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

Клинические рекомендации Минздрава России · взрослые, дети · редакция 2024 г., статус «Применяется» на 04.11.2026 · МКБ-10: E71.1 · Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков

Метилмалоновая ацидемия/ацидурия — генетически неоднородная группа наследственных органических ацидурий с нарушением обмена метилмалоновой кислоты и кобаламина, из-за чего страдает метаболизм ряда аминокислот. Рекомендация посвящена подтверждению диагноза, подбору диетотерапии и медикаментов, а также неотложной помощи при метаболическом кризе.

Главное

- Все генетические варианты ММА наследуются аутосомно-рецессивно. Классическая форма обычно резистентна к терапии витамином B12, тогда как формы cblA и cblB чувствительны к терапии витамином B12.
- Метаболический криз наиболее часто развивается во время острых интеркуррентных инфекций. Ранние признаки: повторная рвота, отказ от еды и угнетение сознания от сонливости до комы.
- Диагноз подтверждают повышением метилмалоновой, 3-гидроксипропионовой и метиллимонной кислот в моче, пропионилкарнитина C3 и/или соотношения C3/C2 в сухом пятне крови, а также выявлением патогенных вариантов в генах, связанных с ММА.
- До получения результатов биохимических тестов при клиническом подозрении следует после забора биоматериала перевести пациента на низкобелковое питание; биохимические тесты проводят в течение 3–7 дней, а молекулярно-генетические исследования могут потребовать около 2–3 недель. УУР B, УДД 3 относится к рекомендации об ограничении белка.
- Базовое лечение включает ограничение поступления метионина, треонина, валина и изолейцина, специализированные аминокислотные смеси без этих аминокислот и левокарнитин. Левокарнитин назначают в дозе 100–200 мг/кг/сут в 2–4 приема, при кризе или острой гипераммониемии — до 300 мг/кг/сут; взрослым не следует превышать 12 г/сут. УУР B, УДД 2 относится к назначению левокарнитина.
- При угрозе или развитии метаболического криза лечение начинают немедленно и проводят экстренную госпитализацию с коррекцией питания, энергетической поддержкой, лечением ацидоза, гипераммониемии и водно-электролитных нарушений. УУР C, УДД 5.

Диагностика

1. Соберите семейный и клинический анамнез: учитывайте случаи ММА или ранней внезапной смерти в семье, рвоту, отказ от еды, сонливость, судороги, инсультоподобные эпизоды, нарушения мышечного тонуса и ухудшение после инфекции или голодания.
2. Исследуйте аминокислоты и ацилкарнитины в сухом пятне крови методом тандемной масс-спектрометрии. Для ММА характерны повышение C3, снижение свободного карнитина C0 и повышение соотношений C3/C0 и C3/C2. У детей и новорожденных УУР B, УДД 2; у взрослых УУР C, УДД 5.
3. Определите органические кислоты в моче методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией: характерно повышение метилмалоновой, 3-гидроксипропионовой и метиллимонной кислот. У детей УУР B, УДД 2; у взрослых УУР C, УДД 5.
4. Исследуйте общий гомоцистеин в крови для определения формы ММА и дифференциальной диагностики; его повышение характерно для некоторых вариантов заболевания. УУР B, УДД 2.
5. При характерных биохимических изменениях выполните таргетное высокопроизводительное секвенирование генов MMUT, MMAA, MAB, MCEE, CD320, LMBRD, MMADHC и MMACHC. УУР B, УДД 2.
6. При подозрении на метаболический криз срочно определите pH и показатели кислотно-основного состояния, кетоны мочи, глюкозу, мочевину, аммиак и лактат; это нужно для диагностики и своевременной коррекции лечения. Для оценки pH, кетонов, мочевины, глюкозы, аммиака и лактата УУР C, УДД 5.
7. Для оценки состояния органов выполните МРТ головного мозга, ЭКГ и ЭхоКГ, УЗИ органов брюшной полости и почек; при наличии неврологических признаков, указывающих на возможность инсульта в кризе, проводят КТ или МРТ. Для МРТ УУР B, УДД 3; для ЭКГ, ЭхоКГ и УЗИ УУР C, УДД 5.

Лечение

- После забора материала ограничьте белок у пациента с типичными проявлениями или положительным неонатальным скринингом. В первом полугодии жизни используют грудное вскармливание или смесь с низким содержанием белка 1,2–1,3 г/100 мл восстановленного продукта; после 6 месяцев исключают высокобелковые продукты. УУР В, УДД 3.
- После подтверждения диагноза ограничьте натуральный белок и поступление метионина, треонина, валина и изолейцина до минимальной потребности, исключайте голодание и поддерживайте анаболизм. Дефицит белка компенсируют специализированными аминокислотными смесями без этих четырех аминокислот. УУР С, УДД 5.
- Обеспечьте достаточную калорийность преимущественно за счет углеводов, ограничьте жиры до 50–60% возрастной суточной потребности, поддерживайте достаточное потребление жидкости и дробное питание без длительных ночных перерывов. УУР С, УДД 5.
- Проведите пробный курс цианокобаламина 1 мг/сут в течение 8–10 дней с контролем метилмалоновой кислоты в моче через день. Снижение ее экскреции на 50% и более указывает на B12-зависимую форму; для длительной терапии дозу подбирают индивидуально, в тексте приведен пример 30 мг каждые 2 или 4 недели. УУР С, УДД 4.
- Назначайте левокарнитин практически непрерывно в дозе 100–200 мг/кг/сут в 2–4 приема с коррекцией по клиническому ответу и уровню карнитина. В кризе возможны болюс не менее 100 мг/кг и повышение суточной дозы до 300 мг/кг; взрослым — не более 12 г/сут. УУР В, УДД 2 относится к базовой терапии; УУР С, УДД 5 — к повышению дозы в кризе.
- Для коррекции кишечной продукции пропионатов применяют курсы метронидазола 10–20 мг/кг/сут 10–14 дней; через 3–4 недели курс можно повторить либо чередовать метронидазол с амоксициллином 50 мг/кг или ко-тримоксазолом 20 мг/кг. УУР С, УДД 5.
- При кризе на 24–48 часов переводят пациента на смесь аминокислот без изолейцина, метионина, треонина и валина, одновременно обеспечивая высокую энергетическую ценность за счет 5–10% декстрозы и глюкозополимеров. Через 24–48 часов натуральный белок возвращают постепенно. УУР С, УДД 5.
- В кризе внутривенную декстрозу вводят с расчетом 8–10 мг/кг/мин новорожденным и детям до года, 7–8 мг/кг/мин в 1–3 года, 6–7 мг/кг/мин в 4–6 лет, 5–6 мг/кг/мин в 7–12 лет, 4–5 мг/кг/мин старше 12 лет и 3–4 мг/кг/мин взрослым. При глюкозе ниже 2,5 ммоль/л вводят 10–25% декстрозу 2–3 мл/кг внутривенно струйно, затем 10% раствор капельно со скоростью 7–9 мг/кг/мин. УУР С, УДД 5.

Когда направить и как наблюдать

- При угрозе или развитии метаболического криза рекомендованы экстренная госпитализация, коррекция диетотерапии и интенсивная терапия. УУР С, УДД 5.
- При неонатальном скрининге, если C3 превышает 6,8 мкМ/л или соотношение C3/C2 превышает 0,22, ребенка экстренно вызывают на консультацию врача-генетика; он решает вопрос о госпитализации в реанимацию или отделение патологии новорожденных.
- При сохраняющемся кетоацидозе и гипераммониемии или отсутствии быстрого ответа на интенсивную терапию рассматривают перитонеальный диализ или гемодиализ. УУР С, УДД 5.
- При прогрессирующем патологическом процессе в печени и почках рассматривают трансплантацию печени или комбинированную трансплантацию печени и почек по жизненным показаниям; тяжелая метаболическая декомпенсация и неэффективность метаболической терапии часто служат показаниями. УУР В, УДД 2.

Частые вопросы

Как отличить B12-зависимую форму ММА от B12-резистентной?

Проводят пробный курс цианокобаламина 1 мг/сут 8–10 дней и измеряют метилмалоновую кислоту в моче через день. Снижение экскреции на 50% и более говорит в пользу B12-зависимой формы; УУР С, УДД 4.

Какие анализы наиболее характерны для ММА?

В сухом пятне крови обычно повышен C3, снижены свободный карнитин C0 и повышены соотношения C3/C0 и C3/C2. В моче повышаются метилмалоновая, 3-гидроксипропионовая и метиллимонная кислоты.

Что делать при первых признаках метаболического криза?

С появлением первых признаков метаболического криза следует увеличить дозу перорального левокарнитина до 200 мг/кг/сут. При постоянной рвоте и отсутствии улучшения следует незамедлительно обратиться в больницу.

Как долго при кризе отменяют натуральный белок?

На питание только смесью аминокислот без изолейцина, метионина, треонина и валина переходят не более чем на 24–48 часов. Затем натуральный белок постепенно возвращают, чтобы не допустить нутритивной недостаточности. УУР С, УДД 5.

Как часто контролировать состояние пациента в стабильном состоянии?

Аминокислоты и карнитины в стабильном состоянии контролируют каждые 3–6 месяцев, а во время инфекции или метаболического криза — не реже одного раза в 7–10 дней; кислотно-основное состояние при кризе контролируют ежедневно до стабилизации. Общий анализ крови выполняют не реже одного раза в год, ЭКГ и ЭхоКГ — ежегодно.

Выжимка сделана по тексту рекомендации и не заменяет его. Полный официальный текст, калькуляторы и сокращённая версия: https://школасеченова.рф/cr/387-drugie-vidy-narusheniya-obmena-aminokislot-s-razvetvlennoj-cepyu. Официальный источник: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/387_3