Недостаточность 3-метилкротонил-КоА карбоксилазы (3-метилкротонилглицинурия, метилкротонил КоА карбоксилазная недостаточность)

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

Недостаточность 3-метилкротонил-КоА карбоксилазы — аутосомно-рецессивное нарушение катаболизма лейцина из-за биаллельных вариантов MCCC1 или MCCC2. Большинство пациентов бессимптомны, но у части детей возможны метаболические кризы с кетоацидозом, гипогликемией и неврологическими проявлениями; ключевые задачи — подтвердить диагноз биохимически и генетически, предупредить голодание и быстро лечить криз.

Главное

- НМКК связана с нарушением распада лейцина: накапливаются 3-метилкротонилглицин, 3-гидроксиизовалериановая кислота и ацилкарнитины, прежде всего C5OH; возможен вторичный дефицит свободного карнитина.
- Фенотип крайне вариабелен: большинство пациентов без симптомов; острый криз редко возникает обычно в 2–33 месяца после инфекции, голодания, вакцинации или введения богатой белком пищи.
- Криз проявляется отказом от еды, рвотой, возбуждением или угнетением сознания, гипотонией, летаргией, апноэ, опистотонусом, гиперкинезами, энцефалопатией, инфантильными спазмами или судорогами на фоне метаболического кетоацидоза, гипогликемии, иногда гипераммониемии.
- Клинический диагноз ставят по сочетанию: в моче повышены 3-метилкротонилглицин и 3-гидроксиизовалериановая кислота; в крови повышены C5OH, соотношение C5OH/C3, иногда C5:1.
- Молекулярное подтверждение — выявление патогенных и вероятно-патогенных вариантов генов MCCC1 или MCCC2 по результатам ДНК-диагностики.
- Диетотерапия нужна пациентам с клиническими симптомами: высокоуглеводная, низкобелковая диета с ограничением лейцина; бессимптомным детям, выявленным при неонатальном скрининге, такая терапия не назначается.
- Без патогенетического лечения в период метаболического криза большинство детей погибает; при профилактике и своевременной коррекции метаболических кризов прогноз для жизни благоприятный.

Диагностика

1. Собрать анамнез: семейные случаи, близкородственный брак, дебют до 3–5 лет, кризовое течение, задержка/утрата навыков, рвота после белковой пищи, отказ от еды, судороги, апноэ, гипотония, кардиомиопатия или аритмии.
2. При осмотре искать диффузную мышечную гипотонию, задержку психомоторного развития, судорожные приступы, увеличение печени и селезенки; гепатоспленомегалия описана в 10% случаев.
3. Всем пациентам с клиническими признаками выполнить анализ органических кислот мочи методом ГХ/МС: для НМКК характерны повышенные 3-метилкротонилглицин и 3-гидроксиизовалериановая кислота. УУР В, УДД 3.
4. Определить аминокислоты и ацилкарнитины крови методом ТМС: типично повышение C5OH и C5OH/C3, иногда C5:1 и вторичный дефицит свободного карнитина. УУР В, УДД 3.
5. При биохимических изменениях и клинических симптомах провести таргетное высокопроизводительное секвенирование MCCC1 и MCCC2 для поиска биаллельных патогенных вариантов. УУР В, УДД 3.
6. При подозрении на криз оценить pH, буферные основания и кетоновые тела в моче; дополнительно определить глюкозу, аммиак и лактат крови, так как возможны гипогликемия, гипераммониемия и повышение лактата. УУР С, УДД 4–5.
7. Дифференциальную диагностику проводят с другими органическими ацидуриями, нарушениями окисления жирных кислот, другими заболеваниями с Рейе-подобным синдромом и множественной недостаточностью карбоксилаз.

Лечение

- Базовая профилактика декомпенсации: избегать голодания и других провоцирующих факторов, регулярно контролировать свободный карнитин.
- Пациентам с клиническими симптомами назначать диетотерапию: высокоуглеводное и низкобелковое питание с ограничением лейцина для профилактики гипогликемии и метаболического криза. УУР С, УДД 5.
- Всем пациентам с клиническими симптомами нужен первичный и повторный прием диетолога для расчета диеты. УУР С, УДД 5.
- При клинических симптомах и дефиците свободного карнитина назначать левокарнитин 50–200 мг/кг/сут; дозу корректировать в зависимости от уровня свободного карнитина. УУР С, УДД 4.
- При метаболическом кризе нужна экстренная интенсивная терапия: внутривенная декстроза даже при нормальной гликемии для поддержания глюкозы у верхней границы нормы и подавления кетогенеза.
- Если при кризе pH < 7,1, вводить натрия гидрокарбонат болюсно, затем непрерывной инфузией; обязательно контролировать КОС и электролиты из-за риска гипернатриемии и гипокалиемии.
- В тяжелых кризах может потребоваться перитонеальный диализ или искусственная вентиляция легких.
- Симптоматически по показаниям назначают противоэпилептические препараты; при неврологических симптомах дети наблюдаются у невролога не реже 1 раза в 6 месяцев. УУР А, УДД 1.

Когда направить и как наблюдать

- Экстренная госпитализация показана при метаболическом кризе: лечение проводится в отделении реанимации и интенсивной терапии с участием анестезиолога-реаниматолога и профильных специалистов.
- Плановая госпитализация нужна, если диагностика или лечение требуют длительного дневного/круглосуточного наблюдения и мониторинга клинико-лабораторных показателей.
- Экстренно госпитализировать при острых жизнеугрожающих состояниях или риске осложнений, когда нужны неотложное лечение, интенсивная терапия, круглосуточное наблюдение и специальные обследования.
- Пациенты с установленной НМКК ежегодно проходят углубленную диспансеризацию; наблюдение мультидисциплинарное с участием генетика, невролога, гастроэнтеролога, педиатра/терапевта/ВОП и профильных специалистов по пораженным органам.
- Родители должны знать действия в межприступный период и при угрозе криза; у ребенка всегда должна быть памятка с неотложными мероприятиями при начинающемся метаболическом кризе.

Частые вопросы

Какие метаболиты наиболее характерны для НМКК?

В моче повышаются 3-метилкротонилглицин и 3-гидроксиизовалериановая кислота. В крови типично повышение C5OH и соотношения C5OH/C3, иногда C5:1; часто бывает вторичный дефицит свободного карнитина.

Нужно ли лечить всех бессимптомных пациентов с биохимическими изменениями?

В тексте указано, что высокоуглеводная низкобелковая диета с ограничением лейцина назначается только пациентам с клиническими симптомами; бессимптомным детям, выявленным при неонатальном скрининге, ее не назначают.

Какая доза левокарнитина используется при НМКК?

Пациентам с клиническими симптомами НМКК и дефицитом свободного карнитина назначают левокарнитин 50–200 мг/кг/сут. Дальше дозу корректируют по уровню свободного карнитина и данным ТМС.

Что делать при метаболическом кризе?

Криз требует немедленного лечения и экстренной госпитализации. В ОРИТ вводят внутривенную декстрозу даже при нормальной глюкозе; при pH < 7,1 применяют натрия гидрокарбонат с контролем КОС и электролитов.

Как наблюдать пациента с установленной НМКК?

Ежегодно проводится углубленная диспансеризация. Не реже 1 раза в год контролируют общий анализ крови и биохимические показатели печени/почек/электролитов; ацилкарнитины крови и органические кислоты мочи используют для контроля лечения, кратность зависит от состояния.

Выжимка сделана по тексту рекомендации и не заменяет его. Полный официальный текст, калькуляторы и сокращённая версия: https://школасеченова.рф/cr/788-nedostatochnost-3-metilkrotonil-koa-karboksilazy-3. Официальный источник: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/788_1