



АССОЦИАЦИЯ МЕДИЦИНСКИХ ГЕНЕТИКОВ

115522, г. Москва,
ул. Москворечье, д.1, к. 433
тел. +7(967)194-22-23
Исх.№ 2021/32-К от 20.09.2021

Директору Департамента
организации медицинской помощи
и санаторно-курортного дела,
Е.В. Каракулиной

копия:



№2-186899 от 22.09.2021

Директору Департамента
медицинской помощи детям и
службы родовспоможения
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
Е.Н Байбариной

Уважаемая Екатерина Валерьевна!

Согласно утвержденным порядкам и срокам разработки клинических рекомендаций (приказ Минздрава России от 28.02.2019 г. № 103н), направляем утвержденные клинические рекомендации:

Код МКБ-Х	Наименование клинических рекомендаций	Возрастная категория
E71.1	Изовалериановая ацидемия/ацидурия	дети/взрослые

В состав рабочих групп для разработки клинических рекомендаций были включены врачи различных специальностей и ученые из медицинских и научных учреждений здравоохранения РФ. Клинические рекомендации прошли обсуждение и рецензирование в отделе методического обеспечения стандартизации ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России, одобрены Научно-практическим советом Минздрава России (протокол от 31.08.2021 №18/2-3-4).

Основными разработчиками клинических рекомендаций по Изовалериановой ацидемии/ацидурии выступили две профессиональные некоммерческие организации: Ассоциация медицинских генетиков, Союз педиатров России.

Направляем утвержденный документ для размещения на сайте Минздрава России в рубрикате клинических рекомендаций.

Приложение файл-pdf клинических рекомендаций: на 62 л. в 1 экз.

Президент Ассоциации
медицинских генетиков
член-корреспондент РАН

Директор Ассоциации
медицинских генетиков
доктор медицинских наук



С.И. Куцев

Е.С. Тюменцева

УТВЕРЖДАЮ

Президент Ассоциации медицинских генетиков
чл.-корр. РАН, д.м.н.,
директор ФГБНУ «МГНЦ»



С.И. Куцев

УТВЕРЖДАЮ

Президент Союза педиатров России
академик РАН, д.м.н., заведующая кафедрой
факультетской педиатрии ФGAOY BO PНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России



И.С. Назарова-Баранова

дата

Клинические рекомендации

Изовалериановая ацидемия/ацидурия

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

Возрастная группа: дети/взрослые

Год утверждения: 2021

Разработчик клинической рекомендации:

- Союз педиатров России
- Ассоциация медицинских генетиков

Оглавление

Список сокращений.....	3
Термины и определения.....	4
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	5
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	5
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	5
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.....	6
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	8
2.1 Жалобы и анамнез.....	8
2.2 Физикальное обследование	9
2.3 Лабораторные диагностические исследования	10
2.4 Инструментальные диагностические исследования.....	12
2.5 Иные диагностические исследования	13
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	15
3.1 Консервативное лечение	15
3.2 Лечение в период метаболического криза	20
3.3 Иное лечение	25
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	25
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	26
6. Организация оказания медицинской помощи	31
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	32
Критерии оценки качества медицинской помощи	32
Список литературы.....	33

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	39
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	43
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	45
Приложение А3.1 Документы и ресурсы, использованные при подготовке клинических рекомендаций	45
Приложение А3.2 Схема метаболических процессов при изовалериановой ацидемии ...	46
Приложение А3.3 Показания к проведению селективного скрининга на наследственные болезни обмена методом тандемной масс-спектрометрии	46
Приложение А3.4 Нормы физиологической потребности в основных пищевых веществах и энергии для здоровых детей.....	47
Приложение А3.5 Потребность в лейцине и глицине у пациентов с изовалериановой ацидезией в зависимости от возраста.....	49
Приложение А3.6 Специализированные продукты на основе аминокислот без лейцина ¹	50
Приложение А3.7 Примерный суточный набор продуктов для пациентов с изовалериановой ацидезией	51
Приложение А3.8. Расшифровка примечаний	52
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	53
Приложение В. Информация для пациента	54
Приложение В2. Пример «экстренной памятки»	60
Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	62

Список сокращений

ИВА – изовалериановая ацидемия

ИМТ – индекс массы тела

КЩС – кислотно-щелочное состояние

ТМС – тандемная масс-спектрометрия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

Термины и определения

Метаболический криз – критическое, угрожающее жизни состояние, спровоцированное неблагоприятными факторами, обуславливающими усиление процессов клеточного катаболизма с образованием токсичных производных лейцина и проявляющееся остро возникшей энцефалопатией, атаксией, приступами рвоты, тонико-клоническими 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)

Изовалериановая ацидемия (ацидурия) ИВА – наследственное метаболическое заболевание из группы органических ацидемий, обусловленное мутацией гена *IVD*, кодирующего фермент изовалерил-КоА дегидрогеназу, что приводит к недостаточности или отсутствию его активности и нарушению распада лейцина [1].

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

Изовалериановая ацидемия – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена митохондриального фермента изовалерил-КоА-дегидрогеназы (*IVD*), приводящее к его недостаточности в печени, почках, скелетных мышцах, фибробластах. Локализация гена *IVD* - 15q14-q15 [2, 3, 4]. Описано более 70 мутаций гена *IVD*, ведущих к развитию заболевания [3, 5, 6].

Недостаточность фермента ведет к нарушению синтеза 3-метилкротонил-КоА из изовалерил-КоА (продукты катаболизма лейцина), накоплению в тканях и биологических жидкостях органических кислот производных изовалерил-КоА (изовалериановой, 3-гидроксиизовалериановой, 4-гидроксиизовалериановой кислот, изовалерилкарнитина (C5), изовалерилглицин и др.); что оказывает токсическое действие, главным образом, на центральную нервную систему (ЦНС), печень, костный мозг, обуславливает развитие тяжелого метаболического кетоацидоза, вторичной гипераммониемии, гиперглицинемии, гипер-/гипогликемии. Следствием высокой почечной экскреции изовалерилкарнитина служит вторичная недостаточность карнитина (схема метаболических процессов при изовалериановой ацидемии представлена в приложении А3.2) [4].

В последние годы в ряде стран, после включения ИВА в программу неонатального скрининга методом тандемной масс-спектрометрии (ТМС), появилась возможность диагностики бессимптомной формы ИВА. Описана наиболее часто встречаемая миссенс-мутация, 932C>T (p.A282V), характерная для бессимптомной формы. При данной мутации частично сохраняется активность фермента. Однако ее влияние на клинический исход и необходимость в терапии до сих пор дискуссионны [4, 5, 7].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Заболевание встречается в различных популяциях. Частота среди новорожденных в странах Европы и США по разным данным составляет 1:60 000 - 1:150 000 [8]. В Российской Федерации частота заболевания не определена.

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

E71.1 - Другие виды нарушения обмена аминокислот с разветвленной цепью.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Выделяют три клинические формы заболевания: острую неонатальную форму, встречается у 60-70% пациентов, хроническую интермиттирующую и бессимптомную [4, 7, 9].

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

Клиническая картина ИВА варьирует по тяжести заболевания от бессимптомной формы до жизнеугрожающего состояния с развитием тяжелой метаболической декомпенсации [7].

ИВА может проявиться в неонатальном периоде в первые две недели жизни или в позднем младенчестве, чаще до года. Для неонатальной формы характерны быстрое, фульминантное течение, сопровождающееся симптомами угнетения ЦНС, рвотой, летаргией, быстрым развитием судорог, комой на фоне кетоацидоза [4, 10]. При хронической форме преобладают симптомы отставания в психомоторном и физическом развитии, судороги, нарушение функции почек, желудочно-кишечного тракта (панкреатит) [11,12,13], панцитопения/нейтропения/тромбоцитопения [4].

У детей, которым поставлен диагноз не в неонатальный период, отмечаются относительно неспецифические признаки болезни - задержка физического и психомоторного развития, умственная отсталость. Кроме «запаха потных ног» изовалериановой кислоты, который отсутствует если не наблюдается метаболическая декомпенсация, мало что помогает предположить этот диагноз у пациента. Пациенты с хронической формой болезни также подвержены риску развития эпизодов метаболического ацидоза и метаболической декомпенсации, обычно из-за интеркуррентных заболеваний или другого

физиологического стресса, включая голодание [15]. Эти острые состояния могут быть ошибочно диагностированы как диабетический кетоацидоз из-за гипергликемии, ацидоза и очевидного присутствия кетонов в крови и моче. Возраст кризисов может быть разным, например у 18-летнего мужчины с ИВА, во время базового тренировочного лагеря для ВВС США развились острая тошнота, рвота и изменения психического статуса [63]. У некоторых пациентов отмечается развитие острого панкреатита, миелопролиферативного синдрома, синдрома Фанкони и сердечной аритмии [15]. При МРТ головного мозга выявляют нарушения в области бледного шара, в период метаболического криза – отек головного мозга [33].

Ранними признаками метаболического криза служат вялость, сонливость или раздражительность, отказ от еды, рвота, нарушение походки. Появляются дыхательные нарушения, тахикардия. Неврологические расстройства прогрессируют вплоть до ступора или комы, обуславливая высокую летальность. Тяжесть состояния, главным образом, определяется выраженным метаболическим кетоацидозом. Часто отмечается гипогликемия (около 50% детей), гипераммониемия, обезвоживание.

Кризисы обычно провоцируются неблагоприятными факторами, которые обуславливают усиление процессов клеточного катаболизма с образованием токсичных производных лейцина:

- прием белка и лейцина в количестве, превышающем толерантность организма пациента;
- недоедание, низкая калорийность рациона;
- интеркуррентные респираторные или желудочно-кишечные инфекционные заболевания;
- физическая или психоэмоциональная нагрузка [5].

При адекватной метаболической терапии прогноз благоприятный, имеются сообщения об успешных беременностях у женщин с ИВА, в результате которых родились здоровые дети [64].

При дифференциальной диагностике у пациентов грудного возраста с вышеописанной симптоматикой (угнетение ЦНС, рвота, судороги, отказ от еды) следует рассмотреть такие диагнозы, как сепсис, внутриутробные инфекции, отравление лекарственными препаратами, сахарный диабет, энцефалит, гипоксические поражения нервной системы, надпочечниковую недостаточность.

Множественная рвота и плохая прибавка в весе в младенческом возрасте могут быть связаны с аллергией к белку коровьего молока или другими пищевыми аллергиями.

При выявлении выраженных метаболических нарушений, диагностический поиск сужается до ряда наследственных нарушений обмена веществ, в частности другие формы

органических ацидезий (пропионовая, метилмалоновая ацидемии), наследственных аминокислотопатий (фенилкетонурия, болезнь кленового сиропа, гомоцистинурия, тирозинемия), нарушения цикла синтеза мочевины, нарушение β -окисления жирных кислот, галактоземия и другие.

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

Диагностика ИвА основана на анализе родословной, оценке данных анамнеза, клинических проявлений, подтверждается биохимическими методами (тандемная масс-спектрометрия, аминокислотный анализ, газовая хроматография-масс-спектрометрия) и молекулярно-генетическим исследованием гена IVD.

Неонатальная и ранняя форма ИвА диагностируется на первом году жизни ребенка путем селективного скрининга, который проводится у младенцев из группы риска и при появлении клинических симптомов [14].

2.1 Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза и жалоб необходимо обратить внимание на следующие жалобы и анамнестические события:

- *отягощенный семейный анамнез (наличие в семье пациента с ИвА, случаев внезапной смерти детей в раннем возрасте)*
- *внезапное ухудшение состояния на фоне полного здоровья или ОРВИ,*
- *нарушения вскармливания;*
- *частые срыгивания/рвота;*
- *угнетение сознания;*
- *вялость, слабость, сонливость;*
- *судороги;*
- *беспокойное поведение, плаксивость;*
- *повышенное потоотделение;*
- *мышечную гипотонию/мышечный гипертонус;*
- *непроизвольные/насильственные движения;*
- *острый/хронический панкреатит*

- нарушение сердечного ритма
- особый запах «сыра», «потных ног» от тела

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 [4,5, 9, 15, 16]:

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);
- экстрапирамидные нарушения (различные типы гиперкинезов, мышечная дистония);
- тремор;
- судороги;
- особый запах «сыра», «потных ног» от тела

дети первых лет жизни

- эпизодически возникающая рвота;
- задержка психомоторного и психоречевого развития;
- изменение мышечного тонуса (мышечная гипотония/мышечный гипертонус);
- периодическая атаксия, тремор;

- судороги;
- особый запах «сыра», «потных ног» от тела.

2.3 Лабораторные диагностические исследования.

- Рекомендуется пациентам из группы риска и при появлении клинических симптомов ИВА проведение тандемной масс-спектрометрии, для определения содержания в плазме крови или высушенном пятне крови аминокислот и ацилкарнитинов (Комплексное определение концентрации аминокислот и ацилкарнитинов в крови методом тандемной масс-спектрометрии) с целью уточнения диагноза [7, 17, 19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: при ИВА наблюдается повышение в крови концентрации изовалерилкарнитина (C5), часто повышены соотношение C5/C2 и иногда уровень глицина [20].

- Рекомендуется пациентам из группы риска и при появлении клинических симптомов ИВА комплексное определение концентрации органических кислот (изовалериановая, 3-гидроксиизовалериановая кислота, 4-гидроксиизовалериановая кислота, изовалерилглицин) с целью подтверждения диагноза ИВА [18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: заподозрить ИВА и рассмотреть вопрос о проведении ТМС следует в следующих случаях [14]:

- *пациенты любого возраста из семей, имеющих пациентов с данным заболеванием (в первую очередь, братья и сестры пациента);*
- *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;*
- *пациенты любого возраста с повторными приступами рвоты, вялости, сонливости, гипотонии, кетоацидоза;*
- *пациенты, отстающие в психомоторном развитии, с эпилепсией, нарушением мышечного тонуса, кровоизлияниями в мозг, тубулярной дисфункцией, острым панкреатитом.*

В моче пациентов выявляют повышение концентрации изовалериановой кислоты, 3-гидроксиизовалериановой кислоты и изовалерилглицина. Кроме того, в моче могут присутствовать 3-гидроксимасляная, 3-гидроксиизомасляная, 2-метил-3-гидроксимасляная кислоты, отражающие состояние кетоза.

Необходимо с осторожностью относиться к интерпретации данных показателей. В ряде случаев пивалоил-карнитин, производное антибиотиков и косметических средств (эмолентов), содержащих пивалиновую кислоту, может быть ошибочно принят за изовалерилкарнитин при проведении ТМС образца крови [5, 21, 22].

Также повышения концентрации органических кислот в моче (изовалериановой, 3-гидроксиизовалериановой кислот и изовалерилглицина и др.) можно определять методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии [3, 5, 23].

- Пациентам с выявленными изменениями по данным тандемной масс-спектрометрии, характерными для ИвА, для подтверждения диагноза и медико-генетического консультирования рекомендуется проводить молекулярно-генетическое исследование с целью выявления мутаций в гене *IVD* (Комплекс исследований для диагностики органических ацидурий) [4, 7, 20, 24, 25].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)
Комментарии: с помощью стандартных молекулярно-генетических методов проводят исследование гена *IVD*, ответственного за развитие ИвА.

Проведение ДНК-диагностики показано для пренатальной или преимплантационной диагностики по показаниям [26].

- Рекомендовано всем пациентам с подозрением на ИвА, а также с подтвержденным диагнозом ИвА провести исследование кислотно-основного состояния для оценки уровня рН (Исследование уровня водородных ионов (рН) крови, Исследование уровня буферных веществ в крови) электролитов крови (натрий, калий, хлор) для диагностики и контроля метаболического ацидоза, оценить содержание аммиака в крови, исследование уровня молочной кислоты в крови (лактата), глюкозы в крови, обнаружение кетоновых тел в моче и в крови с целью своевременной коррекции терапии [26, 28, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)
Комментарии: характерной особенностью органических ацидемий, в том числе и ИвА, является метаболический ацидоз с увеличенным анионным интервалом (≥ 16), гипераммониемия, гиперкетонемия и кетонурия, повышение лактата в плазме крови.

- **Рекомендуется** проведение общего (клинического) анализа крови развернутого (гемоглобин, количество эритроцитов, цветовой показатель, количество лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула и скорость оседания эритроцитов) пациентам с клиническими проявлениями ИВА для оценки основных параметров кровотока и наличия воспалительных процессов [4, 26, 29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: исследование проводится в процессе динамического наблюдения, частота определяется индивидуально.

- **Рекомендуется** пациентам с клиническими проявлениями ИВА проведение биохимического анализа крови общетерапевтического (глюкоза, общий белок, белковые фракции (исследование уровня альбумина в крови, определение альбумин/глобулинового соотношения в крови), общий, связанный и свободный билирубин холестерин, триглицериды, липопротеиды низкой и высокой плотности (исследование уровня липопротеинов в крови), щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза, креатинин, мочевины, панкреатическая амилаза, липаза, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), кальций общий и ионизированный, натрий, калий, неорганический фосфор, С-РБ) Комплекс исследований для диагностики железодефицитной анемии (железо сыворотки крови, ферритин, исследование железосвязывающей способности сыворотки), для оценки функционального состояния внутренних органов, наличия инфекционных осложнений и нутритивного статуса пациента [4, 31, 32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендовано** пациентам с клиническими проявлениями ИВА в острый период и/или при наличии неврологической симптоматики, проведение компьютерной томографии головного мозга и/или магнитно-резонансной томографии головного мозга с целью выявления кортикальной атрофии, расширения желудочков мозга, задержки миелинизации, нарушений в области базальных ганглиев, диагностики отека головного мозга [33, 34, 35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Наркоз и контрастирование по показаниям.*

- **Рекомендуется** проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ) пациентам с ИВА при наличии неврологической симптоматики для выявления эпилептиформной активности (при диагностике и далее при наличие судорожного синдрома) [59,67,68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *в том числе ЭЭГ с видеомониторингом.*

- **Рекомендовано** пациентам с клиническими проявлениями ИВА регистрация электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ) с целью исключения/подтверждения патологии сердечно-сосудистой системы [36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: *при метаболических нарушениях со стороны сердечно-сосудистой системы могут наблюдаться кардиомиопатия, нарушения сердечного ритма.*

- **Рекомендовано** пациентам с клиническими проявлениями ИВА ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) с целью исключения/подтверждения поражения поджелудочной железы [11, 12, 13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендована** пациентам с клиническими проявлениями ИВА по показаниям (при наличии клинических признаков атрофии зрительного нерва/жалоб на нарушения зрения)- офтальмоскопия с целью исключения/подтверждения атрофии зрительного нерва [3, 37, 65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

2.5 Иные диагностические исследования

- **Рекомендуется** участие в диагностике и ведении пациентов с ИВА мультидисциплинарной команды специалистов в виду того, что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей [65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

Всем пациентам с ИвА проводятся приемы (осмотры) врача-педиатра/врача-терапевта/врача общей практики (семейного врача) (первичные и повторные) при диагностике, и в динамическом наблюдении с целью оценки общего состояния, проведения терапии, участия в назначении и проведении лечебно-реабилитационных мероприятий.

Всем пациентам с ИвА проводятся приемы (осмотры, консультации) врача-невролога (первичные и повторные) для уточнения тяжести поражения ЦНС и определения тактики лечебно-реабилитационных мероприятий [3, 4, 5, 9, 15, 39].

Всем пациентам с ИвА проводятся приемы (осмотры, консультации) врача-диетолога (первичные и повторные) или врача-генетика для назначения патогенетической диетотерапии и далее при необходимости с целью коррекции диетотерапии, осуществления контроля за её соблюдением [4, 9, 31, 39].

Пациентам с подозрением на ИвА, проводится прием (осмотр, консультация) врача-генетика для установления диагноза; пациентам с установленным диагнозом ИвА и; семьям, имеющим родственников с ИвА - для планирования деторождения [9, 27, 37].

При подозрении/наличии у пациента патологии органа зрения проводятся приемы (осмотры, консультации первичные и повторные) врача-офтальмолога [3, 9, 37].

При подозрении/наличии у пациента патологии сердечно-сосудистой системы проводятся приемы (осмотры, консультации первичные и повторные) врача-кардиолога/врача-детского кардиолога [40].

Для планирования индивидуальной реабилитационной программы психолого-педагогической поддержки пациентам и их семьям проводятся прием (тестирование, консультация) медицинского психолога и логопеда-дефектолога (первичные и повторные) [9, 39].

При необходимости в процессе диагностики и лечения участвуют другие специалисты, в т.ч., например, врач-анестезиолог-реаниматолог.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Консервативное лечение

Терапия при ИвА направлена на предотвращение метаболической декомпенсации (метаболического криза), снижение образования изовалерил-КоА и накопления токсичных метаболитов, с обеспечением процессов анаболизма, нормального роста и нутритивного статуса.

3.1.1 Диетотерапия

Основные принципы специализированной диетотерапии включают:

- ограничение белка натуральных пищевых продуктов с целью сведения к необходимому минимальному поступлению в организм аминокислоты лейцина. Для детей первого полугодия жизни ограничение распространяется на материнское молоко, адаптированные молочные или соевые смеси, для детей второго полугодия жизни и старше – запрет на введение в качестве прикорма высокобелковых продуктов (мяса, рыбы, творога, яиц, молочных продуктов, бобовых и т.д.);*
- обязательная компенсация дефицита белка за счет использования специализированных смесей на основе аминокислот без лейцина, соответствующих возрастным потребностям ребенка в основных пищевых веществах и энергии. В начале лечения и в период метаболических кризов в течение 24 – 48 часов (не более!) использовать только специализированную смесь аминокислот без лейцина;*
- обеспечение достаточной энергетической ценности рациона для поддержания процессов анаболизма и предотвращения активации катаболизма;*
- обеспечение пациента достаточным количеством жидкости;*
- дробные кормления без длительных перерывов во избежание голодания, особенно у детей грудного и раннего возраста;*
- обучение родителей правилам организации диетотерапии в межприступный период и в период угрозы метаболического криза.*

- Рекомендовано всем пациентам с подозрением на ИВА ограничить поступление белка (в том числе до получения лабораторных результатов, подтверждающих заболевание) с целью коррекции метаболических нарушений и предотвращения развития метаболического криза [31, 32, 39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Поскольку развитие метаболического криза может привести к необратимым изменениям со стороны нервной системы, при подозрении на ИВА следует собрать биоматериал для проведения биохимического тестирования и затем перевести пациента на вскармливание с низким содержанием белка (минимальный безопасный уровень белка представлен в приложении А3.4 таблицы №1-3) при этом обеспечить достаточное количество калорий с целью предотвращения катаболизма (минимальный суточная калорийность питания представлена в приложении А3.4 таблица №4). Для детей первого полугодия жизни применяется 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 течении 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 после подтверждения диагноза всем пациентам с ИВА ограничение белка натуральных пищевых продуктов с целью сведения к необходимому минимуму поступление в организм аминокислоты - лейцин с учетом минимальной суточной потребности, с целью снижения образования токсичных метаболитов [31, 32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: 1 г белка содержит примерно 50-80 мг лейцина и обеспечивается за счет низкобелковых продуктов (овощей, фруктов, специализированных низкобелковых круп и продуктов на основе крахмала). Коэффициент конверсии лейцина представлен в приложении А3.5 таблица №2. Следует придерживаться физиологической потребности в других аминокислотах и необходимых нутриентах для предупреждения их недостаточности и поддержания анаболизма (Приложение А3.4) [9].

Белок, необходимый для достижения рекомендуемой суточной нормы, соответствующей возрасту, должен быть обеспечен за счет аминокислотных смесей, не содержащих лейцин. Для каждого пациента, диета рассчитывается индивидуально. У пациентов с рецидивирующей симптоматикой, при более частых эпизодах декомпенсации, может

потребоваться более строгое ограничение поступления лейцина. Однако из-за особой роли лейцина, заключающейся в стимулировании синтеза белка, при строгом ограничении лейцина, возможно развитие побочного эффекта в виде потери мышечной массы и др

Следует равномерно распределять белковую нагрузку в течение дня.

В Приложении А3.7 представлен суточный набор продуктов для детей дошкольного возраста с изовалериановой ацидезией.

- После подтверждения диагноза, пациентам с ИВА рекомендована компенсация дефицита белка за счет использования специализированных смесей на основе аминокислот без лейцина с целью поддержания нутритивного статуса [31, 32, 39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *в первые месяцы жизни единственным источником натурального белка служат сцеженное женское молоко или детские молочные смеси, содержание белка в которых не должно превышать 1,2 -1,3 г/100 мл восстановленного продукта. Сцеженное женское молоко или молочную смесь соединяют с необходимым количеством специализированного продукта, разведенного кипяченой водой или специальной водой для детского питания, при этом общий объем питания должен соответствовать возрасту пациента. Специализированный продукт добавляют в каждый прием пищи.*

Организация диетотерапии детей старше года имеет свои особенности. Количество общего белка рассчитывается индивидуально с учетом возраста и массы тела ребенка в соответствии с возрастными потребностями ребенка. Переходить со специализированной аминокислотной смеси для детей первого года жизни на смесь для детей старшего возраста рекомендуется постепенно, в течение 1-2 недель. Продукт дается дробно 3-4 раза в день детям младшего возраста, 2-3 раза в день – детям старшего возраста. Содержание жира в диете должно быть в пределах не менее 30-35% суточной калорийности пищи. Главным источником жиров являются различные растительные и сливочные топленые масла. Углеводный компонент диеты компенсируется за счет овощей, фруктов, соков, сахара, а также крахмалосодержащих продуктов. Общее количество углеводов должно обеспечивать 50-60% энергетической ценности суточного рациона.

Необходимо обеспечение пациента достаточным количеством жидкости.

Во избежание развития гипогликемии назначаются частые дробные кормления с интервалом между приемами пищи не более 2,5-3 ч в дневное время и не более 4 ч ночью.

Критерием эффективности диетотерапии являются положительная динамика клинических симптомов, показателей гомеостаза и биохимических маркеров

метаболических нарушений в крови и моче, а именно снижение уровня лейцина в крови (норма 50-160 мкмоль/л), снижение содержания 3-гидроксиизовалериановой кислоты (норма <2 ммоль на 1 моль креатинина) и изовалерилглицина (норма <0,1 ммоль на 1 моль креатинина) в моче. Контролировать эффективность лечения следует не реже 1 раза в 6 месяцев для детей до года, для старших детей – не реже 1 раза в год [9].

- **Рекомендовано** ограниченное потребление аминокислоты лейцин с учетом минимальной суточной потребности с целью снижения образования токсичных метаболитов [31, 32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *следует придерживаться физиологической потребности в других аминокислотах и необходимых нутриентах для предупреждения их недостаточности и поддержания анаболизма (Приложение А3.5) [9].*

Применяются специализированные продукты, которые в настоящее время зарегистрированы в РФ и включены в Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов, согласно Распоряжению Правительства Российской Федерации от 7 декабря 2020 № 3242-р.

В начале лечения и в период метаболических кризов в течение 24 – 48 часов (не более!) использовать только специализированную смесь аминокислот (Приложение А3.6). Следует равномерно распределять белковую нагрузку в течение дня.

В Приложении А3.7 представлен суточный набор продуктов для детей дошкольного возраста с изовалериановой ацидезией.

- **Рекомендовано** вводить прикорм младенцам с ИВА вводить в те же сроки, что и здоровым детям, в 4-5 месяцев, с целью поддержания адекватного нутритивного статуса [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Главное отличие – отсутствие в рационе высокобелковых продуктов прикорма (мясо, яйцо, творог, кисломолочные продукты и т.п.). В зависимости от нутритивного статуса ребенка и функционального состояния его желудочно-кишечного тракта в качестве первого прикорма выбирают овощное пюре или низкобелковые безмолочные каши промышленного производства.*

3.1.2 Медикаментозное лечение

- **Рекомендовано** пациентам с ИВА назначение #левокарнитина и #глицина** при отсутствии медицинских противопоказаний для усиления связывания токсичного изовалерил-радикала, коррекции вторичной карнитиновой недостаточности [4, 31, 41,60].
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
Комментарии: С целью усиления связывания метаболитов лейцина и ликвидации карнитиновой недостаточности пациентам назначают большие дозы #левокарнитина. Дети раннего возраста получают #левокарнитин из расчета 100-150 мг/кг массы тела в сутки за 2-3 приема, дети более старшего возраста - 60-80 мг/кг/сут. Терапия проводится непрерывно. #Глицин** обладает способностью образовывать конъюгаты с изовалериановой кислотой с образованием изовалерилглицина. Рекомендуемая доза #глицина** 150-250 мг/кг в сутки перорально. У детей старшего возраста она в течение длительного времени может составлять в среднем 60 мг/кг массы.
- **Не рекомендуется** использование препаратов/продуктов, содержащих бензойную кислоту и её производные, салициловой кислоты и ее производных в том числе, ацетилсалициловой кислоты** в связи с их конкурирующим действием с изовалерил-КоА за конъюгацию глицина [42, 43].
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)
Комментарий: следует ограничить прием бензойной и салициловой кислот, конкурирующих с изовалерил-КоА за конъюгацию глицина. Бензойная кислота входит в состав многих фруктов и ягод, следовательно увеличенное потребление данных продуктов, вероятно, играет роль в развитии кризов. Не следует использовать продукты, в которых в качестве пищевых добавок (консервантов) присутствуют бензойная кислота (E210) и её производные (E209, E211-E219) [42, 43].
- **Рекомендовано** пациентам с ИВА при наличии витаминдефицитных состояний применять витамины и витаминominеральные комплексы в возрастных дозировках с лечебной целью [44].
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
Комментарии: Во избежание провокации эпилептических приступов ноотропные препараты применяют с осторожностью.

3.2 Лечение 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 [45].

3.2.1 Диетотерапия в период метаболического криза:

- *Рекомендована экстренная госпитализация пациентов с ИВА при угрозе или в случае развития метаболического криза с целью незамедлительного проведения интенсивной терапии и предотвращения жизнеугрожающих осложнений [31,61].*

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *факторы, способные спровоцировать метаболический криз:*

- *прием пищевых белков в количестве, превышающем толерантность организма пациента;*
- *недоедание, низкая калорийность рациона;*
- *интеркуррентные респираторные или желудочно-кишечные инфекционные заболевания и другие факторы, которые провоцируют катаболизм*
- *хирургические вмешательства.*
- *Рекомендовано всем пациентам с ИВА в период метаболического криза полное исключение из питания продуктов на основе натурального белка и перевести на питание исключительно смесью аминокислот без лейцина, но не более чем на 24-48 часа с целью снижения образования токсичных метаболитов [61,62].*

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при наличии срыгиваний, рвоты, отказа от еды – кормление через назогастральный зонд или гастростому (установка гастростомы) [31]. Соблюдать режим дробных и частых кормлений с промежутками между кормлениями 2-3 часа*

- *Рекомендовано пациентам с ИВА в метаболическом кризе обеспечить высококалорийное питания с целью предотвращения катаболизма [46, 61, 62].*

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: энергоценность пищи и вводимой жидкости повышают за счет использования растворов декстрозы, глюкозоплимерных 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.

- Рекомендовано через 24-48 часа после отмены натурального белка (период метаболического криза) пациентам с ИВА постепенно вводить продукты, содержащие натуральный белок с целью предотвращения катаболизма и обеспечения необходимыми нутриентами [61,62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: белки вводятся 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 низкобелковые продукты на основе крахмалов;

3.2.2 Медикаментозная терапия в период метаболического криза:

- Рекомендовано пациентам с метаболическим кризом на фоне ИВА увеличить суточную дозу #левокарнитина до 400 мг/кг/сутки (в 3 приема) с целью усиления связывания и выведения токсичных изовалерил-радикалов [5, 46, 47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: предпочтительно внутривенное введение препарата. При этом может происходить увеличение содержания свободного карнитина в крови выше нормальных значений, что рассматривается как благоприятный фактор и не служит основанием для перерыва терапии.

- Рекомендовано пациентам с метаболическим кризом на фоне ИВА увеличить суточную дозу #глицина** до 250-600 мг/кг (за 4-8 приемов) с целью усиления связывания и выведения токсичных изовалерил-радикалов [48,60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Высокие дозы глицина предотвращают/снижают накопление изовалериановой кислоты в крови при поступлении лейцина, а также продолжительность и тяжесть симптомов во время интеркуррентных заболеваний.*

У пациентов отмечено дозозависимое увеличение выведения изовалерилглицина, по крайней мере, в одном сообщении увеличение дозы глицина с 300 до 600 мг / кг / день веса тела привело к снижению выведения изовалерилглицина, предположительно из-за ингибирования глицином глицин-N-ацилазы [60].

*При использовании указанной дозы #глицина** повышение его уровня в крови также не является основанием для отмены препарата. Снижение дозы необходимо при появлении неблагоприятного эффекта в виде появления летаргии и атаксии, обусловленных чрезмерным накоплением глицина, снижением экскреции изовалерилглицина вследствие ингибирования глицин-N-ацилазы.*

- **Рекомендована** коррекция метаболического ацидоза пациентам с метаболическим кризом на фоне ИВА с целью минимизации рисков развития критического состояния [45, 49].

Уровень убедительности рекомендаций 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.

- **Рекомендовано** пациентам с метаболическим кризом на фоне ИВА внутривенное введение раствора декстрозы** под контролем ее уровня в крови при развитии метаболического криза, а также растворов для парентерального питания и инсулина и его аналогов (А10А) при необходимости, с целью восполнения энергетических потребностей и предотвращения развития неврологических нарушений [28, 29, 30, 45, 46, 49,61].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Внутривенное введение раствора декстрозы** из расчета: новорожденные и дети до 3-х лет 10-12мг/кг/мин, от 3 до 10 лет 8-10 мг/кг/мин, старше*

10 лет 5-8 мг/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**

С целью обеспечения достаточной калорийности и предотвращения чрезмерной гидратации и гемодилюции, возможно введение растворов для парентерального питания - липидов (жировые эмульсии для парентерального питания**) до 2 г/кг/сутки (0,4 мл/кг/час 20% р-ра)

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 (например, уровень глюкозы в крови больше 250 мг/дл) с глюкозурией и имеются признаки метаболической декомпенсации, то следует рассмотреть возможность начала инфузии инсулина (#инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный) **) вместо снижения скорости инфузии декстрозы**, способствуя анаболическому состоянию. Начальная доза для инфузии #инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного)** составляет 0,01 МЕ/кг/мин [45]. 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.

- Рекомендовано пациентам с ИВА дополнительная медикаментозная коррекция при уровне аммиака в крови выше 200 мкмоль/л с целью выведения избыточного количества данного метаболита [45,61].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

При уровне аммиака в крови выше 200 мкмоль/л назначаются препараты, способствующие элиминации аммония, например, бензоат натрия (в настоящее время зарегистрирован как

пищевая добавка), из расчета 250 мг/кг/сут (максимально до 500 мг/кг/сут, если масса тела превышает 20 кг до 5,5г/м²/сут) [45, 69, 70].

В зависимости от тяжести состояния каждые 6-12 часов контролировать уровень аммиака в крови.

- **Рекомендовано** пациентам с метаболическим кризом на фоне ИВА проведение контроля показателей общего (клинического) анализа крови развернутого, общего белка, альбумина, глюкозы, железа, лейцина, глицина, изовалерилкарнитина и свободного карнитина, параметры кислотно-основного состояния крови (Комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом тандемной масс-спектрометрии, Комплексное определение содержания органических кислот в моче методом тандемной масс-спектрометрии, Исследование уровня водородных ионов (рН) крови, Исследование уровня буферных веществ в крови, электролитов крови (натрий, калий, хлор), содержание аммиака в крови, Исследование уровня молочной кислоты в крови (лактата), глюкозы в крови, Комплекс исследований для диагностики железодефицитной анемии (железо сыворотки крови, ферритин, железосвязывающей способности сыворотки), Исследование уровня общего белка в крови, Исследование уровня альбумина в крови) [4, 19, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: в процессе комплексного лечения проводят определение содержания 3-гидроксиизовалериановой кислоты и изовалерилглицина в моче. 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, исследование кислотно-основного состояния – ежедневно до стабилизации показателей. Уровни аминокислот в крови на фоне лечения должны быть приближены к референсным возрастным значениям. Показатель глицина может быть умеренно повышенным.

Снижение уровня гемоглобина, железа, общего белка, альбумина и аминокислот указывает на недостаточность нутритивной поддержки. Уменьшение содержания свободного карнитина, глюкозы, тенденция к снижению рН крови, дефициту оснований, нарастание содержания изовалерилкарнитина в крови, мочевой экскреции 3-гидроксиизовалериановой кислоты, изовалерилглицина, 3-гидроксимасляной кислоты – неблагоприятные лабораторные признаки, свидетельствующие о начале развития метаболического криза.

- **Рекомендовано** осуществлять контроль нутритивного статуса с коррекцией диеты в зависимости от состояния пациента и его толерантности к белку с целью устранения катаболизма [4, 9, 32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *контроль фактического питания (химического состава рациона) для предупреждения развития дефицитных состояний проводят у пациентов в период метаболического криза – ежедневно, у детей первого года жизни - не реже 1 раза в месяц, у пациентов старше 1 года – 1 раз в 3 месяца.*

3.3 Иное лечение

- **Рекомендовано** для пациентов в состоянии острого метаболического криза, при отсутствии быстрой положительной реакции на интенсивную терапию, сохраняющемся кетоацидозе и гипераммониемии, с целью более эффективного выведения токсичных метаболитов проведение перитонеального диализа или гемодиализа [49, 55].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Решение принимается коллегиально консилиумом врачей специалистов.*

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

- **Рекомендовано** проведение психологической поддержки и обучения родителей/законных представителей/пациентов правилам организации помощи и диетотерапии в межприступный период и в период угрозы метаболического криза с целью минимизации рисков осложнений и оказания своевременной помощи [39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *родители/законные представители/пациенты должны быть информированы о характере и тяжести заболевания, последствиях при невыполнении врачебных назначений. У родителей/законных представителей/пациентов всегда должна быть памятка с указанием неотложных мероприятий в период угрозы и развития метаболического криза.*

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

5.1 Профилактика

Неонатальный скрининг в Российской Федерации проводится в г. Москва и Приморском крае.

- **Рекомендуется** консультация врача-генетика семьям после установления диагноза пациентам с ИВА с целью разъяснений генетического риска, обсуждения возможностей пренатальной и преимплантационной диагностики [66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** обследование родителей пациента с целью выявления гетерозиготного носительства ранее выявленных мутаций с последующим использованием результатов обследования при проведении пренатальной диагностики и преимплантационной диагностики [66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Генетический риск повторного рождения ребенка с ИВА в семье составляет 25%.

- **Рекомендуется** проведение обследования на ИВА детям любого возраста из семей, имеющих пациентов с данным заболеванием (в первую очередь, братья и сестры пациента) с целью исключения ИВА [17].

Уровень убедительности доказательств – С, уровень достоверности доказательств- 5.

- **Рекомендуется** с целью профилактики развития метаболических кризов информирование родителей (или законных представителей) пациента с ИВА о характере заболевания, провоцирующих факторах и предвестниках криза, возможных его последствиях.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с ИВА проводить профилактическую вакцинацию по национальному календарю прививок, включая вакцинацию против гриппа и ротавируса, с соблюдением мер предосторожности, в том числе, на фоне строгого выполнения

диетических и лечебных назначений с целью формирования иммунной защиты организма от инфекций и предотвращения развития метаболических кризов [61].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: вакцинацию целесообразно проводить специалистами, имеющими опыт работы с пациентами с метаболическими болезнями, или под их контролем. В поствакцинальном периоде следует пристально наблюдать за привитыми с повторным измерением температуры тела, что необходимо для незамедлительного назначения жаропонижающей терапии при диагностировании лихорадки $>38,0^{\circ}\text{C}$, (парацетамол** или, ибупрофен**).

5.2 Диспансерное наблюдение

После выписки из стационара (при ранней или неонатальной форме с дебютом в виде метаболического криза) ребенок должен находиться на этапе амбулаторно-поликлинического наблюдения у врача-педиатра, врача-невролога, врача-генетика, врача-диетолога. Пациенты с симптоматической эпилепсией нуждаются в наблюдении врача-невролога. Консультации других специалистов назначаются по показаниям.

- Рекомендуется пациентам с ИВА регулярное проведение тандемной масс-спектрометрии, для определения содержания в плазме крови или высушенном пятне крови аминокислот (Комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом тандемной масс-спектрометрии) с целью контроля состояния пациента и своевременной коррекции терапии [31, Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Кратность проведения анализов определяется состоянием ребенка. Обычно данные исследования пациентам с ИВА проводятся с частотой: каждые 6 месяцев пациентам до 6 лет, каждые 6-12 месяцев пациентам старше 6 лет. Но в период инфекционных заболеваний, при угрозе метаболического криза – не реже 1 раза в 7-10 дней частота исследований в динамике зависит от возраста: чаще у детей до 1 года (ежемесячно) и детей раннего и дошкольного возраста.

Рекомендуется комплексное определение концентрации органических кислот (изовалериановая, 3-гидроксиизовалериановая кислота, 4-гидроксиизовалериановая кислота, изовалерилглицин) с целью контроля состояния пациента и своевременной коррекции терапии [31, Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Исследование уровня изовалерилкарнитина в крови и почечной экскреции органических кислот (изовалериановая, 3-гидроксиизовалериановая кислота, 4-

гидроксиизовалериановая кислота, изовалерилглицин) проводятся по индивидуальным показаниям в зависимости от клинической ситуации [31, Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Кратность проведения анализов определяется состоянием ребенка (в среднем – 1 раз в год).

- **Рекомендовано** всем пациентам с ИВА, в динамике при терапии криза провести исследование кислотно-основного состояния для оценки уровня рН (Исследование уровня водородных ионов (рН) крови, Исследование уровня буферных веществ в крови) электролитов крови (натрий, калий, хлор) для диагностики и контроля метаболического ацидоза, исследование уровня аммиака в крови, исследование уровня молочной кислоты в крови (лактата), глюкозы в крови, обнаружение кетоновых тел в моче и в крови с целью своевременной коррекции терапии [26, 28, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *исследования проводятся в процессе динамического наблюдения, частота определяется индивидуально, в среднем 1 раз в 6-12 месяцев. В период метаболического криза ежедневно.*

- Пациентам с ИВА рекомендовано проведение общего (клинического) анализа крови развернутого с целью комплексной диагностики панцитопении/нейтропении/тромбоцитопении [4, 26, 29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *исследование проводится при диагностике и в процессе динамического наблюдения, частота определяется индивидуально. В среднем 1 раз в 12 месяцев.*

- **Рекомендуется** проведение биохимического анализа крови общетерапевтического (глюкоза, общий белок, белковые фракции (исследование уровня альбумина в крови, определение альбумин/глобулинового соотношения в крови), общий, связанный и свободный билирубин холестерин, триглицериды, липопротеиды низкой и высокой плотности (исследование уровня липопротеинов в крови), щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза, креатинин, мочевины, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), панкреатическая амилаза, липаза, кальций общий и ионизированный, натрий, калий, неорганический фосфор, железо и ферритин, С-РБ) пациентам с ИВА для оценки функционального состояния внутренних органов, наличия инфекционных осложнений и нутритивного статуса пациента [24, 32].

Уровень убедительности доказательств – С, уровень достоверности доказательств – 5.

Комментарии: *Кратность проведения анализов определяется состоянием ребенка. Обычно данные исследования пациентам с ИвА проводятся с частотой: каждые 6 месяцев пациентам до 6 лет, каждые 6-12 месяцев пациентам старше 6 лет. Но в период инфекционных заболеваний, при угрозе метаболического криза – не реже 1 раза в 7-10 дней.*

- **Рекомендуется** проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ) пациентам с ИвА при наличии неврологической симптоматики для выявления эпилептиформной активности [59].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *в том числе ЭЭГ с видеомониторингом. При отсутствии приступов-не реже 1 раза в год, при наличии эпилептических приступов- по показаниям*

- При наличии клинических признаков/жалоб, характерных для поражения сердечно-сосудистой системы пациентам с ИвА может быть рекомендована регистрация электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ) с целью исключения/подтверждения патологии сердечно-сосудистой системы [36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: *при метаболических нарушениях со стороны сердечно-сосудистой системы могут наблюдаться кардиомиопатия, нарушения сердечного ритма. В среднем 1 раз в год.*

- Пациентам с ИвА при наличии клинических признаков/жалоб, характерных для поражения поджелудочной железы, может быть рекомендовано ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) с целью исключения/подтверждения поражения поджелудочной железы [11, 12, 13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *В среднем 1 раз в год.*

- По показаниям (при наличии клинических признаков атрофии зрительного нерва/жалоб на нарушения зрения) пациентам с ИвА рекомендована офтальмоскопия с целью исключения/подтверждения/динамического контроля атрофии зрительного нерва [3, 37, 65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** участие в ведении пациентов с ИВА мультидисциплинарной команды специалистов в виду того, что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей [27, 65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

Всем пациентам с ИВА проводятся приемы (осмотры) врача-педиатра/врача-терапевта/врача общей практики (семейного врача)/врача-неонатолога (первичные и повторные) в динамическом наблюдении с целью оценки общего состояния, проведения терапии, участия в назначении и проведении лечебно-реабилитационных мероприятий.

Всем пациентам с ИВА проводятся приемы (осмотры, консультации) врача-невролога (первичные и повторные) для уточнения тяжести поражения ЦНС и определения тактики лечебно-реабилитационных мероприятий [3, 4, 5, 9, 15, 39].

Всем пациентам с ИВА проводятся приемы (осмотры, консультации) врача-диетолога (первичные и повторные) или врача-генетика для назначения патогенетической диетотерапии и далее при необходимости с целью коррекции диетотерапии диетотерапии, осуществления контроля за её соблюдением. В среднем 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 [4, 9, 31, 39].

Пациентам с установленным диагнозом ИВА проводится приемы (осмотры, консультации) врача-генетика - семьям, имеющим родственников с ИВА и пациентам с ИВА - для планирования деторождения [9, 27, 37].

При подозрении/наличии у пациента патологии органа зрения проводятся приемы (осмотры, консультации первичные и повторные) врача-офтальмолога [3, 9, 37].

При подозрении/наличии у пациента патологии сердечно-сосудистой системы проводятся приемы (осмотры, консультации первичные и повторные) врача-кардиолога/врача-детского кардиолога [40].

Для планирования индивидуальной реабилитационной программы психолого-педагогической поддержки пациентам и их семьям проводятся приемы (тестирования, консультации) медицинского психолога и логопеда-дефектолога (первичные и повторные). [9, 39].

При необходимости в процессе диагностики и лечения участвуют другие специалисты, в т.ч., например, врач-анестезиолог-реаниматолог.

6. Организация оказания медицинской помощи

Неонатальная и ранняя форма ИвА диагностируется на первом году жизни ребенка путем селективного скрининга, который проводится у младенцев из группы риска и при появлении клинических симптомов [14].

Дети с ИвА часто попадают в отделение патологии детей раннего возраста, инфекционное отделение или реанимацию в состоянии метаболического криза, развившегося на фоне метаболического ацидоза, отека мозга, гипогликемии.

Продолжительность госпитализации зависит от скорости верификации диагноза, коррекции метаболических нарушений путем проведения интенсивной терапии и начала патогенетической диетотерапии, а также от сроков появления положительной динамики со стороны центральной нервной системы и других органов, скорости восстановления показателей глюкозы крови и кислотно-щелочного состояния, ответ на лечение отмечается в течение 5-7 дней. Пребывание в стационаре в среднем составляет 21 день.

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 осложнения 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 завершении 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.

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

Прогноз состояния и уровня психического развития пациентов зависит от тяжести заболевания и сроков начала специализированной терапии. При ранней диагностике (до 5-недельного возраста) около 85% пациентов в старшем возрасте не имеют нарушений интеллекта и неврологических расстройств, при поздней диагностике – около 45%.

Прогноз заболевания относительно благоприятный для жизни при ранней диагностике и тщательном метаболическом контроле.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Выполнение
1	Проведено комплексное определение концентрации аминокислот и ацилкарнитинов в крови методом тандемной масс-спектрометрии (при постановке диагноза и далее не реже 1 раза в 6-12 месяцев)	Да/Нет
2	Проведено комплексное определение содержания органических кислот в моче (при постановке диагноза и далее не реже 1 раза в 12 месяцев)	Да/Нет
3	Проведена первичная консультация врача-генетика пациентам с изовалериановой ацидемией на момент установления диагноза	Да/Нет
4	Проведена первичная консультация врача-невролога пациентам с изовалериановой ацидемией на момент установления диагноза	Да/Нет
5	Проведено молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене <i>IVD</i> (при установлении диагноза)	Да/Нет
6	Выполнен клинический анализ крови развернутый на этапе диагностики и далее не реже 1 раза в 12 месяцев	Да/Нет
7	Выполнено исследование уровня водородных ионов (рН) крови, исследование уровня буферных веществ в крови и электролитов крови (натрий, калий, хлор) для диагностики и контроля метаболического ацидоза, произведена оценка содержания	Да/Нет

	аммиака в крови, исследование уровня молочной кислоты в крови, глюкозы в крови, обнаружение кетоновых тел в моче и в крови - на этапе диагностики и далее не реже 1 раза в 6-12 месяцев. В период метаболического криза ежедневно	
8	Проведена оценка нутритивного статуса: исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, комплекс исследований для диагностики железодефицитной анемии (железа сыворотки крови, ферритин, железосвязывающей способности сыворотки)- на этапе диагностики и далее каждые 6 месяцев пациентам до 6 лет, каждые 6-12 месяцев пациентам старше 6 лет. В период инфекционных заболеваний, при угрозе метаболического криза – не реже 1 раза в 7-10 дней.	Да/Нет
9	Проведен контроль нутритивного статуса с коррекцией диеты (при установленном диагнозе, далее – коррекция в период метаболического криза – ежедневно, у детей первого года жизни - не реже 1 раза в месяц, у пациентов старше 1 года– 1 раз в 3 месяца.	Да/Нет
10	Выполнено назначение #левокарнитина	Да/Нет
11	Выполнено назначение #глицина**	Да/Нет

Список литературы

1. National Organization for Rare Disorders (NORD) website (дата посещения 09.04.21)
URL: <https://rarediseases.org/rare-diseases/acidemia-isovaleric/>
2. Mohsen AW, Anderson BD, Volchenboum SL. Et al. Characterization of molecular defects in isovaleryl-CoA dehydrogenase in patients with isovaleric acidemia. *Biochemistry*. 1998 Jul 14;37(28):10325-35.
3. Couce ML, Aldamiz-Echevarría L, Bueno MA. et al. Genotype and phenotype characterization in a Spanish cohort with isovaleric acidemia. *J Hum Genet*. 2017 Mar;62(3):355-360.
4. Vockley J, Ensenauer R. Isovaleric acidemia: new aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006 May 15;142C(2):95-103.
5. Schlune A, Riederer A, Mayatepek E, Ensenauer R. Aspects of Newborn Screening in Isovaleric Acidemia. *Int J Neonatal Screen*. 2018 Jan 29;4(1):7. doi: 10.3390/ijns4010007
6. The Human Gene Mutation Database (посещение 11.04.21) URL: <http://www.hgmd.org/>

7. Ensenauer R, Vockley J, Willard JM. et al. A common mutation is associated with a mild, potentially asymptomatic phenotype in patients with isovaleric acidemia diagnosed by newborn screening. *Am J Hum Genet.* 2004 Dec;75(6):1136-42.
8. Orphanet website (дата посещения 10.04.2021) URL: https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=33
9. Боровик Т.Э., Ладодо К.С. Клиническая диетология детского возраста 2-е издание. Москва. 2015. 432 с.
10. De Biase I, Pasquali M, Asamoah A. Unusual Metabolites in a Patient with Isovaleric Acidemia. *Clin Chem.* 2019 Apr;65(4):595-597.
11. Kahler SG, Sherwood WG, Woolf D. et al. Pancreatitis in patients with organic acidemias. *J Pediatr.* 1994 Feb;124(2):239-43.
12. Mantadakis E, Chrysafis I, Tsouvala E. et al. Acute pancreatitis with rapid clinical improvement in a child with isovaleric acidemia. *Case Rep Pediatr.* 2013;2013:721871.
13. Sag E, Cebi AH, Kaya G. et al. A Rare Cause of Recurrent Acute Pancreatitis in a Child: Isovaleric Acidemia with Novel Mutation. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2017 Mar;20(1):61-64.
14. Селективный скрининг на наследственные болезни обмена веществ: метод. Рекомендации / Департамент здравоохранения Москвы; Сост. Печатникова Н.Л., Брюханова Н.О., Потехин О.Е. и др. – Москва, 2017. – 24 с.
15. Grünert SC, Wendel U, Lindner M, et al. Clinical and neurocognitive outcome in symptomatic isovaleric acidemia. *Orphanet J Rare Dis* 2012, 7:9.
16. Cho JM, Lee BH, Kim GH, et al. Chronic intermittent form of isovaleric aciduria in a 2-year-old boy. *Korean J Pediatr.* 2013 Aug;56(8):351-4.
17. Abdenur JE, Chamoles NA, Guinle AE. et al. Diagnosis of isovaleric acidemia by tandem mass spectrometry: false positive result due to pivaloylcarnitine in a newborn screening programme. *J Inherit Metab Dis.* 1998 Aug;21(6):624-30.
18. Koekemoer G, Dercksen M, Allison J. et al. Concurrent class analysis identifies discriminatory variables from metabolomics data on isovaleric acidemia. *Metabolomics* 2011, 8:17–28.
19. Barends M, Pitt J, Morrissy S. et al. Newborn Screening Laboratory Staff. Biochemical and molecular characteristics of patients with organic acidemias and urea cycle disorders identified through newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2014 Sep-Oct; 113(1-2):46-52.

20. Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Guillén-López S. et al. Molecular analysis using targeted next generation DNA sequencing and clinical spectrum of Mexican patients with isovaleric acidemia. *Clin Chim Acta*. 2020 Feb;501:216-221.
21. Boemer F, Schoos R, de Halleux V. et al. Surprising causes of C5-carnitine false positive results in newborn screening. *Mol Genet Metab*. 2014 Jan;111(1):52-4.
22. Minkler PE, Stoll MSK, Ingalls ST. et al. Selective and accurate C5 acylcarnitine quantitation by UHPLC-MS/MS: Distinguishing true isovaleric acidemia from pivalate derived interference. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2017 Sep 1;1061-1062:128-133.
23. Han LS, Ye J, Qiu WJ. et al. Selective screening for inborn errors of metabolism on clinical patients using tandem mass spectrometry in China: a four-year report. *J Inherit Metab Dis*. 2007 Aug;30(4):507-14.
24. Lee HH, Lee RS, Lai CK. Et al. A novel duplication at the putative DNA polymerase alpha arrest site and a founder mutation in Chinese in the IVD gene underlie isovaleric acidemia. *Hong Kong Med J*. 2010 Jun;16(3):219-22.
25. Lee YW, Lee DH, Vockley J. et al. Different spectrum of mutations of isovaleryl-CoA dehydrogenase (IVD) gene in Korean patients with isovaleric acidemia. *Mol Genet Metab*. 2007 Sep-Oct;92(1-2):71-7.
26. Wu F, Fan SJ, Zhou XH. Neonatal isovaleric acidemia in China: A case report and review of literature. *World J Clin Cases*. 2021 Jan 16;9(2):436-444.
27. Dercksen M, Duran M, Ijlst L. et al. Clinical variability of isovaleric acidemia in a genetically homogeneous population. *J Inherit Metab Dis*. 2012 Nov;35(6):1021-9.
28. Szymanska E, Jezela-Stanek A, Bogdanska A. et al. Long Term Follow-Up of Polish Patients with Isovaleric Aciduria. *Clinical and Molecular Delineation of Isovaleric Aciduria*. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Sep 23;10(10):738.
29. Kılıc M, Kaymaz N, Özgül RK. Isovaleric acidemia presenting as diabetic ketoacidosis: a case report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014;6(1):59-61.
30. Rice GM, Steiner RD. Inborn Errors of Metabolism (Metabolic Disorders). *Pediatr Rev*. 2016 Jan;37(1):3-15; quiz 16-7, 47.
31. Pinto A, Daly A, Evans S. et al. Dietary practices in isovaleric acidemia: A European survey. *Mol Genet Metab Rep*. 2017 Feb 27;12:16-22.
32. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации / ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. – М.: б. и., 2019. – 112с.

33. Sogut A, Acun C, Aydin K. et al. Isovaleric acidaemia: cranial CT and MRI findings. *Pediatr Radiol.* 2004 Feb;34(2):160-2.
34. Brismar J, Ozand PT. CT and MR of the brain in the diagnosis of organic acidemias. Experiences from 107 patients. *Brain Dev.* 1994 Nov;16 Suppl:104-24.
35. Fischer AQ, Challa VR, Burton BK, McLean WT. Cerebellar hemorrhage complicating isovaleric acidemia: a case report. *Neurology.* 1981 Jun;31(6):746-8.
36. Papadopoulou-Legbelou K, Gogou M, Evangeliou A. Cardiac Manifestations in Children with Inborn Errors of Metabolism. *Indian Pediatr.* 2017 Aug 15;54(8):667-673.
37. Vaidyanathan K, Narayanan MP, Vasudevan DM. Organic acidurias: an updated review. *Indian J Clin Biochem.* 2011 Oct;26(4):319-25.
38. Dercksen, M. Isovaleric acidemia: an integrated approach toward predictive laboratory medicine. Thesis, University of Amsterdam, Amsterdam. Copyright © 2014 M. Dercksen, The Netherlands, ISBN: 978-90-9028442-2
39. Hirst L, Mubeen S, Chakrapani A. Impact of dietary interventions in inborn errors of metabolism in paediatric dentistry: Review of the literature and case series. *Clin Case Rep.* 2020 Dec 9;9(2):764-768.
40. Weinberg GL, Laurito CE, Geldner P. et al. Malignant ventricular dysrhythmias in a patient with isovaleric acidemia receiving general and local anesthesia for suction lipectomy. *J Clin Anesth.* 1997 Dec;9(8):668-70.
41. Chinen Y, Nakamura S, Tamashiro K. et al. Therapeutic response to supplementation with glycine, l-carnitine, or both in combination and a 10-year follow-up case study. *Mol Genet Metab Rep.* 2017 Mar 17;11:2-5.
42. Shigematsu Y., Sudo M., Momoi T. et al. Changing plasma and urinary organic acid levels in a patient with isovaleric acidemia during an attack. *Pediatr Res.* 1982 Sep;16(9):771-5.
43. Krieger I., Tanaka K. Therapeutic effects of glycine in isovaleric academia. *Pediatr Res.* 1976 Jan;10(1):25-9.
44. Liu X.M., Chen S.Z., Sang Y. et al. Screening of inherited metabolic disorders in infants with infantile spasms. *Cell Biochem Biophys.* 2015 May;72(1):61-5.
45. Häberle J, Chakrapani A, Ah Mew N, Longo N. Hyperammonaemia in classic organic acidemias: a review of the literature and two case histories. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Dec 6;13(1):219.
46. Picca S, Bartuli A, Dionisi-Vici C. Medical management and dialysis therapy for the infant with an inborn error of metabolism. *Semin Nephrol.* 2008 Sep;28(5):477-80.

47. Nasser M., Javaheri H., Fedorowicz Z. et al. Carnitine supplementation for inborn errors of metabolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;2012(2):CD006659.
48. Naglak M, Salvo R, Madsen K, Dembure P, Elsas L. The treatment of isovaleric acidemia with glycine supplement. *Pediatr Res.* 1988 Jul;24(1):9-13.
49. Aldubayan SH, Rodan LH, Berry GT. et al. Acute Illness Protocol for Organic Acidemias: Methylmalonic Acidemia and Propionic Acidemia. *Pediatr Emerg Care.* 2017 Feb;33(2):142-146.
50. UpToDate Diagnostic approach to hypoglycemia in infants and children (This topic last updated: Oct 13, 2020) https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-hypoglycemia-in-infants-and-children?search=glucose%20&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
51. Ozanne B, Nelson J, Cousineau J, Lambert M, Phan V, Mitchell G, Alvarez F, Ducruet T, Jouvet P. Threshold for toxicity from hyperammonemia in critically ill children. *J Hepatol.* 2012 Jan;56(1):123-8.
52. Molema F, Gleich F, Burgard P. et al. Decreased plasma l-arginine levels in organic acidurias (MMA and PA) and decreased plasma branched-chain amino acid levels in urea cycle disorders as a potential cause of growth retardation: Options for treatment. *Mol Genet Metab.* 2019 Apr;126(4):397-405.
53. Kasapkara, C.S., Ezgu, F.S., Okur, I. et al. N-carbamylglutamate treatment for acute neonatal hyperammonemia in isovaleric acidemia. *Eur J Pediatr* 170, 799–801 (2011).
54. Kiykim E, Oguz O, Duman C, Zubarioglu T, Cansever MS, Zeybek ACA. Long-term N-carbamylglutamate treatment of hyperammonemia in patients with classic organic acidemias. *Mol Genet Metab Rep.* 2021 Jan 30;26:100715.
55. Daniotti M, la Marca G, Fiorini P. et al. New developments in the treatment of hyperammonemia: emerging use of carglumic acid. *Int J Gen Med.* 2011 Jan 7;4:21-8.
56. Menni F, Chiarelli G, Sabatini C, Principi N, Esposito S. Vaccination in children with inborn errors of metabolism. *Vaccine.* 2012 Nov 26;30(50):7161-4
57. EIMD Isovaleric Acidemia: Quick reference guide https://www.eimd.org/files/medias/files/recommendations/IVA%20guideline_Quick%20reference%20guide_Ensenauer_201408.pdf
58. William Nyhan, Georg Hoffmann, Bruce Barshop, Aida Al-Aqeel *Atlas of Inherited Metabolic Diseases* 3E, 2011

59. Jerry Vockley, Regina Ensenuer Isovaleric Acidemia: New Aspects of Genetic and Phenotypic Heterogeneity *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006 May 15; 142C(2): 95–103. doi: 10.1002/ajmg.c.30089
60. Jean-Marie, Saudubray, Georges, Van den Berghe, Walter, John H. *Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment*, 5th edn , Berlin-Heidelberg: Springer, 2012, hardcover, 656 pp., ISBN 978-3-642-15719-6.
61. Kimberly A. Chapman Practical management of organic acidemias *Translational Science of Rare Diseases* 4 (2019) 121–131 DOI 10.3233/TRD-190039
62. <https://www.e-imd.org/diseases/organic-acidurias-oads/isovaleric-acidemia-iva>
63. Feinstein JA, O'Brien K. Acute metabolic decompensation in an adult patient with isovaleric acidemia. *South Med J.* 2003 May;96(5):500-3. doi: 10.1097/01.SMJ.0000051141.03668.1D. PMID: 12911192.
64. Habets DD, Schaper NC, Rogozinski H, et al. Biochemical Monitoring and Management During Pregnancy in Patients with Isovaleric Acidaemia is Helpful to Prevent Metabolic Decompensation. *JIMD Rep.* 2012;3:83-89. doi:10.1007/8904_2011_66
65. Kölker, S., Valayannopoulos, V., Burlina, A.B., et al The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. *J Inherit Metab Dis*, 2015, 38: 1059-1074. <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9840-x>
66. Beck, Natalie and Applegate, Carolyn. 'Elements of Genetic Counseling for Inborn Errors of Metabolism'. 1 Jan. 2019 : 197 – 208.
67. Kölker, S., Valayannopoulos, V., Burlina, A. B., Sykut-Cegielska, J., Wijburg, F. A., Teles, E. L., ... Karall, D. (2015). The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 38(6), 1059–1074. doi:10.1007/s10545-015-9840-x
68. Sezer T., Balci O. Infantile spasms during acute metabolic decompensation in an infant with isovaleric acidemia // *Journal of Clinical Neurology.* – 2016. – T. 12. – №. 3. – С. 376-377
69. European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD) Contract no: 20101201 Deliverable 9: Consensus Care Protocols and Information Brochures June 2014
https://webgate.ec.europa.eu/chafea_pdb/assets/files/pdb/20101201/20101201d09-00_lft_gb_ps.pdf

70. Savy N, Brossier D, Brunel-Guitton C, Ducharme-Crevier L, Du Pont-Thibodeau G, Jovet P. Acute pediatric hyperammonemia: current diagnosis and management strategies. *Hepat Med.* 2018 Sep 12;10:105-115. doi: 10.2147/HMER.S140711

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

1. **Байдакова Г. В.** - к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории наследственных болезней обмена ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова", член Российского общества медицинских генетиков.
2. **Баранов А.А.** – акад. РАН, профессор, д.м.н.; почетный президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист педиатр Минздрава России.
3. **Боровик Т.Э.** – профессор, д.м.н., заведующая лабораторией питания здорового и больного ребенка ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).
4. **Бушуева Т.В.** – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).
5. **Вашакмадзе Н.Д.** – д.м.н., руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.
6. **Вишнёва Е.А.** – д.м.н., заместитель руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Минобрнауки по научной работе, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России.
7. **Глоба О.В.** - к.м.н., врач-невролог-эпилептолог, врач-педиатр, ведущий научный сотрудник отделения психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «Научный

медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).

8. **Гребенкин Д.И.** – врач-генетик отделения медицинской генетики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)

9. **Журкова Н.В.** – к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, член Союза педиатров России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).

10. **Зарубина В.В.** – врач-генетик медико-генетического отделения Морозовской ДГКБ ДЗМ.

11. **Захарова Е. Ю.** -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).

12. **Звонкова Н.Г.** - к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка ФГАУ «Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).

13. **Карасева М.С.** – врач-педиатр, научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН.

14. **Кретов В.В.** – врач- реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России.

15. **Кузенкова Л.М.** - д.м.н., заведующая отделением психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков.

16. **Куцев С. И.** - чл.-корр РАН, д.м.н., директор ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова", Президент Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).

17. **Михайлова С. В.** - д.м.н., заведующая отделением ФГАОУ «Российская Детская Клиническая Больница» РНИМУ им Н.И. Пирогова.

18. **Назаренко Л.П.** - 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).

19. **Намазова-Баранова Л.С.** - акад. РАН, профессор, д.м.н., президент Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны

- здоровья детей ЦКБ РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России.
20. **Николаева Е.А.** - 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.
21. **Пушков А.А.** - 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.
22. **Репина С.А.** - к.м.н., врач-генетик ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова", член Российского общества медицинских генетиков, член Ассоциации медицинских генетиков.
23. **Савостьянов К.В.** - д.б.н., начальник центра фундаментальных исследований в педиатрии ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков.
24. **Селимзянова Л. Р.** - к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 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.
25. **Смирнова О.Я.** – врач-генетик, старший научный сотрудник отдела стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН.
26. **Строкова Т.В.** - д.м.н., профессор РАН, заведующая отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии Клиники ФГБУН "ФИЦ питания и биотехнологии"
27. **Тепяев Р.Ф.** – д.м.н. заведующий реанимацией и интенсивной терапии ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России.

28. **Фисенко А.П.** – д.м.н., профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, директор ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России.

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врачи-педиатры;
- врачи-неонатологи;
- врачи-терапевты;
- врачи общей практики (семейные врачи);
- врачи -генетики ;
- врачи-диетологи;
- врачи-неврологи;
- врачи-анестезиологи-реаниматологи;
- врачи-офтальмологи;
- врачи-гастроэнтерологи;
- врачи-кардиологи;
- врачи-детские кардиологи;
- медицинские психологи,
- логопеды-дефектологи,
- студенты медицинских ВУЗов, ординаторы, аспиранты.

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

Приложение А3.1 Документы и ресурсы, использованные при подготовке клинических рекомендаций

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 15 ноября 2012 г. N 917н
4. Государственный реестр лекарственных средств: <https://grls.rosminzdrav.ru>
5. Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012г. № 1183н «Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников».
6. 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.
7. 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».
8. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 № 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".
9. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 14 января 2019 г. № 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения»
10. Приказ Минздрава России 203н от 10 мая 2017г «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»

11. Распоряжение Правительства РФ от 7 декабря 2020 г. № 3242-р Об утверждении перечня специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2021 г.
12. Приказ от 14 июня 2016 года № 500 «Об организации проведения селективного скрининга»

Приложение А3.2 Схема метаболических процессов при изовалериановой ацидемии

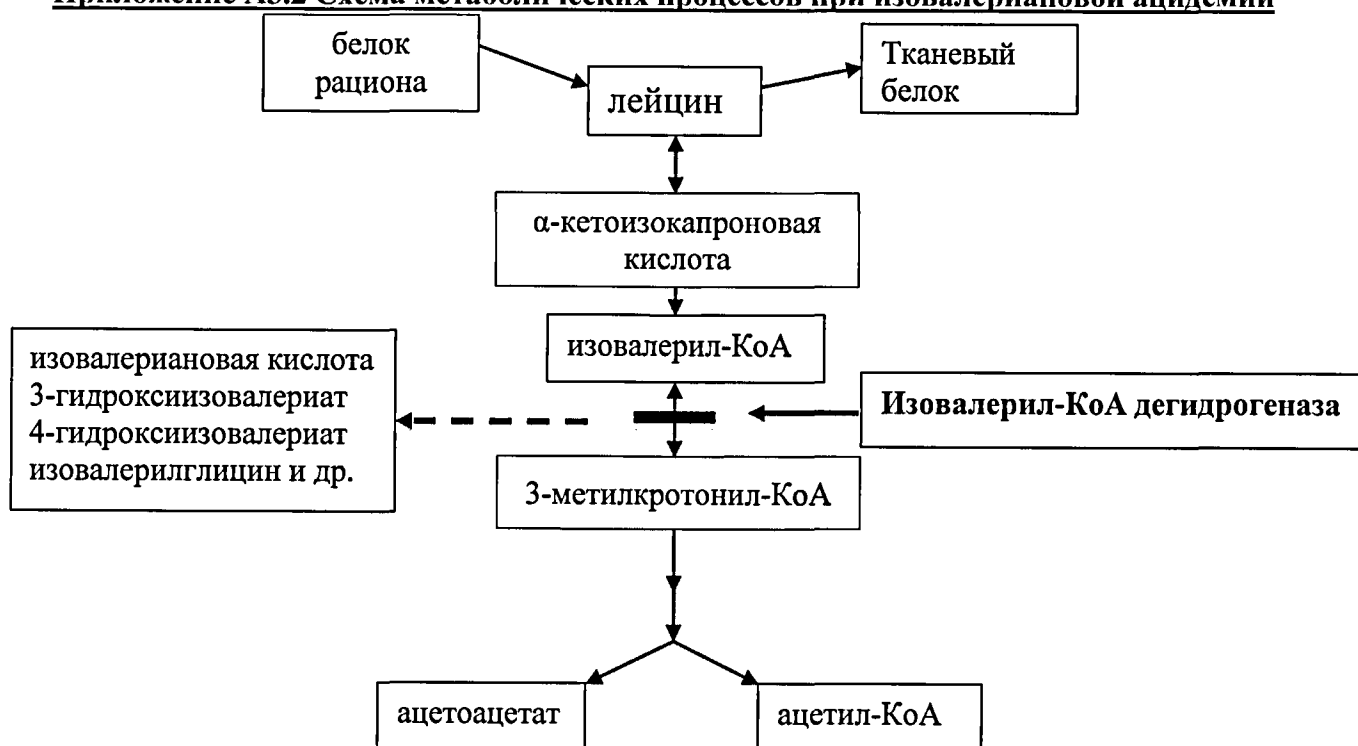


Рис.1 Схема метаболического процесса при изовалериановой ацидемии. Метаболический блок выделен черным цветом.

Приложение А3.3 Показания к проведению селективного скрининга на наследственные болезни обмена методом тандемной масс-спектрометрии

Для проведения селективного скрининга на наследственные болезни обмена направляются дети в возрасте до 18 лет при выявлении одного из основных критериев (симптомов) либо двух и более дополнительных критериев (симптомов) [14]:

Основные критерии (симптомы):

1. Внезапное ухудшение клинического состояния ребенка после периода нормального развития (сутки, недели, месяц):

- Острая метаболическая энцефалопатия,
 - Летаргия (кома),
 - Судороги, резистентные к антиэпилептической терапии.
2. Гепатомегалия (гепатоспленомегалия)
 3. Метаболический ацидоз
 4. Множественные переломы
 5. Детская смертность в семье от заболеваний со сходными симптомами.

Дополнительные критерии (симптомы):

1. Кардиомиопатия
2. Гипогликемия
3. Тромбоцитопения
4. Повышение уровня печеночных ферментов (АлТ, АсТ) более чем в 1,5 раза от нормы
5. Повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) более чем в 2 раза от нормы
6. Снижение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) ниже возрастной нормы
7. Метаболический алкалоз
8. Повышение кетоновых тел в крови и/или в моче
9. Аномальный запах мочи, тела, ушной серы, любой необычный запах
10. Нарушение роста волос, алопеция
11. Резистентные к терапии судороги
12. Костно-суставные аномалии (тугоподвижность суставов, деформация грудной клетки, рахитоподобные изменения)
13. Грыжи (пупочная, пахово-мошоночная)
14. Частые срыгивания, рвота
15. Дистонии, гиперкинезы.

Приложение А3.4 Нормы физиологической потребности в основных пищевых веществах и энергии для здоровых детей

Таблица 1. Среднесуточные нормы потребностей в основных пищевых веществах и энергии для детей первого года жизни (на кг массы тела) [9]

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 2. 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 изовалериановой ацидезией 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 3. Минимальный безопасный уровень белка согласно FAO/WHO/UNU 2007 в зависимости от возраста

Возраст	г/кг/сут
Младенцы (мес.)	
1	1,77
2	1,5
3	1,36
4	1,24
Дети (г.)	
0,5	1,31
1	1,14
1,5	1,03
2	0,97
3	0,90
4-6	0,86-0,89
7-10	0,91-0,92
Подростки (г.)	
11-16	0,88-0,92
Взрослые (г.)	

Старше 16	0,84-0,87
-----------	-----------

Таблица 4. Среднесуточные нормы физиологических потребностей в энергии для детей согласно FAO/WHO/UNU 2001 (WHO Technical Report Series 17-24окт 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 А3.5 Потребность в лейцине и глицине у пациентов с изовалериановой ацидемой в зависимости от возраста

Таблица 1. Минимальная потребность в лейцине, глицине и карнитине у пациентов с изовалериановой ацидемой в зависимости от возраста* [9]

Возраст пациентов	Суточная потребность		
	Лейцин	Глицин	Карнитин

Дети грудного возраста	мг/кг массы тела		
0 – 3 мес	80-150	150	150
3 – 6 мес	70-140		
6 – 9 мес	60-130		
9 – 12 мес	50-120		
Дети старше 1 года	мг/сут		
1 –4 года	500-900	1400	1250
4 –7 лет	600-900		
7 –11 лет	700-900		
Подростки и взрослые	мг/сут		
Девушки 11- 15 лет	700-900	-	-
Девушки 15- 18 лет	620-820	-	-
Девушки старше 18 лет	620-820		
Юноши 11- 15 лет	1100-1500	-	-
Юноши 15- 18лет	1100-1500	-	-
Юноши старше 18 лет	1000-1400		

*Диетотерапия при наследственных болезнях аминокислотного обмена
.Методическое письмо. Москва 2013г.97 с.

Таблица 2. Коэффициент конверсии лейцина

Группа продуктов	коэффициент	Замена лейцина белком 1г. белка =70мг лейцина
Фрукты	35	
Овощи	53	
Картофельные продукты	66	
Молочные продукты	104	
Хлеб	81	
Зерновые продукты	79	
Мясные продукты	90	

Расчет суточного количества белка для детей первого года жизни проводится исходя из норм потребления белка для здоровых детей. Пациентам старше 1 года следует ориентироваться на безопасный уровень потребления белка и толерантность пациента к пищевому белку (см. приложение А3.4)

Приложение А3.6 Специализированные продукты на основе аминокислот без лейцина¹

Наименование продукта	Белок (экв.) г	Жир, г	Углеводы, г	Энергетическая ценность, ккал	Возраст применения
-----------------------	----------------	--------	-------------	-------------------------------	--------------------

«Нутриген 14 - leu»****	14	23	50,4	470	от 0 до 1 года
«Нутриген 20 leu»****	20	18	50,2	443	старше 1 года
«Нутриген 40 leu»****	40	13	31,1	401	старше 1 года
«Нутриген 70 leu»****	70	0	4,0	296	старше 1 года

¹-продукты зарегистрированы на территории государств Таможенного Союза.

Приложение А3.7 Примерный суточный набор продуктов для пациентов с изовалериановой ацидемией

Таблица 1. Примерный суточный набор продуктов, его химический состав и энергетическая ценность для детей дошкольного возраста с изовалериановой ацидемией

Продукты	Количество, г (мл)	Химический состав, г			Энергоценность, 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 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 питания		9,5	70	258	1700

Низкобелковый рацион питания взрослых пациентов состоит из круп, специальных низкобелковых продуктов, фруктов и овощей, широкого ассортимента растительных масел, сладостей.

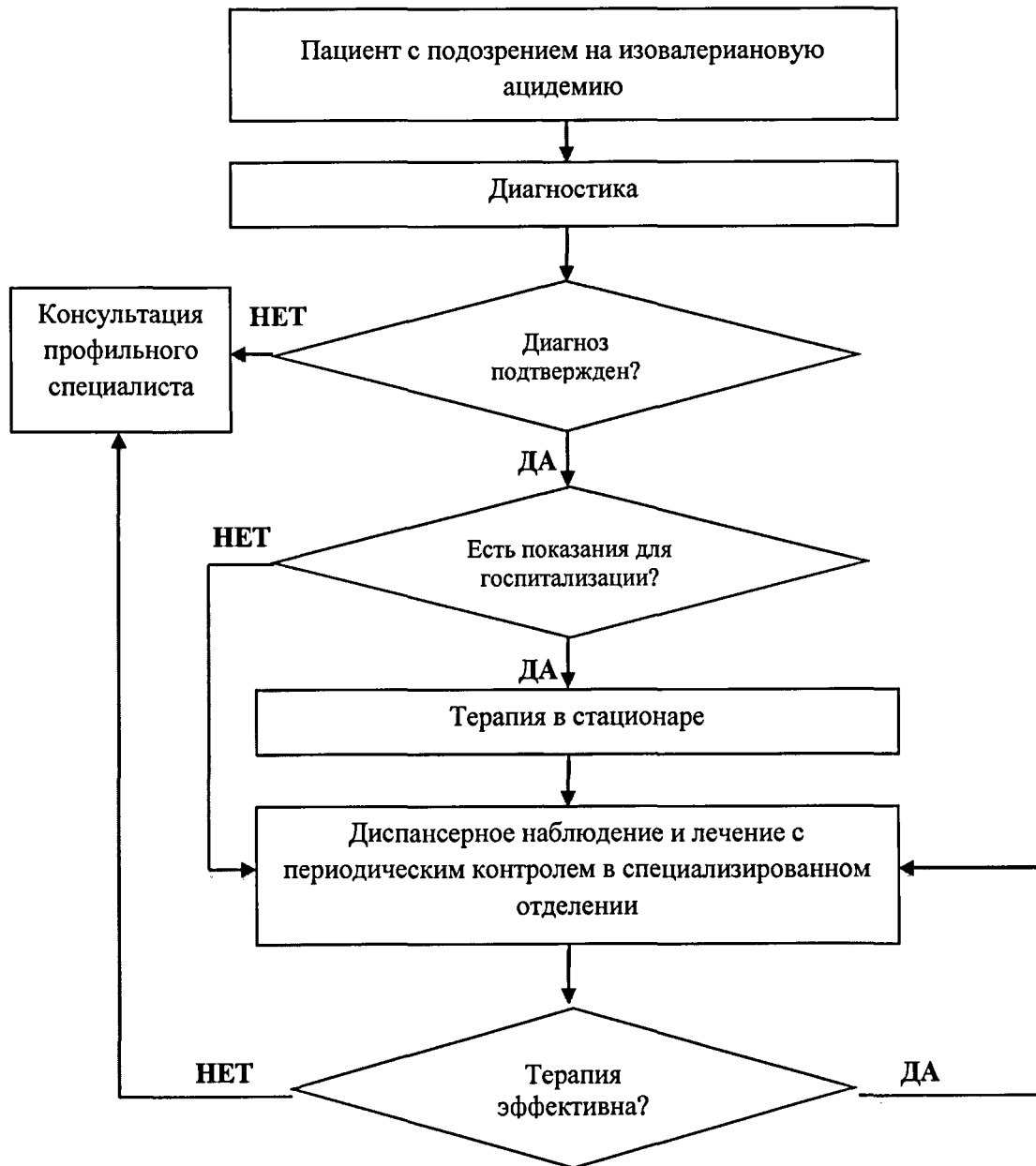
При этом разрешается свободно (без специальных расчетов) использовать свежие, замороженные или консервированные фрукты и овощи с содержанием белка менее 1 г на 100. При включении в питание фруктов или овощей с содержанием белка более 1 г / 100 г количество белка в них должно учитываться.

Приложение А3.8. Расшифровка примечаний

...** – препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи», Распоряжение Правительства РФ от 23 ноября 2020 г. № 3073-р

- применение off-label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и пациента в возрасте старше 15 лет;

**** - специализированный продукт лечебного питания, включенный в перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов (Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2021 год, утвержденный распоряжением Правительства Российской Федерации от 7 декабря 2020 г. № 3242-р).

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Приложение В. Информация для пациента

Что такое изовалериановая ацидемия (ацидурия)?

Изовалериановая ацидемия (ацидурия) – наследственное нарушение обмена аминокислот. Вызвана дефицитом митохондриального фермента изовалерил-КоА-дегидрогеназы (IVD), что приводит к накоплению производных изовалерил-КоА.

Как проявляется изовалериановая ацидурия?

Изовалериановая ацидурия 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. Характерен, особенно в периоды метаболической декомпенсации, особый запах от тела и ушной серы, напоминающий запах сыра или пота.

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 неблагоприятными факторами, как нарушение диеты, пренебрежение назначениями врача, вирусные и бактериальные инфекции, стрессовые ситуации, травмы и, хирургические вмешательства, эмоциональные и физические нагрузки.

Предвестниками криза является снижение эмоционального тонуса, вялость, сонливость, далее ребенок отказывается от еды, может быть рвота, возможен подъем температуры, особенно при дебюте инфекционного заболевания, возможны судороги.

Неотложное лечение очень важно, так как существует высокий риск неврологических осложнений.

Как наследуется изовалериановая ацидурия?

Изовалериановая ацидурия наследуется 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 ребенка с ИВА в семье, где уже есть дети с этим заболеванием, составляет 25% на каждую беременность.

Братья и сестры ребенка с ИВА, могут также иметь это заболевание, 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. Это значит, что и у них есть риск рождения ребенка с данным заболеванием.

Все семьи с 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 гене *IVD*, 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 изовалериановой ацидурии?

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 изовалериановой ацидурии наблюдается повышение в крови концентрации изовалерилкарнитина (C5), часто повышены соотношение C5/C2 и иногда уровень глицина. В моче выявляют повышение концентрации изовалериановой кислоты, 3-гидроксиизовалериановой кислоты и изовалерилглицина. Пациентам с выявленными биохимическими изменениями, характерными для изовалериановой ацидурии, для подтверждения диагноза проводят молекулярно-генетическое исследование с целью выявления мутации в гене *IVD*. Обычно для этого применяют исследование с помощью таргетных генетических панелей.

Как лечат пациентов с изовалериановой ацидурией?

Основными методами лечения изовалериановой ацидурии 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. При изовалериановой ацидурии пациенты должны придерживаться диеты, состоящей из продуктов с низким содержанием лейцина. Врач составит план питания, содержащий необходимое количество белка, питательных веществ и энергии. Этому плану питания следует придерживаться на протяжении всей жизни. Врач-генетик и врач-диетолог помогут рассчитать диету, правильно вводить прикорм и научат основным правилам диетотерапии.

Также при изовалериановой ацидурии назначают глицин и левокарнитин. Глицин - это аминокислота, которая помогает организму избавляться от изовалериановой кислоты. Это может помочь предотвратить метаболические кризисы.

Левокарнитин - это безопасное и натуральное вещество, которое помогает клеткам вырабатывать энергию. Это также помогает организму избавиться от изовалериановой кислоты и других вредных веществ.

Не принимайте какие-либо лекарства или добавки, не посоветовавшись с вашим врачом. 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 $>37^{\circ}\text{C}$, 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 один раз. 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 дробными порциями (таблица 1). Точный рецепт/концентрация полимера глюкозы, рекомендованная 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 прекратить прием белка (на 24, максимум на 48 часов)!, увеличить дозу перорального (через рот) #левокарнитина до 200 мг/кг/сутки и в 2 раза дозу глицина.

Таблица 1. Объем мальтодекстрина при развитии метаболического криза
https://webgate.ec.europa.eu/chafea_pdb/assets/files/pdb/20101201/20101201d09-00_lft_gb_ps.pdf

Возраст (лет)	% мальтодекстрина	ккал/100мл	Объем (мл) в день через рот
До 0,5	10	40	Минимально 150 мл/кг
0,5-1	12	48	120 мл/кг
1-2	15	60	100 мл/кг
2-6	20	80	1200-1500 мл в сутки
6-10	20	80	1500-2000 мл в сутки
Старше 10	25	100	2000-2500 мл в сутки

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 с изовалериановой ацидурией?

Необходим мультидисциплинарный подход к наблюдению и лечению пациентов с изовалериановой ацидурией специалистами разных профилей с целью обеспечения комплексной терапии и своевременной её коррекции при необходимости. Для пациентов с изовалериановой ацидурией необходимы регулярные обследования. В таблице 2 приведен

примерный перечень и регулярность исследований, но в каждом случае вы должны согласовывать план обследования со своим лечащим врачом.

Таблица 2. Регулярность обследований при изовалериановой ацидурии

<i>Исследование</i>	<i>интервал</i>
<i>Коррекция диетотерапии (проводят врачи-генетики или врачи-диетологи)</i>	<i>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</i>
<i>Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости</i>	<i>В среднем, 1 раз в год</i>
<i>Проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ)</i>	<i>В среднем, 1 раз в год</i>
<i>проведение биохимического анализа крови общетерапевтического</i>	<i>каждые 6 месяцев пациентам до 6 лет, каждые 6-12 месяцев пациентам старше 6 лет. Но в период инфекционных заболеваний, при угрозе метаболического криза – не реже 1 раза в 7-10 дней.</i>
<i>Общий (клинический) анализ крови</i>	<i>не реже 1 раза в год</i>
<i>Исследование уровня свободного карнитина и ацилкарнитинов в крови, Комплексное определение содержания органических кислот в моче, Комплексное определение содержания органических кислот в моче методом тандемной масс-спектрометрии, Комплекс исследований для диагностики органических ацидурий, Исследование аминокислот и метаболитов в моче</i>	<i>каждые 6 месяцев пациентам до 6 лет, каждые 6-12 месяцев пациентам старше 6 лет. Но в период инфекционных заболеваний, при угрозе метаболического криза – не реже 1 раза в 7-10 дней частота исследований в динамике зависит от возраста: чаще у детей до 1 года (ежемесячно) и детей раннего и дошкольного возраста.</i>
<i>Кардиологическое обследование (ЭКГ, ЭХО-КГ)</i>	<i>В момент диагностики заболевания, Далее, в среднем, 1 раз в год</i>

Как пациенты получают лечение в Российской Федерации?

Изовалериановая ацидурия 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 изовалериановой ацидурией, 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 В2. Пример «экстренной памятки»

Экстренная памятка

Внимание! Пациент угрожаем по развитию острого метаболического криза, связанного с наследственным заболеванием.

1. Признаки декомпенсации:

- угнетение сознания;
- вялость, слабость, сонливость;
- появление или усиление судорог;
- беспокойное поведение, плаксивость;
- нарушения вскармливания, частые срыгивания, рвота;
- повышенное потоотделение
- изменение мышечного тонуса.
- особый запах «сыра», «потных ног» от тела

2. Показания к госпитализации:

- признаки декомпенсации;
- многократная рвота, диарея;
- инфекции с высокой лихорадкой;
- обезвоживание.

3. План действия:

При подозрении на метаболический криз:

- 3.1. Суточная калорийность рациона увеличивается на 25-50%.
- 3.2. Увеличение белка на 120% от обычной нормы за счет использования специализированных смесей на основе аминокислот не содержащих лейцин.
- 3.3. Ограничить поступление лейцина на 50% или убрать полностью в зависимости от степени проявления симптомов на 24-48ч.
- 3.4. обеспечить частые кормления небольшими порциями в течение 24часов.
- 3.5. При нахождении пациента дома, увеличить потребление углеводов для восполнения калорийности за счет раствора декстрозы** или мальтодекстрина (при их отсутствии – сладкий компот, кисель)

Таблица 1. Соответствие между возрастом ребенка и дозой декстрозы для энтерального применения при подозрении на метаболический криз [24]

возраст	Р-р декстрозы (%)	Доза мл/кг/ч	Доза мл/кг/сут	Энергия ккал/кг/сут
0-6мес.	15	7,7	183	110
6-12мес.	15	7,0	168	100
1-3г.	20	4,5	110	90
3-6л.	25	3,3	80	80
6-12л.	25	2,6	65	65
Или 6-12л.	30	2,25	54	65
12-15лет	30	1,8	42	50
>15лет	30	1,6	38	45

* Общий объем разделяется на 12 приемов и вводится каждые 2 часа.

3.6. При невозможности осуществлять, поддерживать пероральное кормление, установить назогастральный зонд.

3.7. При госпитализации в стационар, начать непрерывную инфузию р-ром 10% декстрозы** из расчета: новорожденные и дети до 3-х лет 10-12мг/кг/мин, от 3 до 10 лет 8-10 мг/кг/мин, старше 10 лет 5-8 мг/кг/мин

3.8 Контроль анализов:

- КЩС, электролиты, аммоний
- общий анализ крови
- определение кетоновых тел в моче
- биохимический анализ крови (КФК, АЛТ, АСТ, глюкоза, билирубин общ, прямой, мочевины, креатинин, ГГТ, ЩФ, общий белок, альбумин, СРБ, калий, натрий, кальций, хлор)
- спектр аминокислот и ацилкарнитинов

4. Ведение пациента после неотложной ситуации:

Продолжить введение декстрозы до стабилизации состояния, под контролем глюкозы крови, КЩС, уровня лейцина, валина, изолейцина в крови

При купировании симптомов метаболической декомпенсации, снижении значений лейцина, ведение продуктов содержащих натуральный белок из расчета ¼ необходимого суточного объема в первый день, ½ - на 2-3-й день, ¾ - на 3-4-й день, далее в полном объеме

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Не применяются
