

Информация для пациента

Метилмалоновая ацидемия

Метилмалоновая ацидурия (ацидемия) — группа наследственных нарушений обмена метилмалоновой кислоты или кобаламина (витамина B12). Известно 7 форм ММА, все они связаны с нарушениями работы ферментов, которые необходимы для правильного метаболизма аминокислот: метионина, треонина, валина, изолейцина.

Как часто встречается метилмалоновая ацидемия?

ММА – редкое заболевание. Частота ранней, тяжелой формы ММА составляет в среднем 1:50 000 живых новорожденных.

Как проявляется метилмалоновая ацидурия?

ММА 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.

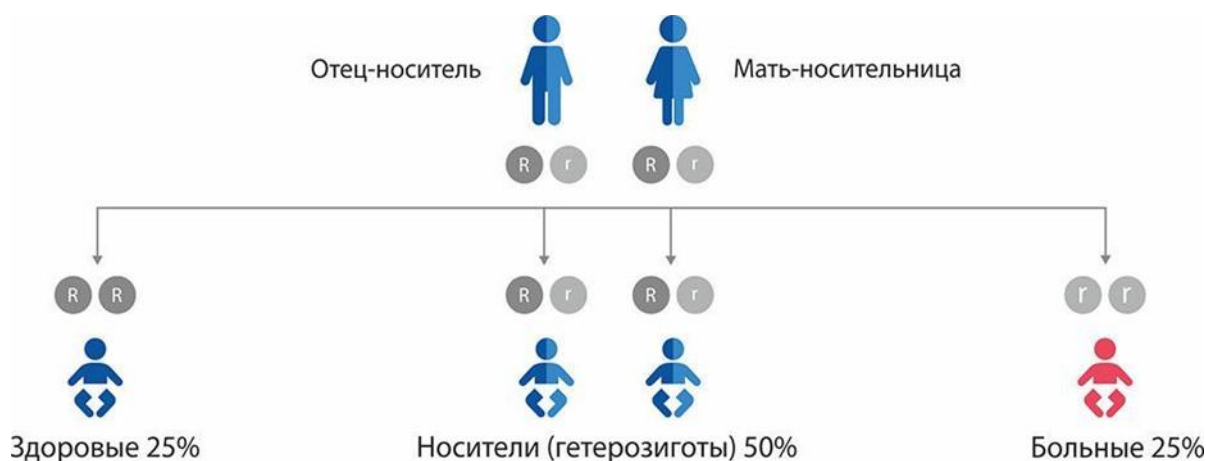
Наиболее опасными для жизни состояниями, ведущими при отсутствии лечения, к необратимым последствиям вплоть до летального исхода, являются «метаболические кризы». В эти периоды повышается концентрация органических кислот в крови, аммония, изменяется кислотно-щелочное состояние крови, нарушается энергетический обмен.

Кризисы обычно провоцируются такими факторами, как вирусные и бактериальные инфекции, стрессовые ситуации, травмы и, хирургические вмешательства, эмоциональные и физические нагрузки, прием некоторых лекарственных препаратов.

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

Как наследуется метилмалоновая ацидурия?

Все формы ММА наследуются 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 больного ребенка в семье, где уже есть больные дети, составляет 25% на каждую беременность. Патогенные изменения в одном из 7 разных генов могут приводить к этому заболеванию. Крайне важно установить генетическую форму болезни, поскольку от этого зависит и тактика терапии, и прогноз.



Все семьи с ММА 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.

Как устанавливается диагноз метилмалоновой ацидурии?

В рамках неонатального скрининга методом tandemной 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 ММА наблюдается повышение пропионилкарнитина (C3), низкое содержание свободного карнитина (C0), повышение соотношения C3/C0 и C3/C2 в крови, в моче повышена концентрация метилмалоновой кислоты, 3-гидроксипропионовой, метиллимонной. При некоторых формах ММА также наблюдается повышение уровня гомоцистеина в крови. Пациентам с выявленными биохимическими изменениями, характерными для ММА, для подтверждения диагноза проводят молекулярно-генетическое исследование с целью выявления патогенных изменений в генах, ответственных за ММА. Обычно для этого применяют исследование с помощью таргетных генетических панелей.

Как лечат пациентов с метилмалоновой ацидурией?

Основными методами лечения ММА 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. Врач-генетик и врач-диетолог помогут рассчитать диету, правильно вводить прикорм и научат основным правилам диетотерапии. 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 глюкозы один раз (таблица 1). 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, рекомендованный 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 увеличить дозу перорального (через рот) #левокарнитина до 200 мг/кг/сутки [46].

Объем жидкости при развитии метаболического криза.

Возраст (лет)	% декстрозы**	Объем жидкости (мл) в день через рот
0-1	10	120-150 мл/кг
1-2	15	120 мл/кг
2-9	20	При весе до 10 кг — 100 мл/кг, 11-20 кг — на первые десять килограмм 100 мл/кг, на следующие десять килограмм 50 мл/кг, при весе более 20 кг — на первые десять килограмм 100 мл/кг, на следующие десять килограмм 50 мл/кг, после 30 кг — 25 мл/кг
Старше 10	25	При весе до 10 кг — 100 мл/кг, 11-20 кг — на первые десять килограмм 100 мл/кг, на следующие десять килограмм 50 мл/кг, при весе более 20 кг — на первые десять килограмм 100 мл/кг, на следующие десять килограмм 50 мл/кг, после 30 кг — 25 мл/кг

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?

Необходим мультидисциплинарный подход к наблюдению и лечению пациентов с ММА специалистами разных профилей с целью обеспечения комплексной терапии и своевременной её коррекции при необходимости. Для пациентов с ММА необходимы регулярные обследования. В таблице приведен примерный перечень и регулярность исследований, но в каждом случае вы должны согласовывать план обследования со своим лечащим врачом.

Как пациенты получают лечение в Российской Федерации?

ММА относится к числу редких наследственных болезней обмена веществ и входит в перечень редких (орфанных) заболеваний. 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.

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 ММА, 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 А3.8).

Приложение А3.8. Памятка пациента с метаболическим заболеванием.

ПАСПОРТ ПАЦИЕНТА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ

ФИО _____

Дата рождения _____

Диагноз: _____ (МКБ-10)

Полис ОМС: _____

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОТДЕЛЕНИЯ/ЛЕЧАЩЕГО ВРАЧА: _____

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ МЗ РФ

<https://cr.minzdrav.gov.ru>

СКОРАЯ И НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ

У пациента высокий риск развития метаболического криза

Требуется экстренная госпитализация при наличии симптомов метаболического криза

СИМПТОМЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО КРИЗА: длительный отказ от еды, тошнота, рвота, угнетение сознания, судороги.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- Введение белковых растворов (Аминокислоты для парентерального введения)
- Длительное голодание
- **ИСКЛЮЧИТЬ ПРОДУКТЫ** мясные, рыбные, молочные, бобовые, соевые и орехи.
- Медикаментозная терапия: препараты Вальпроевой кислоты

НЕЖЕЛАТЕЛЬНО:

Высокие дозы глюкокортикоидов

НЕОТЛОЖНАЯ ДИАГНОСТИКА:

определение электролитов крови, глюкозы, мочевины, креатинина, амилазы, КЩС (бикарбонаты, лактат, буферные основания), аммоний.

НЕОТЛОЖНАЯ ТЕРАПИЯ:

- Экстренное внутривенное введение декстрозы^{**}: *новорожденные и дети до 1 года 8-10 мг/кг/мин, от 1 до 3 лет 7-8 мг/кг/мин, от 4 до 6 лет 6-7 мг/кг/мин, от 7 до 12 лет 5-6 мг/кг/мин, старше 12 лет 4-5 мг/кг/мин, взрослые — 3-4 мг/кг/мин.* При снижении глюкозы ниже 2,5 ммоль/л — струйное введение 10%-25% декстрозы из расчета 2-3 мл/кг, далее капельное введение 10% декстрозы со скоростью 7-9 мг/кг/мин до нормализации уровня глюкозы в крови. При необходимости добавление препарата группы «инсулины короткого действия и их аналоги для инъекционного введения (например, #инсулин аспарт^{**}, #инсулина растворимого растворимый [человеческого человеческого генно-инженерный] ^{**}) в дозе 0,01- 0,05-0,1 МЕ/кг/ч.
- #Левокарнитин 100-200 мг/кг в сутки до нормализации состояния. В период криза и острой гипераммониемии доза может быть увеличена до 300 мг/кг/сутки (12г максимум).
- Диета. В течение 24-48 часов (не более) перевести на питание исключительно смесью аминокислот без изолейцина, метионина, треонина и валина с сохранением суточной калорийности питания.
- оперативное вмешательство/анестезия - инфузионная терапия в случаях, требующих удлинение периода голодания, растворы декстрозы^{**} (из расчета 8-10 мг/кг/мин для детей первого года жизни, 6-7 мг/кг/мин — для детей от года до 10 лет, 5-6 мг/кг/мин — для детей старше 10 лет) и растворы, влияющие на водно-электролитный баланс (калия хлорид+натрия ацетат+натрия хлорид^{**}).

Региональный медико-генетический центр ГАУЗ ЧОДКБ

Адрес: г. Челябинск, ул. Блюхера 42а, 1 корпус

Телефон: +7 (351) 232 79 94

Электронная почта: mgk@odkb74.ru