

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
_____ № _____

**СТАНДАРТ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ
ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ
МЕТИЛМАЛОНОВОЇ ТА ПРОПІОНОВОЇ
АЦИДЕМІЙ**

2023

Загальна частина

**Діагноз: Метилмалонова ацидемія
Пропіонова ацидемія**

Коди стану або захворювання. НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»:

E71 Порушення обміну амінокислот з розгалуженим ланцюгом та порушення обміну жирних кислот

E71.1 Інші порушення обміну амінокислот з розгалуженим ланцюгом

Розробники:

Горовенко Наталія Григорівна	завідувач кафедри лабораторної та медичної генетики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Президент Всеукраїнської асоціації спеціалістів з медичної та лабораторної генетики, заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Зборовська Ольга Олександрівна	асистент кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І Пирогова;
Біляєв Андрій Вікторович	завідувач кафедри хірургії, анестезіології, ортопедії та травматології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Бухановська Тетяна Миколаївна	доцент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Волоха Алла Петрівна	завідувач кафедри дитячої імунології та інфекційних захворювань Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Знаменська Тетяна Костянтинівна	заступник директора з перинатальної медицини державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Кулеша Тетяна Григорівна	голова ради Громадської спілки «Орфанні захворювання України» (за згодою);
Ладонько Оксана Валеріївна	асистент кафедри дитячої хірургії, анестезіології, ортопедії та травматології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Назар Оксана Василівна	завідувач кафедри дитячої неврології та медико-соціальної реабілітації Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;

Ольхович Наталія Вікторівна	завідувач лабораторією медичної генетики Спеціалізованого медико-генетичного центру Національної кафедри сімейної медицини Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» Міністерства охорони здоров'я України;
Острополець Наталія Андріївна	головний спеціаліст відділу розвитку медичних послуг Департаменту медичних послуг Міністерства охорони здоров'я України;
Пацьора Марина Ігорівна	лікар-педіатр, дієтолог Центру орфанних захворювань та генної терапії Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» Міністерства охорони здоров'я України;
Самоненко Наталія В'ячеславівна	завідувачка Центру орфанних захворювань та генної терапії Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» Міністерства охорони здоров'я України;

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу;
Шилкіна Олена Олександрівна	заступник начальника відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Рецензенти

Охотнікова Олена Миколаївна	завідувачка кафедри педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор;
Марушко Юрій Володимирович	завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор

Дата оновлення стандарту медичної допомоги – 2029 рік

Список скорочень

ЕКГ	електрокардіографія
ЗОЗ	заклад охорони здоров'я
КМП	клінічний маршрут пацієнта
ММА	ізольована метилмалонова ацидемія
НС	неонатальний скринінг
ПА	пропіонова ацидемія
СМД	стандарт медичної допомоги
СЗ	Пропіонілкарнітин
QTc	скоригований інтервал QT

Розділ I. Неонатальний скринінг на метилмалонову (ММА) та пропіонову ацидемії (ПА)

1. Положення стандарту медичної допомоги

Скринінг новонароджених підвищує ймовірність ранньої діагностики пацієнтів з ММА та ПА, особливо у випадках захворювання з пізнім початком.

Пропіонілкарнітин (далі - С3) є біомаркером захворювання, але може відображати змінні підвищення в контексті скринінгу новонароджених на ММА та ПА. Чутливість і специфічність для діагностики ММА та ПА в сухих плямах крові, отриманих протягом перших днів життя, можна оптимізувати шляхом вимірювання відношення С3/С2, 2-метилцитрату, 3-гідроксипропіонату, С3/С0 та С16:1ОН/С2 і С17, у рамках початкового скринінгу або під час тестування другого рівня.

Неонатальний скринінг на ММА та ПА має проводитися усім новонародженим. В Україні неонатальний скринінг здійснюється відповідно до Порядку проведення розширеного неонатального скринінгу, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України № 2142 від 01 жовтня 2021 року.

2. Обґрунтування

Раннє виявлення ММА та ПА за допомогою НС та його вчасне лікування оптимізує метаболічну стабільність, формування когнітивних функцій і фізичний розвиток дитини.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) Первинний етап НС проводиться новонародженим, які досягли гестаційного віку 32 тижні у терміні 48-72 години життя шляхом дослідження С3 у сухій плямі крові.

2) У передчасно народжених дітей з гестаційним віком 22-32 тижні, та/або з низькою масою тіла, та/або хворі в неонатальному періоді, НС проводиться у два етапи:

первинне дослідження проводити у постконцепційному (гестаційний вік+календарний) віці 31-32 тижні за умови стабільного стану пацієнта;

вторинне – у постконцепційному віці 36 тижнів або при підготовці дитини до виписки із стаціонару (за 2-3 дні до запланованої виписки).

У дітей з гестаційним віком 33-36 тижні: взяття зразків крові проводять на 48-72 годинах життя, якщо дитина в стабільному стані; у дитини в нестабільному стані (шок, крововтрата тощо) - одразу після стабілізації стану.

При отриманні дитиною парентерального харчування (внутрішньовенних розчинів амінокислот та ліпідів), компонентів крові – забір не раніше, ніж через 3 доби після відміни цих розчинів та після трансфузії.

Вторинне взяття зразків крові проводиться за 2-3 дні до запланованої виписки дитини зі стаціонару.

3) У доношених новонароджених в нестабільному стані (шок, крововтрата, анемія, асфіксія з лікувальною гіпотермією тощо):

первинне взяття зразків крові при НС проводиться після стабілізації стану дитини; при отриманні дитиною парентерального харчування

(внутрішньовенних розчинів амінокислот та ліпідів), компонентів крові забір проводиться не раніше, ніж через 3 доби після відміни цих розчинів та після трансфузії;

вторинне взяття зразків крові проводиться при підготовці дитини до її виписки із стаціонару.

4) У разі забору зразка крові за особливих умов (у недоношених новонароджених, доношених новонароджених в нестабільному стані, при отриманні дитиною парентерального харчування), результати дослідження мають бути отримані не пізніше 10 днів після дня забору зразка крові.

Бажані:

5) Для підвищення чутливості і специфічності НС використовують співвідношення С3 до С2 (С3/С2), С3 до С0 (С3/С0), С16:1ОН до С2 (С16:1ОН/С2) та С3 до С16 (С3/С16) у рамках початкового скринінгу або під час тестування другого рівня.

Розділ II. Діагностика ММА та ПА

1. Положення стандарту медичної допомоги

Діагностичні заходи спрямовані на своєчасне встановлення діагнозу ММА/ПА з метою вчасного призначення відповідного патогенетичного лікування та включають клінічне обстеження, лабораторні, інструментальні дослідження, генетичне консультування, а також за необхідності генетичне тестування.

Лабораторні дослідження повинні виконуватись у ЗОЗ, що мають відповідні умови та обладнання для проведення діагностики ММА/ПА у дітей різного віку, зокрема і неонатального.

2. Обґрунтування

Своєчасна діагностика ММА та ПА і його типу дозволяє забезпечити швидкий початок патогенетичного лікування, що має важливе значення для профілактики ускладнень хвороби. Повідомлення батьків дитини про аномальний результат НС або про підтверджений діагноз ММА та ПА, а також інформування про особливості діагностики, замісної гормональної терапії та медичного спостереження є запорукою ефективного лікування дитини.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) Клінічні ознаки гострого та пізнього (хронічного) початку захворювання ММА або ПА наведені у додатку 1 до цього Стандарту.

2) Клінічна картина може супроводжуватися біохімічними ознаками гіпоглікемії, метаболічного ацидозу, кетозу, гіперлактатемії, гіперамоніємії.

3) Тригером для первинної та повторних декомпенсацій може стати тривалий голод (більше 3-4 годин у дітей віком до 6 місяців, більше 5-6 годин для дітей віком від 6 місяців до року, 6-8 годин – у дітей старше року), що часто трапляється в ранньому неонатальному періоді при становленні грудного вигодовування; гарячка, інфекційні захворювання різної етіології, застосування медикаментів, зокрема глюкокортикостероїдів, тривале чи інтенсивне фізичне

навантаження, оперативні втручання, крововтрата, надмірне споживання білкових продуктів.

4) Рекомендується запідозрити наявність ММА та ПА при диференційній діагностиці гострого або переміжного неврологічного погіршення, а також при диференційній діагностиці неонатального сепсису, а також виключити ММА та ПА у пацієнтів з клінікою гострого живота та дихальними розладами різного ступеню вираженості.

5) У разі аномального результату НС та/або наявності клінічних ознак ММА та ПА слід проводити підтверджуючу лабораторну діагностику, яка передбачає вимірювання вмісту:

органічних кислот у сечі;

амінокислот та ацилкарнітинів у сухій плямі крові;

рівня гомоцистеїну та вітаміну В12, холотранскобаламіну і біотину у плазмі крові.

Біохімічна картина ПА і стан з підвищеним рівнем метилмалонової кислоти наведені у додатку 2 до цього Стандарту.

6) Остаточне підтвердження діагнозу ізольованої ММА із визначенням підтипу здійснюється шляхом молекулярно-генетичного аналізу генів *MMUT*, *MMAA*, *MMAVB*.

7) Остаточне підтвердження діагнозу ПА із визначенням підтипу здійснюється шляхом молекулярно-генетичного аналізу генів *PCCA*, *PCCB*.

Для встановлення остаточного діагнозу ПА необхідно виключити харчовий дефіцит біотину або дефект ферментів біотинідази (ген *BTD*) або голокарбоксілази-синтетази (ген *HLC5*).

8) Пренатальна діагностика ММА та ПА проводиться шляхом молекулярного аналізу ДНК плода.

Бажані:

9) Для диференційної діагностики інших рідкісних генетичних дефектів, які призводять до ізольованого, хоча й менш вираженого підвищення рівня метилмалонової кислоти з нормальним гомоцистеїном, проводиться молекулярно-генетичне дослідження з визначенням патологічних варіантів у генах *MCEE*, *SUCLG1*, *SUCLA2*.

Розділ III. Лікування, моніторинг ускладнень та подальше спостереження

1. Положення стандарту медичної допомоги

Лікування ММА та ПА спрямоване на забезпечення метаболічної стабільності у пацієнтів: попередження загострення захворювання, особливо метаболічного ацидозу та гіперамоніємії.

2. Обґрунтування

Своєчасне лікування має важливу роль для покращення виживаності, попередження розвитку ускладнень у пацієнтів з ММА та ПА. Відомими ускладненнями ММА та ПА є: затримка розвитку, порушення

інтелектуального розвитку та/або девіантна поведінка. Віддалені ускладнення наведені у додатку 4 до цього Стандарту.

Покращення виживаності зумовлене вдосконаленням стратегій лікування та моніторингу пацієнтів. У пацієнтів з ММА виживаність також залежить від віку початку захворювання та підтипу захворювання; пацієнти з ММА з раннім початком, зокрема пацієнти з підтипами *mut⁰* та *cblB*, піддаються вищому ризику смерті. Зі збільшенням виживаності віддалені ускладнення стають більш ймовірними, включно із такими захворюваннями, як новоутворення в печінці, а саме гепатобластомою та гепатоцелюлярною карциномою. Незважаючи на покращення виживаності, метаболічна декомпенсація все ще залишається основною причиною смертності, а синдром подовження інтервалу QT або кардіоміопатія можуть спричинити раптову смерть.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) Лікування ММА та ПА необхідно розпочати якомога раніше у спеціалізованих ЗОЗ, (орфанних центрах або референтних орфанних центрах). Підставою для початку терапії може стати гостра метаболічна декомпенсація, прояви якої наведено у додатку 1 до цього Стандарту.

Інтенсивна терапія пацієнтів з метаболічним кризом може знадобитися, якщо спостерігається тяжкий метаболічний ацидоз з гіперамоніємією та гіперлактатемією чи без них.

Для лікування метаболічної декомпенсації при ММА та ПА пацієнту застосовують режим безбілкового або обмеженого білкового харчування (з обмеженням добової норми білку за віком на 50%) протягом 24/48 годин (але не більше 48 годин!!!) з поступовим розширенням кількості загального білку в раціоні протягом наступних 7 діб. Пацієнту вводиться режим екстреного перорального / ентерального / парентерального харчування з додаванням розчину глюкози (іноді з жировою емульсією), щоб забезпечити достатню кількість енергії та задовольнити підвищені метаболічні потреби.

Загальний добовий калораж має відповідати віку та масі тіла дитини із подальшим збільшенням його до 120-150% від належного. Введення та подальше розширення частки загального білка в раціоні дитини проводиться протягом наступних 7 діб. Цільовий рівень загального білку на 7 добу після ініціації лікування – 1,5-1,8 г/кг/добу та залежить від стану дитини.

У випадку підвищення рівня амонію в крові проводиться обов'язкова корекція гіперамонемії із залученням (за потреби) екстракорпоральних методів детоксикації.

На період метаболічної декомпенсації обов'язковою є дотація препаратів левокарнітину з розрахунку 200 мг/кг/добу. Препарат вводиться оральним, ентеральним або парентеральним методами.

2) Алгоритм надання невідкладної допомоги пацієнтам із ММА та ПА наведено у додатку 3 до цього Стандарту.

Патогенетична терапія:

3) Дієтотерапія з низьким вмістом білку.

Дієта з низьким вмістом природного білка спрямована на зменшення кількості молекул-попередників, що потрапляють у дефектний шлях при ММА та ПА. Вона ґрунтується на належному забезпеченні енергією, уникненні тривалого голодування та зниженому споживанні амінокислот-попередників (метіоніну, треоніну, валіну, ізолейцину), а також достатньому споживанні вітамінів, мінералів, мікроелементів та незамінних жирних кислот відповідно до віку дитини.

Цільове споживання загального білка, що складається із природнього та білка спеціалізованих сумішей для лікувального харчування, залежить від віку, маси тіла та статі дитини:

для дітей до 6 місяців – 2,5-3,5 г/кг/добу білка;

для дітей від 6 місяців до 1 року – 2,5-3,0 г/кг/добу білка;

для дітей віком 1-4 роки – не менше 30 г/добу білка;

для дітей віком 4-7 років – не менше 35 г/добу білка;

для дітей віком від 7 до 11 років – не менше 40 г/добу білка;

дівчатка віком 11-19 років – не менше 55 г/добу білка;

хлопчики віком 11-19 років – 50-65 г/добу білка;

жінки старше 19 років – не менше 50 г/добу білка;

чоловіки старше 19 років – не менше 65 г/добу білка.

Грудне вигодовування можливе з урахуванням загального вмісту споживання природного білка. Проте, вирішення щодо імплементації грудного вигодовування у терапію вирішується індивідуально.

Крім обмеження загальної кількості білку пацієнту обов'язково рекомендуються спеціалізовані лікувальні суміші з низьким вмістом амінокислот ізолейцину, метіоніну, триптофану, валіну, а також жирних кислот з непарним ланцюгом та довголанцюгових ненасичених жирних кислот.

Кількість природного та лікувального білка необхідно оцінювати індивідуально і враховувати результати клінічного та біохімічного моніторингу, а також результати кобаламінової проби.

Потреба у жирах, вуглеводах та енергетичні потреби розраховуються відповідно до стандартів норм харчування дітей та підлітків відповідно до віку, маси тіла та статі, затверджених наказом МОЗ України № 1073 від 03 вересня 2017 року.

4) Додатковий медикаментозний супровід:

левокарнітин у дозуванні 100 мг/кг/д за 3 прийоми - використовується з метою відновлення знижених чи нормальних рівнів карнітину та КоА у пацієнтів з ММА та ПА (при цьому враховується його здатність зв'язувати та виводити молекули пропіоніл-КоА, які вважаються відповідальними за деякі токсичні ефекти метаболітів при ММА та ПА);

метронідазол у дозуванні 10-20 мг/кг/д за 2-3 прийоми – сприяє зменшенню утворення бактеріального пропіонату в кишечнику; може застосовуватись як в період метаболічного кризу, так і курсами по 10 днів прийому / 20 днів перерви у випадку частих метаболічних декомпенсацій. Кратність прийому, дозування та вибір методики призначення препарату визначається індивідуально;

біотин, 5-10 мг на добу за 1-2 прийоми пожиттєво – застосовується для пацієнтів із ПА.

5) Батькам чи особам, які доглядають за дитиною, має бути надана інформація щодо особливостей перебігу та лікування ММА та ПА, дієтотерапії, включаючи заборонені та дозволені продукти харчування, прийому лікарських засобів, необхідності дотримання плану лікування, включаючи регулярне подальше спостереження. В обов'язковому порядку надається інформація щодо невідкладної терапії метаболічного кризу, невідкладних дій в домашніх умовах, перелік показів до госпіталізації.

6) Повне клінічне обстеження, яке слід проводити під час кожного відвідування пацієнтом клініки, зосереджуючись на серцево-судинній системі та неврологічних аспектах, також має включати оцінку стану шкіри, нігтів і волосся пацієнта як компонент нутритивної оцінки. Моніторинг ускладнень та частоту спостережень за пацієнтами з ММА та ПА наведено у додатку 5 до цього Стандарту.

Бажані:

7) У випадку можливості оцінки рівня амонію в крові та у разі підвищення його рівня, проводиться обов'язкова корекція гіперамонемії із залученням (за потреби) екстракорпоральних методів детоксикації.

Індикатори якості медичної допомоги

1. Наявність у лікаря ЗОЗ, який надає спеціалізовану медичну допомогу новонародженій дитині з ММА або ПА, клінічного маршруту пацієнта (КМП).
2. Поширеність ММА та ПА серед української популяції новонароджених дітей за результатами розширеного неонатального скринінгу.

Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

1. Наявність у лікаря ЗОЗ, який надає спеціалізовану медичну допомогу новонародженій дитині з ММА або ПА, клінічного маршруту пацієнта (КМП).

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Стандарту медичної допомоги «Діагностика та лікування метилмалонової та пропіонової ацидемій» (далі – СМД).

Зауваження щодо інтерпретації й аналізу індикатора

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів. Якість медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам КМП, відповідність КМП чинному СМД, даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження КМП в ЗОЗ.

Бажаний рівень значення індикатора:

2023 рік – 80%;

2024 рік та подальший період – 100%.

Інструкція з обчислення індикатора

Організація, яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються керівниками ЗОЗ, що надають допомогу новонародженим на всіх рівнях надання медичної допомоги, розташованими на території обслуговування структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надсилаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки.

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від керівників ЗОЗ, які надають допомогу новонародженим на всіх рівнях надання медичної допомоги, розташованими на території обслуговування структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Чисельник індикатора складає загальна кількість ЗОЗ на всіх рівнях надання медичної допомоги новонародженим, підлеглих структурним підрозділам з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, для яких

задокументований факт наявності КМП із питань надання медичної допомоги новонародженим з ММА або ПА.

Джерелом інформації є КМП, наданий закладом.

Знаменник індикатора складає загальна кількість закладів охорони здоров'я на всіх рівнях надання медичної допомоги новонародженим, підпорядкованих структурним підрозділам з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій; джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість закладів охорони здоров'я на всіх рівнях надання медичної допомоги новонародженим.

Значення індикатора наводять у відсотках.

2. Поширеність ММА та ПА серед української популяції новонароджених дітей за результатами розширеного неонатального скринінгу.

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Стандарту медичної допомоги «Діагностика та лікування метилмалонової та пропіонової ацидемій».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Аналіз індикатора дозволить виявити проблеми дотримання вимог щодо моніторингу клінічного стану пацієнта, застосування превентивних технологій.

Бажаний рівень значення індикатора – менше 5%.

Інструкція з обчислення індикатора

Організація, яка має обчислювати індикатор: ЗОЗ, що надає медичну допомогу новонародженим дітям.

Керівник отримує дані від лікарів-неонатологів даного ЗОЗ.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою. Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки.

Індикатор обчислюється керівниками ЗОЗ після надходження інформації від всіх лікарів-неонатологів. Значення індикатора обчислюють як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість новонароджених з ММА або ПА.

Чисельник індикатора складає загальну кількість немовлят народжених за певний проміжок часу.

Значення індикатора наводять у відсотках.

**Перелік літературних джерел та нормативно-правових актів,
використаних при розробці стандарту медичної допомоги**

1. Електронний документ «Клінічна настанова, заснована на доказах «Діагностика та лікування метилмалонової та пропіонової ацидемій», 2023 рік.

2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313.

3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 16 червня 2023 року № 1102 «Про затвердження п'ятнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».

4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 01 жовтня 2021 року № 2142 «Про забезпечення розширеного неонатального скринінгу в Україні», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29 жовтня 2021 року за № 1403/37025.

5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1073 від 03 вересня 2017 року «Про затвердження Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії».

**Директор Департаменту
медичних послуг**



Тетяна ОРАБІНА

Додаток 1
до Стандарту медичної допомоги
«Метилмалонова ацидемія та
пропіонова ацидемія»
(підпункт 1 пункту 3 розділу II)

**Клінічні ознаки та симптоми,
які спостерігаються у пацієнтів з ММА та ПА**

Гостра клінічна картина

Хронічна клінічна картина

Нервова система

Гостра енцефалопатія
Судоми
Рухові розлади (частіше при ПА)
Інсультоподібні епізоди (частіше при
ММА)

Гіпотонія
Затримка розвитку
Судоми
Рухові розлади/дистонія

Шлунково-кишковий тракт

Блювання
Труднощі з годуванням (слабкість
смоктання, швидка втомлюваність,
неможливість спожити потрібний об'єм)

Повторне блювання з кетоацидозом
Відсутність збільшення маси тіла
Панкреатит

Дихальна система

Дихальні розлади різного ступеню
тяжкості (патологічні типи дихання,
переважно дихання Кусмауля)

Кровотворна система

Нейтропенія, панцитопенія

Нейтропенія, панцитопенія

Серцево-судинна система (частіше при ПА)

Гостра серцева недостатність (переважно
на основі кардіоміопатії)
Аритмії (важкі шлуночкові аритмії)

Кардіоміопатія
Подовження інтервалу QTc на ЕКГ

Сечовивідна система

Хронічна ниркова недостатність (майже
виключно при ММА)

Додаток 2
до Стандарту медичної допомоги
«Метилмалонова ацидемія та
пропіонова ацидемія»
(підпункт 5 пункту 3 розділу II)

**Біохімічна картина ПА і стани з підвищеним рівнем метилмалонової
кислоти**

	Органічні кислоти в сечі			Ацилкарнітин и в сухій крові або плазмі	Плазма		
	Метилмалонова кислота	3- гідроксипропіонат	2- метилцитрат	Пропіонілкарнітин	Гомоцистеїн	Вітамін B12	Холотранскобаламін
Захворювання, які обговорюються у цих настановах							
ММА ^a	↑-↑↑↑	↑	↑	↑↑	н	н	н
ПА	н	↑	↑(↑)	↑↑(↑)	н	н	н
Інші дефекти і дефіцити, що спричиняють підвищення рівня метилмалонової кислоти							
Дефіцит MCEE	↑	(↑)	(↑)	(↑)	н	н	н
Дефіцит ACSF3 ^b	↑	Н	н	Н	н	н	н
Дефекти синтезу аденозил- і метилкобаламіну ^b	↑-↑↑↑	↑	↑	↑-↑↑	↑-↑↑↑	н	н
Дефіцит транскобаламіну	↑	н- ↑	н- ↑	н- ↑	↑	н- ↓	↓
Дефіцит рецепторів транскобаламіну	↑	ДВ	ДВ	ДВ	н- ↑	ДВ	ДВ
Дефіцит внутрішнього фактора та синдром Імерслунд–Неймана–Гресбека	↑-↑↑	н- ↑	н- ↑	н- ↑	↑-↑↑	↓↓	↓
Харчовий дефіцит вітаміну B12	↑-↑↑	н- ↑	н- ↑	н- ↑	↑-↑↑	↓-↓↓	↓-↓↓

Примітка: патогномонічні біохімічні дані щодо ММА та ПА в сечі та крові порівняно з іншими супутніми захворюваннями, що спричиняють підвищення рівня метилмалонової кислоти. Ізольовані дефекти шляху метилкобаламіну не відображаються.

Підвищення рівня метилмалонової кислоти разом із 3-гідроксипропіонатом і присутність 2-метилцитрату підтверджує діагноз ММА, тоді як схожа картина без патологічного рівня метилмалонової кислоти спостерігається при ПА. Часто при ПА виявляють тиглілгліцин та пропіонілгліцин. Вимірювання амінокислот у плазмі вказує на підвищений рівень гліцину при ММА та ПА.

ACSF3 — член сім'ї 3 ацил-КоА-синтетаз, ВФ — внутрішній фактор, MCEE — метилмалоніл-КоА-епімераза, ММА — метилмалонова ацидемія, н — норма, ДВ — дані відсутні, ПА — пропіонова ацидемія. ^aПідтипи *mut*, *cblA*, *cblB*, *cblD*-ММА.

^bОкрім метилмалонової кислоти, у сечі можна виявити підвищений рівень маленової кислоти; ^BПідтипи *cblC*, *cblD*-ММА/НС, *cblF*, *cblJ*.

Додаток 3
до Стандарту медичної допомоги
«Метилмалонова ацидемія та
пропіонова ацидемія»
(підпункт 2 пункту 3 розділу III)

**Алгоритм надання невідкладної допомоги для дітей зі спадковим порушенням обміну з групи органічних ацидемій:
Метилмалонова та Пропіонова ацидемія**

Якщо наявна діарея, блювання, гарячка, відмова від їжі та/або тривалий період голоду
= ризик гіперамоніємічної коми, кетоацидозу та судомного синдрому

1. НЕВІДКЛАДНО – діагностика:

- Кетони сечі та/або капілярної крові (позитивний результат якщо $>1+$ або $>0,8$ ммоль/л); кислотно-основний стан; лактат; електроліти крові (кальцій, фосфат), глюкоза крові, печінкові та ниркові проби; лужна фосфатаза (маркер панкреатиту); амілаза, ліпаза; коагулограма; загальний аналіз крові з підрахунком тромбоцитів.
- ЕКГ
- Мікроскопія та посів на чутливість до антибіотиків зразків крові, сечі.
- Визначення гострофазних маркерів запалення.
- Якщо можливо: визначення рівня метилмалонової кислоти в плазмі крові, амінокислоти та ацилкарнітини плазми крові (кількісні), органічні кислоти сечі.
- Неврологічна оцінка за шкалою ком Глазго.
- УЗД черевної порожнини.
- ЕхоКГ (при ознаках перевантаження малого кола кровообігу)

2. ТЕРМІНОВИЙ ПОЧАТОК ЛІКУВАННЯ, не очікуючи результати лабораторних досліджень

- Припинити дотацію білка пероральним, ентеральним та/або парентеральним способом: білкова пауза на 24-48 годин.
- Терміново розпочати лікування, якщо у пацієнта погане самопочуття, блювота, сонливість чи метаболічний ацидоз з дефіцитом основ >8 ммоль/л.
- Розпочніть дотацію глюкози 200 мг/кг (2 мл/кг 10% глюкози або 1 мл/кг 20% глюкози) протягом декількох хвилин (після попереднього швидкого визначення рівня глюкози крові).
- Корекція стану гіповолемії відповідно до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я.
- Підтримуюча інфузійна терапія для дітей з ММА розраховується на 20% вище: 120 мл/кг на перші 10 кг маси тіла + 60 мл/кг на другі 10 кг маси тіла + 25 мл/кг на треті 10 кг маси тіла. Від розрахованої дози вирахувати вже введений об'єм рідини. Використати як інфузійне середовище розчин 0.45% натрію хлориду / 10% глюкози або 0.9% натрію хлориду / 10% глюкози. Необхідну концентрацію натрію хлориду в базовому інфузійному розчині визначити за концентрацією натрію в плазмі крові.
- Контроль сечовини та електролітів крові кожні 6 годин.
- При глюкозі крові > 8 ммоль/л → застосувати протокол ведення діабетичного кетоацидозу з використанням інфузії інсуліну без скорочення дотації глюкози.
- Іони калію до стартової інфузійної терапії не додаються! Виключно при гіпокаліємії (менше 3.5 ммоль/л).

- Проводити інфузійну терапію під контролем діурезу, ЕхоКГ та УЗД нижньої порожнистої вени.
- При стійкому ацидозі, що не корегується регідраційною терапією (рН менше 7.2, а дефіцит основ > 10ммоль/л) → інфузія бікарбонату натрія.
- При неможливості скорегувати метаболічні порушення та відновити перфузію → розглянути можливість гемофільтрації (гемодіаліз).
- Через 24 год від початку інтенсивної терапії → + розчин 20% ліпідних емульсій 2г/кг/доб. або 0.4мл/кг/год. Може вводиться через периферичний венозний доступ за допомогою Y-подібного конектора.
- Метронідазол 7.5мг/кг кожні 8 год перорально чи в/в.
- Лікування інфекційних ускладнень.
- Лікування закрепів (збільшується всмоктування пропіонату з кишківника).
- Левокарнітин: подвоїти звичайну дозу для пацієнта, макс. 200 мг/кг/добу (або 12 грам L-карнітину за 24 години) перорально кожні 6-8 годин або безперервно внутрішньовенно при наявності блювання
- Якщо аміак у плазмі крові >100 мкмоль/л (або >150 мкмоль/л для новонародженого): повторний забір крові на аміак і, не чекаючи результатів, розпочати терапію гіперамоніємії (бензоат натрію безперервно внутрішньовенно (або перорально, якщо немає внутрішньовенного доступу): навантажувальна доза 250 мг/кг/доб протягом 2 год.(мах. 6г за 2год.), потім 250мг/кг/доб протягом доби (мах 12г/доб. Виключити будь-яку можливість використання препаратів вальпроєвої кислоти!
- За неможливості відновити ентеральне харчування протягом 48 год. → розпочати повне парантеральне харчування.
- При відсутності діареї, блювоти, а також наявності препаратів та спеціалізованих лікувальних та безбілкових сумішей: замість інфузії екстрена дієта безперервним ентеральним введенням – годування за допомогою назогастрального зонда або гастростоми.

! NB:

- Застосовуйте інфузію 10% глюкози з додаванням електролітів* (ніколи не чистий водний розчин 10% глюкози/декстрази).
- Якщо внутрішньовенне введення неможливе → ентеральне відновлення через назогастральний зонд: підготуйте інфузійні середовища, як зазначено вище, та розпочніть їх введення через зонд з тією ж швидкістю.

Вік	0-24 міс	2-4 роки	4-14 років	>14 років та дорослі	Максимальний об'єм
10% розчин глюкози, швидкість інфузії	5 мл/кг/год (8 мг/кг/хв)	4,2 мл/кг/год (7 мг/кг/хв)	3,5 мл/кг/год (6 мг/кг/хв)	2,5 мл/кг/год (4 мг/кг/хв)	120 мл/год (3л/24 год)
Розчин ліпідів 20 %	0,4 мл/кг/год (2 г/кг/д)	0,3 мл/кг/год (1,5 г/кг/д)	0,3 мл/кг/год (1,5 г/кг/д)	0,3 мл/кг/год (1,5 г/кг/д)	20 мл/год (500 мл/24 год)

3. ПОВТОРНА ОЦІНКА ВАЖКОСТІ СТАНУ = потреба у терміновій госпіталізації до відділення інтенсивної терапії

- Кома або відсутність неврологічного покращення через 3 години після початку лікування.
- Гемодинамічна недостатність, порушення серцевого ритму (ризик подовження інтервалу QT або серцевої недостатності для пацієнтів з ПА).
- Тяжка гіперамоніємія (діти до 1 року > 200 мкмоль/л, діти від 1 року та дорослі > 150 мкмоль/л).
- Кетоацидоз і важкий лактоацидоз з рН < 7,10:
- Розгляньте доцільність проведення екстренної гемофільтрації.

- Збільшити концентрацію інфузії (ризик набряку мозку!), зберігаючи споживання глюкози, ліпідів і натрію

4. ПОДАЛЬШИЙ МОНІТОРИНГ

- ЕКГ щоденно - при пропіонової ацидемії у разі тяжкої декомпенсації.
- Кетони сечі при кожному сечовипусканні та/або кетони в капілярній крові (позитивний, якщо >1+ або 0,8 ммоль/л).
- Контрольні аналізи (глюкоза в крові, гази крові, лактат, електроліти, сечовина, креатинін, кальцій, аміак, тромбоцити): через 4 години, якщо рН <7,1, та/або NH₃>100 мкмоль/л (потім повторіть оцінку), через 6 годин або 12 годин, якщо рН>7,1 і NH₃<100, відрегулювати відповідно до наявності супутніх симптомів (блювання, лихоманка).
- Рівень глюкози в капілярній крові кожні 4 години: цільовий діапазон 1,0-1,8 г/л. Якщо рівень глюкози в крові >2 г/л і глюкозурія, призначають інсулін 0,01 МО/кг/год з подальшим коригуванням дози щогодини. За потреби зменшити дотацію глюкози на 25-50%, якщо наявна стійка гіперглікемія незважаючи на терапію інсуліном 0,05 МО/кг/год та/або відмічається поява гіперлактатемії >5 ммоль/л.

NB!

В обов'язковому порядку зв'яжіться із лікарем генетиком або спеціалістами Центру орфанних захворювань та генної терапії для вироблення тактики подальшого лікування та дотації білкових продуктів.

Додаток 4
до Стандарту медичної допомоги
«Метилмалонова ацидемія та
пропіонова ацидемія»
(пункт 2 розділу III)

Віддалені ускладнення ММА та ПА

Неврологічні ускладнення. ММА та ПА асоціюються з низкою неврологічних проблем. Через складну природу їх розділили на окремі розділи відповідно до параметрів результату: розвиток когнітивних функцій, метаболічний інсульт, епілепсія, а також порушення зору та слуху, описано розлади аутистичного спектру, тривожність та гострі психотичні епізоди

Розвиток когнітивних функцій часто залишається стабільним або покращується після трансплантації печінки та печінково-ниркової трансплантації при ММА, а також трансплантації печінки при ПА.

Метаболічний інсульт.

Термін «метаболічний інсульт» означає гострий початок центрального неврологічного дефіциту, часто пов'язаного з декомпенсацією основного вродженого порушення метаболізму, який не можна пояснити гіпоксемією або судинною недостатністю. Він часто виникає під час епізоду метаболічної декомпенсації або незабаром після нього.

Специфічне лікування метаболічного інсульту відсутнє. Слід застосовувати стандартні стратегії симптоматичного лікування інсульту на додаток до лікування гострої метаболічної декомпенсації.

Епілепсія. Епілепсія є поширеним ускладненням ММА та ПА. За наявності будь-яких вогнищевих неврологічних симптомів або клінічно підозрюваних нападів слід виконати електроенцефалографію та розпочати відповідне лікування протиепілептичними препаратами. Необхідна обережність при застосуванні вальпроєвої кислоти, оскільки вона може знизити концентрацію левокарнітину шляхом екскреції вальпроїлкарнітину.

Зір та слух. Нейропатія зорового нерву є одним з довгострокових неврологічних ускладнень ММА і ПА, що виникають у грудному віці або пізніше під час перебігу захворювання. Початок нейропатії зорового нерва може бути прихованим і субклінічним або гострим. Сенсоневральна втрата слуху менш поширена.

Наразі відсутні біомаркери або клінічні ознаки, які б дозволили передбачити, у яких пацієнтів може розвинутися порушення зору або слуху. У випадку сенсоневральної глухоти, не можна рекомендувати специфічне лікування цих ускладнень.

Порушення функції нирок є добре відомим довгостроковим ускладненням при ММА і рідше виникає при ПА. Розвиток дисфункції нирок пов'язаний із молекулярним підтипом: пацієнти з *mut⁰* зазнають цього ускладнення раніше, ніж пацієнти з *cblB*, а пацієнти з *cblA* та *mut⁻* — навіть пізніше.

Кардіологічні ускладнення. Кардіоміопатія розвивається у небагатьох пацієнтів з ММА і приблизно у 25% пацієнтів з ПА. Кардіоміопатія може проявлятися як ізольована клінічна ознака у раніше безсимптомних осіб. Кардіоміопатія може швидко прогресувати, що призводить до серцевої недостатності або навіть смерті.

Синдром подовженого інтервалу QT і аритмій. У пацієнтів з ПА подовження інтервалу QTc і шлуночкові аритмії можуть призвести до раптової зупинки серця. Відсутні рекомендації щодо специфічного лікування кардіоміопатії або синдрому подовженого інтервалу QT у пацієнтів з ММА та ПА поза стандартною терапією серцевих захворювань.

Серцеві ускладнення можуть принаймні частково бути пов'язані із застосуванням лікарських засобів та/або імунодепресантів, що використовуються для післятрансплантаційного лікування, тому необхідно збирати дані про показники функції серця та використовувати препарати.

Гематологічні порушення є поширеним явищем при ММА та ПА. Часто описують панцитопенію (особливо нейтропенію) на момент первинного обстеження або під час метаболічної декомпенсації, а також при хронічному перебігу захворювання. Під час гострих епізодів метаболічної декомпенсації може спостерігатися ізольована тромбоцитопенія. Анемія може мати хронічний перебіг і залежати від інших факторів, таких як наявність хронічного захворювання нирок. Інші теоретичні механізми включають оборотний пригнічувальний вплив токсичних метаболітів на функцію кісткового мозку.

У пацієнтів з гематологічними патологіями слід виключити дефіцит субстратів для виробництва клітин крові (таких як вітамін B12, фолієва кислота, залізо). Лікування анемії еритропоєтином у пацієнтів із хронічним захворюванням нирок має відповідати загальним нефрологічним стандартам.

Здоров'я кісток. Пацієнти з ММА та ПА піддаються ризику зниження мінеральної щільності кісткової тканини та розвитку остеопорозу, що може посилюватися дисфункцією нирок при ММА. Фактори ризику низької щільності кісткової тканини та остеопорозу у пацієнтів з ММА та ПА можуть включати хронічний ацидоз (спричиняє активацію остеокластів та інгібування остеобластів), порушення функції нирок і недостатнє споживання кальцію, фосфату та вітаміну D.

Застосування добавок амінокислот може зменшити мінералізацію кісткової тканини, оскільки це збільшує навантаження екстрагованих кислот, що призводить до буферизації протонів у кістковій тканині та посилення її резорбції. Оптимізація споживання кальцію та фосфатів, а також добавок вітаміну D можуть бути корисними для здоров'я кісток.

Рішення щодо лікування остеопенії або остеопорозу необхідно приймати індивідуально, враховуючи параметри метаболізму кісткової тканини, включно із вторинним гіперпаратиреозом у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю. Після встановлення діагнозу остеопорозу лікування має здійснюватися відповідно до загальних рекомендацій.

Гострий, рецидивуючий гострий і хронічний панкреатит є можливими віддаленими ускладненнями ММА та ПА. Клінічна картина панкреатиту варіабельна. Слід зазначити, що панкреатит може перебігати без болю в животі, тому може залишитися нерозпізнаним. Лікування гострого або хронічного панкреатиту при ММА та ПА немає особливих аспектів, відмінних від загальних стандартів лікування панкреатиту. Під час епізоду панкреатиту необхідно підтримувати належне споживання енергії, щоб забезпечити метаболічну стабільність.

Додаток 5
до Стандарту медичної допомоги
«Метилмалонова ацидемія та
пропіонова ацидемія»
(підпункт 6 пункту 3 розділу III)

**Моніторинг ускладнень та подальше спостереження пацієнтів
з ММА та ПА**

Діагностика	Частота
<i>Метаболічний контроль</i>	
Плазма: NH ₃ , кислотно-основний баланс (аналіз газів крові), лактат; сеча: кетони	Кожне відвідування клініки
Кількісне визначення амінокислот плазми (3–4 год голодування до взяття зразка)	Кожні 3–6 місяців
Метилмалонова кислота в плазмі (і сечі, за можливості)	Кожні 3–6 місяців
Профіль ацилкарнітинів у сухій крові або плазмі (пропіонілкарнітин і вільний карнітин)	Кожні 3–6 місяців
<i>Дієта і нутритивний статус</i>	
Анамнез харчування	Кожне відвідування клініки
Ріст (маса тіла, довжина або зріст, окружність голови)	Кожне відвідування клініки ^б
Повний клінічний огляд	Кожне відвідування клініки
Альбумін, загальний білок, трансферин	Кожні 6 місяців
Здоров'я кісток (Ca, P, ЛФ, Mg, ПТГ, 25-ОН вітамін D у крові; Ca, P у сечі) ^с	Кожні 12 місяців
Загальний аналіз крові, рівень заліза, фолієва кислота, вітамін B12	Кожні 12 місяців
<i>Віддалені ускладнення</i>	
Неврологічний огляд з оцінкою етапів розвитку	Кожне відвідування клініки
Функція нирок (артеріальний тиск, сироватковий креатинін, електроліти, цистатин С, сечова кислота; втрата електролітів і білка з сечею; ШКФ) ^{в,г}	Кожні 6 місяців
Функція підшлункової залози (ліпаза, панкреатична амілаза)	Кожні 6 місяців
Оцінка функції серця: ЕКГ ЕхоКГ	Кожні 6 місяців Кожні 12 місяців
Формальна оцінка розвитку/когнітивних функцій	За наявності клінічних показань
ЕЕГ, церебральна МРТ	За наявності клінічних показань
Офтальмологічний огляд	Кожні 12 місяців
Формальна перевірка слуху	За наявності клінічних показань

Позначки: ^аЗразок венозної або капілярної крові. ^{а,б}Частіше у немовлят.

^вЧастіше за наявності хронічного захворювання нирок. ^гШКФ: кожні 12 місяців, за можливості, або використовувати розрахункову ШКФ на основі цистатину С; при ПА достатньо біохімічного аналізу раз на 12 місяців.