методом тандемной масс-спектрометрии (МС/МС) в плазме крови, в пятнах высушенной крови выявляют концентрацию аминокислот и

ацилкарнитинов. При пропионовой ацидурии наблюдается повышение концентрации пропионилкарнитина (C3), низкое содержание свободного карнитина (C0), повышение соотношения C3/C0 и C3/C2.

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

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

Молекулярно-генетические методы диагностики

С помощью стандартных молекулярно-генетических методов проводят исследование генов *PCCA* и *PCCB* (поражается чаще), ответственных за развитие пропионовой ацидурии. Проведение ДНК-диагностики строго показано для пренатальной или преимплантационной диагностики.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика проводится с гипоксическими поражениями нервной системы, внутриутробными инфекциями, поствакцинальными осложнениями, наследственными нарушениями обмена веществ, в частности с другими формами органических ацидурий и с дефектами цикла синтеза мочевины.

ЛЕЧЕНИЕ

Стратегия лечения больных заключается в снижении образования пропионатов, предупреждении развития кетоацидоза, гипераммониемии, токсического поражения тканей головного мозга и внутренних органов с обеспечением процессов анаболизма, нормального роста и нутритивного статуса детей. Тактика лечения основана на следующих принципах:

При подозрении на наследственное нарушение обмена аминокислот и органических кислот начинать диетическое лечение необходимо сразу после взятия анализов, не дожидаясь их результатов. До получения результатов, подтверждающих метаболическое заболевание, следует ограничить поступление 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.

После подтверждения диагноза тактика лечения основана на следующих принципах:

- ограничение поступления изолейцина, валина, треонина и метионина с пищей до минимальной потребности;
- обеспечение физиологической потребности в других аминокислотах и необходимых нутриентах для предупреждения их недостаточности и поддержания анаболизма;
- ограничение потребления жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и холестерина;
- назначение левокарнитина и глицина для усиления связывания токсичного пропионил-радикала;
- коррекция вторичной карнитиновой недостаточности;
- кофакторная терапия биотином;

- исключение голодания, предупреждение активации процессов катаболизма;
- контролирование кислотно-основного состояния крови, предотвращение развития ацидоза, поддержание водного баланса;
- усиление терапии в период метаболического криза.

Основными компонентами комплекса лечения больных служат малобелковая диетотерапия, препараты левокарнитина и биотина (в отдельных случаях, при наличии чувствительности к биотину). Терапию дополняют назначением глицина, антибактериальных препаратов, других витаминов группы В, по показаниям антиконвульсантов, симптоматических средств.

Основные принципы диетического лечения:

- Строгое ограничение белка натуральных пищевых продуктов с целью сведения к необходимому минимуму поступление в организм аминокислот метионина, треонина, валина, изолейцина. Для детей первого полугодия жизни ограничение распространяется на материнское молоко или детские молочные или соевые смеси, для детей второго полугодия жизни – запрет на введение в качестве прикорма высокобелковых продуктов (мяса, рыбы, творога, яиц, молочных продуктов, бобовых и т.д.), для пациентов старше одного года – строгие ограничения в использовании высокобелковых продуктов.
- Обязательная компенсация дефицита белка за счет специализированных смесей на основе аминокислот, соответствующих возрастным потребностям ребенка в основных пищевых веществах и энергии, но не содержащих метионин, треонин, валин, изолейцин. В начале лечения и в период метаболических кризов в течение 24 – 72 часов (не более!) использовать только специализированную смесь аминокислот.

- С целью поддержания процессов анаболизма и предотвращения развития процессов катаболизма обеспечение достаточной энергетической ценности рациона в основном за счет углеводов.
- Ограничение квоты жиров до 50-60% от возрастных суточных потребностей во избежание накопления пропионовой кислоты - продукта β -окисления жирных кислот с нечетным числом атомов углерода. В качестве источника жира предпочтительнее использовать растительные масла, содержащие полиненасыщенные жирные кислоты (рапсовое, льняное, оливковое, подсолнечное и др.).
- Обеспечение пациента достаточным количеством жидкости.
- Дробное кормление без длительных ночных перерывов во избежание голодания, особенно у детей грудного и раннего возраста.
- Психологическая поддержка и обучение родителей правилам организации помощи и диетотерапии в межприступный период и в период угрозы метаболического криза.
- У родителей ребенка и при ребенке всегда должна быть памятка с указанием неотложных мероприятий в период угрозы и развития метаболического криза.

Лечение детей вне периода метаболического криза

Диетотерапия в межприступный период:

- В межприступный период диетотерапия осуществляется в соответствии с вышеописанными принципами.
- Общий белок лечебного рациона рассчитывается исходя из возрастных потребностей ребенка (МР 2.3.1.2432-08 Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах

для различных групп населения Российской Федерации; табл. 2, 3), а также с учетом толерантности пациента к белку в зависимости от формы заболевания и тяжести его течения.

- Квота белка натуральных продуктов назначается с учетом минимальной потребности в патогенетически значимых аминокислотах – метионине, треонине, валине, изолейцине (табл. 4).
- Рекомендуется пользоваться одними справочными материалами по химическому составу продуктов, так как в разных справочниках данные могут отличаться.
- С целью компенсации дефицита белка используются специализированные продукты на основе аминокислот без метионина, треонина, валина, изолейцина (табл. 5).

Таблица 2. Среднесуточные нормы потребностей в основных пищевых веществах и энергии для детей первого года жизни (на кг массы тела)

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

Таблица 3. Нормы физиологической потребности в основных пищевых веществах и энергии для здоровых детей старше года*

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

от 14 до 18 лет юноши	2900	87	97	421
от 14 до 18 лет девушки	2500	76	83	363

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

Таблица 4. Ориентировочная потребность в метионине, треонине, валине, изолейцине у больных пропионовой ацидурией в зависимости от возраста

Возраст больных	Суточная потребность в аминокислотах			
	Изолейцин	Метионин	Треонин	Валин
Младенцы	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	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 5. Специализированные продукты на основе аминокислот без метионина, треонина, валина, изолейцина.

Название	Производитель	Возраст
MTVI Anamix infant*	SHS International Ltd Великобритания	От 0 до 1 г.
MTVI Maxamaid*	SHS International Ltd Великобритания	Старше 1 г.
MTVI Maxamum*	SHS International Ltd Великобритания	Старше 1 г.
«Нутриген 14 -tre,- met, -val,- ile»**	ЗАО Инфаприм Россия	От 0 до 1 г.
«Нутриген 20 -tre,- met, -val,- ile»**	ЗАО Инфаприм Россия	Старше 1 г.
«Нутриген 40 -tre,- met, -val,- ile»**	ЗАО Инфаприм Россия	Старше 1 г.
«Нутриген 70 -tre,- met, -val,- ile»**	ЗАО Инфаприм Россия	Старше 1 года

*-продукты, зарегистрированные в РФ.

**-продукты, находящиеся в процессе регистрации на территории РФ.

В таблице 6 представлен суточный набор продуктов для детей дошкольного возраста с пропионовой ацидемией

Таблица 6. 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	1,7			
Сухой б/б 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 натуральных продуктов	счет	9,5	70	258	1700

Кофакторная терапия. При установлении диагноза пропионовой ацидемии необходимо провести пробное лечение биотином для выявления чувствительности к этому кофактору. С этой целью назначают 2-недельный курс биотина в дозе 1-2 мг/сут под контролем уровня пропионилкарнитина в крови и экскреции 3-гидроксипропионовой, метиллимонной кислот. Снижение этих показателей свидетельствует о чувствительности к биотину. В таком случае продолжают кофакторную терапию, доза биотина обычно составляет 5 мг/сут.

Терапия левокарнитином. С целью усиления связывания пропионового радикала и ликвидации карнитиновой недостаточности больным назначают большие дозы карнитина. Рекомендуется использовать только L-формы карнитина (элькар 30%, карнитен). Дети раннего возраста получают карнитин из расчета 100-150 мг/кг массы тела в сутки за 2-3 приема, дети более старшего возраста - 60-80 мг/кг/сут. Суточная доза не должна превышать 3 г. Терапия проводится непрерывно.

Антибактериальная терапия. Учитывая, что около $\frac{1}{4}$ количества пропионатов образуются в кишечнике под влиянием функционирования местной бактериальной флоры, дополнительным способом коррекции обмена является антибактериальная терапия. С целью подавления активности кишечной флоры больным показаны курсы антибактериальных препаратов. Назначают ампициллин в возрастной дозе в течение 8-10 дней или метронидазол в дозе 10-15 мг/кг/сут в течение 10-14 дней; через 3-4 недели курс повторяют.

Другие используемые лекарственные средства. Дополнительно в комплексе лечения детей применяют глицин, который, подобно карнитину, обладает способностью конъюгировать производные органических кислот.

Суточная доза составляет 0,3-0,6 г/сут в течение 4-6 мес. Назначают витамины группы В в возрастных дозах. По показаниям используют антиконвульсанты; ноотропные препараты назначают с осторожностью во избежание провокации эпилептических приступов.

Лечение детей в период метаболического криза

Метаболические кризы, ведущие к критическим, угрожаемым жизни состояниям, при пропионовой ацидурии проявляются в виде остро возникающей энцефалопатии и приступов рвоты, возможно развитие судорог. Кризы обычно провоцируются разными неблагоприятными факторами, которые обуславливают усиление процессов клеточного катаболизма с образованием токсичных пропионовых производных:

- прием белка и липидов в количестве, превышающем толерантность организма больного ребенка;
- недоедание, низкая калорийность рациона;
- интеркуррентные респираторные или желудочно-кишечные инфекционные заболевания;
- вакцинация;
- физическая или психо-эмоциональная нагрузка.

Ранними признаками метаболического криза служат вялость, сонливость или раздражительность, отказ от еды, рвота. Неврологические расстройства прогрессируют вплоть до ступора или комы, обуславливая высокую летальность. Тяжесть состояния, главным образом, определяется выраженным метаболическим кетоацидозом. Кроме того, часто отмечается гипераммониемия, гипогликемия, обезвоживание, иногда гипергликемия. Состояние метаболического криза, особенно у детей раннего возраста, является показанием для госпитализации и основанием для проведения интенсивной терапии.

При угрозе или в случае развития метаболического криза лечение должно начинаться незамедлительно. Лечебные мероприятия направлены на прекращение образования и накопления токсичных органических соединений и выведение их из организма. Тактика лечения детей в период криза включает коррекцию диетотерапии, активацию связывания накапливающихся органических кислот путем увеличения дозы левокарнитина и биотина (в случае чувствительности), коррекцию метаболического ацидоза, гипераммониемии и водно-электролитных нарушений, дополнительное введение глюкозы для энергетической поддержки и уменьшения интенсивности процессов катаболизма.

Диетотерапия детей в период метаболического криза:

- Перевести ребенка на питание исключительно смесью аминокислот без изолейцина, метионина, треонина и валина, но не более чем на 24-72 часа. Соблюдать режим дробных и частых кормлений с промежутками между кормлениями 2-3 часа, возможно непрерывное капельное вскармливание через инфузомат. При наличии срыгиваний, рвоты, отказа от еды – кормление через назогастральный зонд или гастростому.
- Количество общего потребляемого белка должно быть не ниже безопасного уровня (табл. 7).
- Обеспечить высококалорийное питание (табл. 7) за счет использования 5-10% глюкозы, 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% глюкозы), а также липидов до 1 г/кг/сутки.
- Через 24-72 часа от начала лечения постепенно вводят продукты, содержащие натуральный белок, из расчета $\frac{1}{4}$ необходимого суточного объема – в первый день, $\frac{1}{2}$ - на 2-3-й день, $\frac{3}{4}$ - 3-4-й

день, далее в полном объеме. Источником натурального белка для детей первых шести месяцев жизни является материнское молоко/детская молочная смесь, для детей второго полугодия жизни – также низкобелковые продукты прикорма, для детей старше года - низкобелковые натуральные продукты (крупы, овощи, фрукты, растительные масла) и специализированные продукты на основе крахмалов.

- С целью поддержания соответствующей энергетической ценности рациона продолжают использовать мальтодекстрин, а также низкобелковые продукты на основе крахмала.
- В период выхода из метаболического криза пища должна иметь щадящую кулинарную обработку.
- Последующее увеличение квоты натурального белка в рационе проводят по мере стабилизации метаболических нарушений, в соответствии с нутритивным статусом ребенка и его двигательной активностью.

Таблица 7. Диетические рекомендации в период метаболического криза

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

Активация связывания накапливающихся органических кислот.

Суточную дозу карнитина резко увеличивают до 300-400 мг/кг.

Предпочтительно внутривенное или внутримышечное введение препарата. Цель терапии – поддержание содержания свободного карнитина в крови выше нормальных значений для усиления связывания накапливающихся пропионил-радикалов и их выведения из организма в виде пропионилкарнитина.

Коррекция метаболического ацидоза осуществляется внутривенным введением щелочных растворов гидрокарбоната натрия, трисоля или (трисбуфера)трисамина (ТНАМ). Гидрокарбонат натрия применяется в виде 8,4% и 4,2% раствора для удобства перерасчета на ммоль NaHCO_3 . Его дозировка (ммоль) определяется по формуле: $(-\text{BE}) \times \text{масса тела (кг)} \times 0,3$. Кроме того, больным рекомендуется щелочное питье – раствор соды из расчета $\frac{1}{2}$ -1 чайная ложка на 200 мл воды, щелочные минеральные воды. Можно использовать введение соды в виде ректальных свечей. Регулярно (каждые 6-12 часов в зависимости от тяжести состояния) контролируют показатели кислотно-основного состояния крови.

Коррекция водно-электролитных нарушений, гипераммониемии и энергетической недостаточности. Для устранения гипогидратации назначают внутривенное введение физиологического раствора, используя следующий расчет в зависимости от массы ребенка: 100 мл/кг/сут (масса <10 кг.); 1000 мл + 50 мл/кг на последующий килограмм после 10 кг (масса 10-20 кг); 1500 мл + 20 мл/кг на последующий килограмм после 20 кг (масса >20 кг). В случае тяжелой интоксикации для лучшей элиминации накапливающихся пропионатов рекомендуется использовать метод форсированного диуреза с дополнительным введением жидкости и назначением фуросемида (лазикса) в дозе 1-3 мг/кг 1-2 раза в сутки (с интервалом не менее 6-8 час.).

С целью устранения энергетического дефицита и снижения уровня аммиака в крови проводят внутривенное введение 10%-20% раствора глюкозы из расчета 20 мл/кг с инсулином (1 Ед./8 г глюкозы). После двухчасового введения рекомендуется контроль содержания лактата и глюкозы в крови; допустимо поддерживать уровень глюкозы выше 3,3

ммоль/л у новорожденных и 5,5 ммоль/л – у старших детей. При уровне аммиака в крови выше 200 мкмоль/л дополнительно для стимуляции синтеза мочевины показано введение аргинина (250-300 мг/кг) или цитруллина (350 мг/кг). Назначают фолиевую кислоту 0,1 мг/кг/сут, пиридоксин 5 мг/сут. Осуществляют обязательный контроль уровня натрия и калия в крови.

Пациентам в состоянии острого метаболического криза, при отсутствии быстрой положительной реакции на интенсивную терапию, сохраняющемся кетоацидозе и гипераммониемии, для более эффективного выведения токсичных метаболитов проводят перитонеальный диализ или гемодиализ.

Контроль терапии

В процессе комплексного лечения осуществляют контроль показателей клинического анализа крови, уровня гемоглобина, общего белка, альбумина, глюкозы, сывороточного железа, электролитов, лактата, аминокислот, свободного карнитина и пропионилкарнитина. Контролируют параметры кислотно-основного состояния крови. Проводят определение почечной экскреции 3-гидроксипропионовой, метиллимонной кислот. Кратность проведения анализов зависит от состояния ребенка, но в период инфекционных заболеваний, метаболического криза определение аминокислот и карнитинов осуществляют не реже 1 раза в 7-10 дней, КЩС - ежедневно до стабилизации показателей.

Уровни метионина, треонина, валина, изолейцина в крови в результате лечения должны быть приближены к референсным возрастным значениям (табл. 8). Особенно важно обеспечивать нормальный сывороточный уровень аминокислот с разветвленной углеродной цепью. Так, недостаточное потребление белка и дефицит изолейцина являются причиной развития тяжелого акродерматита и служат основанием для дополнительного введения в рацион питания L-изолейцина в дозе 50-100 мг/сут в зависимости от степени дефицита. Содержание глицина в крови может быть умеренно повышенным.

Таблица 8. Референсные значения изолейцина, метионина, треонина и валина в плазме крови детей

Аминокислота	Уровень в плазме крови	
	мкмоль/л	мг/100 мл
Изолейцин	25 – 105	0,3 – 1,4
Метионин	18 – 45	0,3 – 0,7
Треонин	45 – 250	0,5 – 3,0
Валин	65 – 250	0,8 – 2,9

Показатель свободного карнитина поддерживают на высоком уровне, превышающем границы, определенные для здоровых детей. Это обеспечивает детоксикационную функцию карнитина, улучшает связывание и выведение из организма токсичных пропионовых производных. При использовании высоких доз возможно развитие эффектов в виде тошноты и неприятного запаха. Указанные явления проходят после снижения дозы.

Осуществляют контроль нутритивного статуса с коррекцией питания в зависимости от состояния ребенка и его толерантности к белку. 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.

Лабораторными предвестниками развития кетоацидотического криза служат тенденция к снижению рН крови, дефициту оснований, уменьшение содержания свободного карнитина, нарастание уровня пропионилкарнитина в крови, почечной экскреции 3-гидроксипропионовой, метиллимонной кислот и кетоновых тел. Родители должны быть обучены правилам организации терапии в межприступный период и в период угрозы метаболического криза. У родителей ребенка и при ребенке всегда должна быть памятка с указанием неотложных мероприятий в период начинающегося метаболического криза.

Кроме того, больные нуждаются в наблюдении эпилептолога, кардиолога, гастроэнтеролога, окулиста в связи с наличием резистентной эпилепсии, высоким риском кардиомиопатии, нарушений ритма сердца, острого панкреатита, атрофии зрительных нервов – контроль ЭЭГ, ЭКГ, ЭхоКГ, Холтеровское мониторирование ЭКГ, УЗИ внутренних органов (1-2 раза в год по показаниям).

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

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

ПРОГНОЗ

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

Пренатальная диагностика

Пренатальная диагностика возможна с помощью молекулярно-генетического исследования биоптата хориона с выявлением мутации соответствующего гена.