Изовалериановая 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

Изовалериановая ацидемия/ацидурия — аутосомно-рецессивная органическая ацидемия из-за дефицита изовалерил-КоА-дегидрогеназы, нарушающего распад лейцина. Рекомендация посвящена раннему распознаванию болезни, подтверждению диагноза, низколейциновой диетотерапии, постоянной медикаментозной поддержке и неотложному ведению метаболического криза.

Главное

- Выделяют острую неонатальную, хроническую интермиттирующую и бессимптомную формы. Острая форма обычно проявляется в первые 2 недели жизни угнетением ЦНС, рвотой, летаргией, судорогами и комой на фоне кетоацидоза; хроническая — задержкой развития, судорогами, панкреатитом, нарушениями функции почек и цитопениями.
- Метаболический криз чаще провоцируют избыток белка или лейцина, голодание и низкая калорийность питания, инфекции, физическая или психоэмоциональная нагрузка. Ранние признаки: вялость или сонливость, раздражительность, отказ от еды, рвота, нарушение походки; затем возможны дыхательные нарушения, тахикардия, судороги, ступор или кома.
- Для ИвА типичны метаболический ацидоз с увеличенным анионным интервалом не менее 16, гипераммониемия, гиперкетонемия, кетонурия и повышение лактата. В крови повышается изовалерилкарнитин C5, часто соотношение C5/C2; в моче — изовалериевая, 3-гидроксиизовалериановая кислоты и изовалерилглицин.
- Тандемную масс-спектрометрию следует проводить детям и взрослым из семей с ИвА, младенцам с рвотой, отказом от еды, летаргией, гипотонией, судорогами, комой или ацидозом, а также пациентам с повторными эпизодами рвоты, вялости, гипотонии или кетоацидоза. Уровень рекомендации для определения аминокислот и ацилкарнитинов: УУР С, УДД 4.
- Основу длительного лечения составляют ограничение натурального белка и лейцина, достаточная калорийность, жидкость и частые кормления без длительных перерывов. Дефицит белка компенсируют специализированными аминокислотными смесями без лейцина; в начале лечения и при кризе их используют как единственный источник питания не более 24–48 часов.
- Левокарнитин детям назначают непрерывно по 100–200 мг/кг/сут внутрь в 2–4 приема, максимум 3 г/сут, взрослым — 20–100 мг/кг/сут; глицин — 150–250 мг/кг/сут детям и 150–300 мг/кг/сут взрослым. Препараты назначают при отсутствии противопоказаний.
- После подтверждения диагноза в диспансерном наблюдении необходима мультидисциплинарная команда: педиатр или терапевт, невролог, генетик и диетолог, а по показаниям — другие специалисты.

Диагностика

1. Заподозрить ИвА по семейному анамнезу, рвоте, отказу от еды, вялости или сонливости, гипотонии, судорогам, изменению психического статуса и характерному запаху «сыра» или «потных ног».
2. Выполнить тандемную масс-спектрометрию крови или высушенного пятна крови для определения аминокислот и ацилкарнитинов. При ИвА ожидается повышение изовалерилкарнитина C5, часто — соотношения C5/C2; УУР С, УДД 4.
3. Исследовать органические кислоты мочи: изовалериевая, 3-гидроксиизовалериевая и 4-гидроксиизовалериевая кислоты, изовалерилглицин; возможна газовая хроматография-масс-спектрометрия. УУР С, УДД 3.
4. При характерных изменениях по данным ТМС подтвердить диагноз молекулярно-генетическим исследованием гена IVD; оно также используется для медико-генетического консультирования. УУР В, УДД 3.
5. Оценить тяжесть метаболических нарушений: кислотно-основное состояние и электролиты, аммиак, лактат, глюкозу, кетоновые тела крови и мочи; дополнительно выполнить общий и биохимический анализы крови. При подозрении на ИвА характерен ацидоз с анионным интервалом не менее 16.

6. При остром состоянии или неврологической симптоматике провести нейросонографию, КТ и/или МРТ головного мозга; при судорогах или другой неврологической симптоматике — ЭЭГ, включая видеомониторинг. При клинических проявлениях также выполняют ЭКГ, ЭхоКГ и УЗИ органов брюшной полости.

Лечение

- Постоянная диета: ограничить натуральный белок и лейцин, обеспечить возрастную калорийность, жидкость и дробное питание без голодания. Белок до физиологической потребности восполняют специализированной аминокислотной смесью без лейцина; белковую нагрузку распределяют равномерно в течение дня.
- У грудных детей содержание белка в женском молоке или молочной смеси не должно превышать 1,2–1,3 г/100 мл восстановленного продукта. Интервалы между кормлениями — не более 2,5–3 часов днем и 4 часов ночью; прикорм вводят в 4–5 месяцев, исключая высокобелковые продукты.
- Назначить левокарнитин при отсутствии противопоказаний: детям 100–200 мг/кг/сут внутрь в 2–4 приема, максимум 3 г/сут, взрослым 20–100 мг/кг/сут; лечение непрерывное. Глицин назначают детям 150–250 мг/кг/сут, взрослым 150–300 мг/кг/сут, желательно контролируя глицин плазмы; целевые значения 200–400 мкмоль.
- Не использовать продукты с бензойной кислотой и ее производными, включая консерванты E209, E210, E211–E219, а также салициловую и ацетилсалициловую кислоты, поскольку они конкурируют с изовалерил-КоА за конъюгацию с глицином.
- При кризе полностью отменить натуральный белок на 24–48 часов, использовать только смесь аминокислот без лейцина, частые кормления каждые 2–3 часа и высококалорийное питание с декстрозой или мальтодекстрином. Через 24–48 часов натуральный белок возвращают постепенно: 1/4 суточного объема в первый день, 1/2 на 2–3-й день, 3/4 на 3–4-й день, затем полный объем.
- В кризе левокарнитин повышают до 200–400 мг/кг/сут в 3 приема, предпочтительно внутривенно; глицин — до 200–250–600 мг/кг/сут в 3–4 приема. При летаргии или атаксии на фоне глицина его дозу снижают.
- Для коррекции ацидоза применяют натрия гидрокарбонат; расчет дозы в ммоль: (-BE) × масса тела в кг × 0,3. При гиповолемии возможен 0,9% раствор натрия хлорида 10 мл/кг, максимум 500 мл, с повторной оценкой состояния.
- В кризе вводят 10% декстрозу внутривенно под контролем глюкозы: новорожденным и детям до 2 лет — 8 мг/кг/мин, 2–4 лет — 7 мг/кг/мин, 4–14 лет — 6 мг/кг/мин, старше 14 лет — 4 мг/кг/мин. При глюкозе ниже 2,5 ммоль/л вводят 10% декстрозу струйно 2–3 мл/кг, затем продолжают инфузию; при гипераммониемии выше 100–200 мкмоль/л у детей и взрослых или выше 150 мкмоль/л у новорожденных используют карглумовую кислоту, а при невозможности ее применения — бензоат натрия.

Когда направить и как наблюдать

- Экстренно госпитализировать при угрозе или развитии метаболического криза для интенсивной терапии и предупреждения жизнеугрожающих осложнений.
- Показания к экстренной госпитализации: угнетение сознания, вялость или сонливость, усиление судорог, повторная рвота или диарея, инфекция с высокой лихорадкой, обезвоживание.
- При постоянной рвоте или отсутствии улучшения дома необходимо незамедлительно обратиться в больницу.
- Плановая госпитализация нужна для диагностики и лечения, требующих длительного наблюдения и мониторинга клинико-лабораторных показателей, либо для обследований и экспертиз, которые нельзя выполнить амбулаторно.
- При остром кризе с сохраняющимся кетоацидозом и гипераммониемией, несмотря на интенсивную терапию, вопрос о перитонеальном диализе или гемодиализе решают коллегиально на консилиуме.

Частые вопросы

Когда следует думать об изовалериановой ацидемии?

При ранней рвоте, отказе от еды, летаргии, гипотонии, судорогах, коме и метаболическом ацидозе, особенно после периода нормального состояния. У детей старшего возраста и взрослых настораживают повторные эпизоды рвоты, кетоацидоза, изменения психического статуса и характерный запах «потных ног».

Как подтвердить диагноз ИвА?

Сначала выполняют ТМС крови для определения ацилкарнитинов и аминокислот и исследуют органические кислоты мочи. При характерных результатах диагноз подтверждают молекулярно-генетическим исследованием гена IVD.

Что делать при первых признаках метаболического криза?

С появлением первых признаков метаболического криза следует прекратить прием белка на 24, максимум на 48 часов, увеличить дозу перорального левокарнитина до 200 мг/кг/сутки и в 2 раза дозу глицина. При постоянной рвоте или отсутствии улучшения необходимо обратиться в больницу.

Какова поддерживающая доза левокарнитина?

Детям назначают 100–200 мг/кг/сут внутрь в 2–4 приема, максимум 3 г/сут; взрослым — 20–100 мг/кг/сут. Терапия проводится непрерывно при отсутствии противопоказаний.

Как часто наблюдать пациента с ИвА?

ТМС обычно выполняют каждые 6 месяцев детям до 6 лет и каждые 6–12 месяцев пациентам старше 6 лет; при инфекции или угрозе криза — не реже 1 раза в 7–10 дней. Кислотно-основное состояние, электролиты, аммиак, лактат, глюкозу и кетоны контролируют в среднем каждые 6–12 месяцев, а при кризе — ежедневно.

Выжимка сделана по тексту рекомендации и не заменяет его. Полный официальный текст, калькуляторы и сокращённая версия: https://школасеченова.рф/cr/405-izovalerianovaya-acidemiya-aciduriya. Официальный источник: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/405_3