

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ  
СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ  
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ ГЕНЕТИКОВ**

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ  
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ  
ПОМОЩИ ДЕТЯМ  
С МЕТИЛМАЛОНОВОЙ АЦИДЕМИЕЙ**

**Главный внештатный  
специалист педиатр  
Минздрава России  
академик РАН  
А.А. Баранов**

**Москва 2015**

**Данные клинические рекомендации подготовлены профессиональными ассоциациями «Союз педиатров России» и «Российское общество медицинских генетиков», актуализированы, согласованы с Экспертным советом и главным внештатным специалистом по медицинской генетике Минздрава Российской Федерации д.м.н., проф. С.И. Куцевым. Утверждены на XVIII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 14 февраля 2015 г. и на VII Съезде Российского общества медицинских генетиков 19-23 мая 2015 г.**

Коллектив рабочей группы: Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (д.м.н., проф. П.В. Новиков, д.м.н. Е.А. Николаева), ФГБНУ «Научный центр здоровья детей» (член-корр. РАН, проф. Л.С. Намазова-Баранова, д.м.н., проф. Т.Э. Боровик, к.м.н. Т.В. Бушуева, д.м.н., проф. Л.М. Кузенкова, к.м.н. Н.Г. Звонкова), ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (д.м.н., проф. С.И. Куцев, д.м.н. Е.Ю. Захарова), ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России (д.м.н. С.В. Михайлова).

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

<b>ОГЛАВЛЕНИЕ</b>	стр.
Методология	4
Определение	6
Код МКБ-10	6
Эпидемиология	6
Этиология	6
Патогенез	7
Классификация	8
Клиническая картина	8
Диагностика	10
примеры формулировки диагнозов	13
Лечение	14
Ведение пациентов	27
Профилактика	29
Исходы и прогноз	29
Список литературы	30

## МЕТОДОЛОГИЯ

### Методы, использованные для сбора/селекции доказательств.

Клинические методические рекомендации составлены на основе методологии SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network; URL: <http://www.sign.ac.uk>). Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в MEDLINE, EMBASE, ORPHANET, Кокрановскую библиотеку, базу данных OMIM. Были использованы интернет данные, представленные на международных (<http://newenglandconsortium.org>) и национальных сайтах обществ редких болезней и общественных организаций. Глубина поиска составила с 1994 по 2014 гг.

### Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств.

Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой для оценки силы рекомендаций: качественно проведенные мета-анализы, систематические или рандомизированные контролируемые исследования с низким риском систематических ошибок; высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований; высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи. В соответствии с уровнем доказательности (качество доказательств, таблица 1) по ходу изложения текста представлена степень силы рекомендаций (таблица 2). Для оценки качества, силы доказательств и формулирования рекомендаций использовался консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points, GPPs) базировались на клиническом опыте рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ и публикации по фармакоэкономике не анализировались. Валидизация рекомендаций базировалась на внутренней экспертной оценке. Комментарии, полученные от экспертов,

систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами.

Таблица 1. Градация уровня доказательности

Уровень доказательности	Тип доказательств
I	Доказательства получены в результате мета-анализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
II	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо спланированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д.
IV	Доказательства получены в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно корреляционные исследования и исследования клинических случаев.
V	Доказательства основаны на клинических случаях и примерах.

Таблица 2. Градация степени силы рекомендации

Степень	Градация
A	Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности.
B	Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными.
C	Доказательства II, III, IV уровня, но данные в целом неустойчивые.
D	Слабые или несистематические эмпирические доказательства.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно прорецензированы членами рабочей группы, которые пришли к выводу, что все замечания и комментарии приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Метилмалоновая ацидемия (ацидурия) – генетически гетерогенное наследственное заболевание из группы органических ацидемий, обусловленное блокированием обмена пропионатов на уровне перехода метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА и нарушением метаболизма ряда аминокислот (изолейцин, валин, треонин, метионин), жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и холестерина.

**КОД МКБ-10** E71.1 - Другие виды нарушения обмена аминокислот с разветвленной цепью.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболевание встречается в различных популяциях. Частота среди новорожденных в странах Европы 1:48 000 - 1:61 000; половина случаев представлена  $V_{12}$ -резистентными формами. В Российской Федерации точная частота заболевания не определена.

## ЭТИОЛОГИЯ

Классическая форма заболевания обусловлена дефицитом метилмалонил-КоА мутаза (ген *MUT*) с полным (*mut0*) или частичным (*mut-*) отсутствием активности фермента. Кофактором данного фермента является витамин  $V_{12}$ , поэтому дефекты метаболизма данного фермента также сопровождаются метилмалоновой ацидурией - изолированной или в сочетании с гомоцистинурией. Локализация гена *MUT* - 6p21. Формы метилмалоновой ацидурии, связанные с нарушениями метаболизма витамина  $V_{12}$ , обусловлены мутациями генов *ММАА*, *ММАВ*, кодирующих обмен аденозилкобаламина (*cbIA*, *cbIB* формы) или дефицитом метилмалонил-КоА

эпимеразы (ген *MCEE*). Локализация генов 4q31.1-q31.2, 12q24, 2p13.3 соответственно. Крайне редко встречается форма метилмалоновой ацидурии, связанная с недостаточностью рецептора транскобаламина и мутацией гена *CD320*, который картирован на 19p13.2. Формы метилмалоновой ацидурии с гомоцистинурией обусловлены мутациями генов: *LMBRD1* – *cblF* форма, *MMADHC* – *cblD* форма и *MMACHC*- *cblC* форма. Тип наследования при всех генетических вариантах – аутосомно-рецессивный. Также описаны формы ММА, обусловленные истощением митохондриальной ДНК и связанные с мутациями генов *SUCLA2*, *SUCLG1*. Данные заболевания относятся к группе митохондриальных энцефалопатий и тактика их лечения отличается от терапии других форм метилмалоновой ацидурии.

### **ПАТОГЕНЕЗ**

Патогенез заболевания связан с накоплением производных метилмалоновой и пропионовой кислот вследствие блокирования обмена на уровне перехода метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. Предшественниками пропионатов в организме служат аминокислоты изолейцин, валин, треонин и метионин (50% общего количества пропионатов), жирные кислоты с нечетным числом атомов углерода и холестерин (25%); остальная часть пропионатов образуется в кишечнике в результате деятельности эндогенной флоры. Накопление органических кислот (пропионовой, метилмалоновой, метиллимонной и др.) ведет к тяжелому метаболическому кетоацидозу, вторичной гипераммониемии, гиперглицинемии, гипогликемии. Повышенный уровень в крови и высокая почечная экскреция пропионилкарнитина обуславливают истощение запасов карнитина и его вторичный дефицит. Схема метаболических нарушений, наблюдающихся при метилмалоновой ацидемии, представлена на рисунке 1.

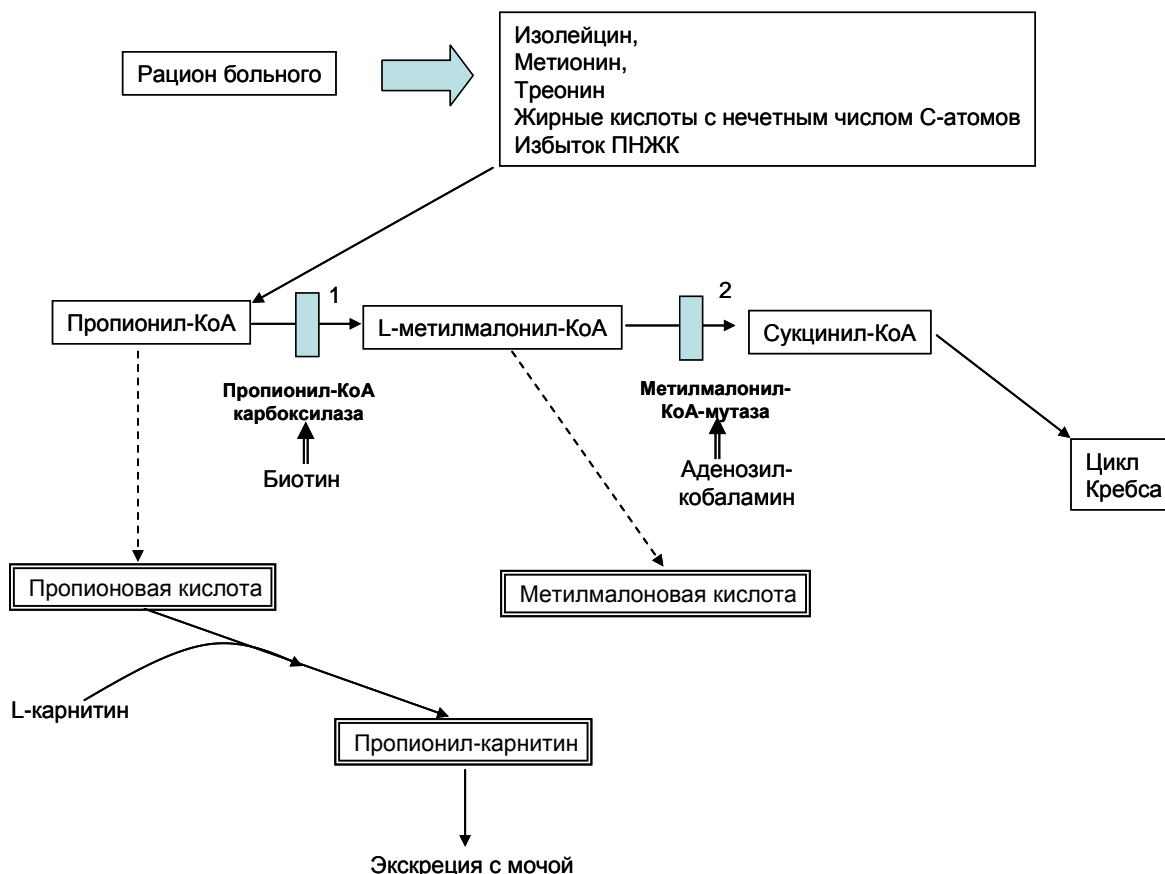


Рис. 1 Схема метаболических процессов при метилмалоновой ацидемии: метаболические блоки выделены голубым цветом (1-пропионовая, 2-метилмалоновая ацидемия), патологические метаболиты выделены двойной рамкой.

## КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют  $V_{12}$ -резистентную (около  $\frac{1}{2}$  случаев) и  $V_{12}$ -зависимую формы метилмалоновой ацидурии.  $V_{12}$ -резистентная форма характеризуется более ранней манифестацией и тяжелым приступообразным течением. По срокам появления первых признаков болезни различают неонатальную, младенческую и позднюю формы.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В большинстве случаев заболевание имеет кризовое течение. Метаболический криз провоцируется факторами, ведущими к усилению процессов катаболизма: интеркуррентные инфекции, хирургическое вмешательство, потребление большого количества белка и др.



При  $V_{12}$ -резистентной форме ММА первые симптомы обычно появляются в возрасте 2 недель – 4 месяцев: упорная рвота, отказ от еды, дегидратация, вялость, сонливость, дыхательные нарушения, задержка психомоторного и физического развития, иногда развиваются инсультоподобные эпизоды. В более старшем возрасте, помимо значительной задержки психоречевого и моторного развития, у детей отмечаются неврологические нарушения, в виде различных экстрапирамидных нарушений (хореоатетоидные и миоклонические гиперкинезы, мышечная дистония, инсультоподобные эпизоды, эпилептические приступы), поражение почек по типу тубулоинтерстициального нефрита с артериальной гипертензией и почечной недостаточностью, эритематозный дерматит, в отдельных случаях - панкреатит и кардиомиопатия.

При компьютерном и магнитно-резонансном томографическом исследованиях головного мозга выявляются характерные нарушения: кортикальная атрофия, расширение желудочков, утолщение борозд, задержка миелинизации, повышение интенсивности сигнала в области базальных ганглиев в T2-взвешенном изображении.

$V_{12}$ -зависимая форма болезни обычно имеет более позднюю манифестацию.

При всех формах в период метаболического криза у детей отмечаются следующие обменные расстройства: тяжелый метаболический ацидоз, кетоз, гиперглицинемия, гипераммониемия, нейтро- и тромбоцитопения, гиперурикемия, у части больных – гипогликемия. Иногда наблюдается гипергликемия.

В крови повышается уровень пропионилкарнитина (C3), в некоторых случаях метилмалонилкарнитина C4DC и снижается содержание свободного карнитина (C0). В моче значительно повышается концентрация метилмалоновой, а также 3-гидроксипропионовой, 3-гидрокси-п-валериановой, метиллимонной кислот.

## ДИАГНОСТИКА

Диагностика метилмалоновой ацидурии основана на анализе родословной, оценке данных анамнеза, клинических проявлений, результатах анализа уровня аминокислот изолейцина, валина, метионина и треонина в крови, определении содержания в крови пропионилкарнитина (C3) и свободного карнитина (C0), почечной экскреции органических кислот - метилмалоновой, 3-гидроксипропионовой, 3-гидрокси-п-валериановой, метиллимонной, пропионилглицина. Основными методами подтверждения диагноза являются биохимические методы: тандемная масс-спектрометрия (МС/МС), аминокислотный анализ, газовая хроматография-масс-спектрометрия.

Для подтверждения диагноза и медико-генетического консультирования проводится молекулярно-генетическое исследование.

Используется также модифицированный алгоритм лабораторной дифференциальной диагностики метилмалоновой ацидурии и других состояний, связанных с повышением концентрации метилмалоновой кислоты в биологических жидкостях (рис.2).

Обследованию на метилмалоновую ацидурию подлежат следующие группы детей:

- дети любого возраста из семей, имеющих больных с данным заболеванием (в первую очередь, братья и сестры больного);
- 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;
- дети любого возраста с повторными приступами рвоты, вялости, сонливости, гипотонии, кетоацидоза;
- дети, отстающие в психомоторном развитии, с эпилепсией, нарушением мышечного тонуса.

Для установления диагноза метилмалоновой ацидурии у пациентов с клиническими симптомами заболевания специфическими диагностическими тестами следует считать (сила А по Оксфордской шкале):

- количественное определение пропионилкарнитина (C3), свободного карнитина (C0), глицина в крови;
- количественное определение метилмалоновой, 3-гидроксипропионовой, 3-гидрокси-п-валериановой, метиллимонной кислот в моче;
- выявление мутаций в генах *MUT*, *MMAA*, *MMAVB*, *MCEE*.

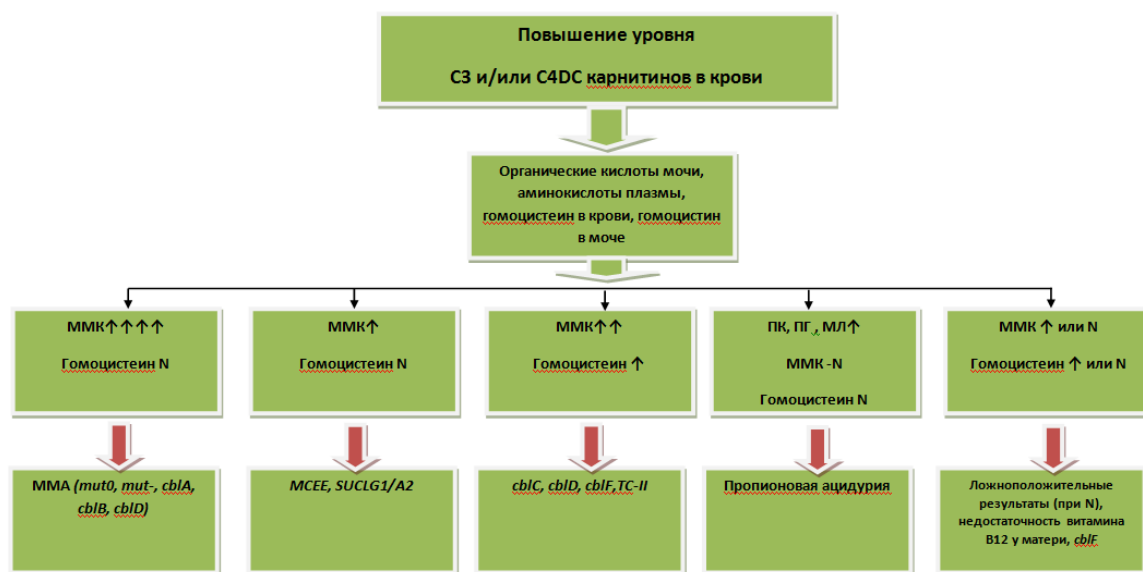


Рис.2 Дифференциальная диагностика состояний, сопровождающихся повышением C3и/или C4DC карнитинов в крови. MMK – метилмалоновая кислота, ПК – пропионовая кислота, ПГ – пропионилглицин, МЛ- метиллимонная кислота

### Биохимические методы диагностики

Методом тандемной масс-спектрометрии (МС/МС) в плазме крови, в пятнах высушенной крови выявляют концентрацию аминокислот и ацилкарнитинов. При метилмалоновой ацидурии наблюдается повышение концентрации C3 (пропионилкарнитина) и C4DC (метилмалонилкарнитина). Необходимо с большой осторожностью относиться к интерпретации данных показателей, которые являются возраст-зависимыми. В ряде случаев, концентрация C3 может быть в пределах нормы, а повышается соотношение C3/C2.

Уровень изолейцина, валина, метионина и треонина в крови у многих пациентов может быть в пределах нормы, что не позволяет на основании анализа аминокислот подтвердить или исключить заболевание. У многих пациентов с метилмалоновой ацидурией в крови и моче может наблюдаться повышение уровня глицина. Однако это не является специфичным и может наблюдаться при других наследственных нарушениях обмена веществ.

Методом газовой хроматографии масс-спектрометрии в моче пациентов выявляют повышение концентрации метилмалоновой кислоты, а также ряда ее производных, часто их высокие концентрации встречаются при метилмалоновой ацидурии, обусловленной мутациями в генах *MUT* и *ММАВ* (таблица 3).

Таблица 3. Концентрация метаболитов в моче при метилмалоновой ацидурии

Метаболиты	Концентрация в моче, ммоль/моль креатинина	
	метилмалоновая ацидурия	референсные значения
Метилмалоновая кислота	150-15500	0-2
3-гидроксипропионовая кислота	20-2000	3-10
3-гидроксивалериановая кислота	0-2	0-1200
Пропионилглицин	0-450	0-2

В разной степени могут повышаться и другие органические кислоты и их производные: 2-метилглутаконовая, 3-кето-2-метилмасляная, метиллимонная, 3-гидроксипропионат, лактат, пируват. На основании анализа органических кислот мочи возможно проведение дифференциальной диагностики с другими формами органических ацидурий. Наиболее близкой по клиническим проявлениям и по изменениям спектра ацилкарнитинов является пропионовая ацидурия, при которой не наблюдается повышение концентрации метилмалоновой кислоты в моче, а присутствуют только метаболиты пропионовой кислоты.

Для диагностики наиболее информативными являются данные профиля ацилкарнитинов крови (тандемной масс-спектрометрия) и тесты на присутствие метилмалоновой кислоты в моче (В-С).

На культуре кожных фибробластов возможно осуществление нагрузочных тестов, которые позволяют более точно установить форму метилмалоновой ацидурии. Поскольку эти исследования сопряжены с применением инвазивной технологии (забор культуры фибробластов), связаны с техническими трудностями (исследования проводятся лишь в единичных лабораториях мира) и работой с мечеными изотопами, с целью установления формы заболевания предпочтительным являются молекулярно-генетические исследования.

### *Молекулярно-генетические методы*

С помощью стандартных молекулярно-генетических методов проводят исследование генов, ответственных за развитие метилмалоновой ацидурии. Проведение ДНК-диагностики строго показано для пренатальной или преимплантационной диагностики. В ряде случаев, установление первичного молекулярно-генетического дефекта позволяет скорректировать тактику ведения пациента. Лечение пациентов с метилмалоновой ацидурией должно начинаться незамедлительно после подтверждения диагноза биохимическими методами.

Дифференциальная диагностика проводится с гипоксическими поражениями нервной системы, внутриутробными инфекциями, поствакцинальными осложнениями, сахарным диабетом (при выявлении гипергликемии), наследственными нарушениями обмена веществ, в частности с другими формами органических ацидурий и с дефектами цикла синтеза мочевины.

## **ПРИМЕРЫ ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗОВ**

- Метилмалоновая ацидурия
- Метилмалоновая ацидемия
- Нарушения обмена аминокислот с разветвленной цепью (метилмалоновая ацидемия)

## ЛЕЧЕНИЕ

Стратегия лечения больных заключается в снижении образования пропионатов, предупреждении развития кетоацидоза, гипераммониемии, токсического поражения тканей головного мозга и внутренних органов с обеспечением процессов анаболизма, нормального роста и нутритивного статуса детей.

При подозрении на наследственное нарушение обмена аминокислот и органических кислот начинать диетическое лечение необходимо сразу после взятия анализов, не дожидаясь их результатов. До получения результатов, подтверждающих метаболическое заболевание, следует ограничить поступление белка: для детей первого полугодия жизни – 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 (С-D).

После подтверждения диагноза тактика лечения основана на следующих принципах (С-D):

- ограничение поступления изолейцина, валина, треонина и метионина с пищей до минимальной потребности;
- обеспечение физиологической потребности в других аминокислотах и необходимых нутриентах для предупреждения их недостаточности и поддержания анаболизма;
- ограничение потребления жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и холестерина;
- назначение левокарнитина и глицина для усиления связывания токсичного пропионил-радикала;
- коррекция вторичной карнитиновой недостаточности;
- кофакторная терапия витамином В<sub>12</sub>;
- исключение голодания, предупреждение активации процессов катаболизма;

- контролирование кислотно-основного состояния крови, предотвращение развития ацидоза, поддержание водного баланса;
- усиление терапии в период метаболического криза.

Основными компонентами комплексного лечения больных служат малобелковая диетотерапия, препараты левокарнитина и витамин В<sub>12</sub> при В<sub>12</sub>-зависимой форме. Терапию дополняют назначением глицина, антибактериальных препаратов, других витаминов группы В, по показаниям антиконвульсантов, симптоматических средств.

*Основные принципы диетического лечения:*

- строгое ограничение белка натуральных пищевых продуктов с целью сведения к необходимому минимальному поступлению в организм аминокислот метионина, треонина, валина, изолейцина. Для детей первого полугодия жизни ограничение распространяется на материнское молоко или детские молочные или соевые смеси, для детей второго полугодия жизни – запрет на введение в качестве прикорма высокобелковых продуктов (мяса, рыбы, творога, яиц, молочных продуктов, бобовых и т.д.), для пациентов старше одного года – строгие ограничения в использовании высокобелковых продуктов (С-D);
- обязательная компенсация дефицита белка за счет специализированных смесей на основе аминокислот, соответствующих возрастным потребностям ребенка в основных пищевых веществах и энергии, но не содержащих метионин, треонин, валин, изолейцин. В начале лечения и в период метаболических кризов в течение 24 – 72 часов (не более!) использовать только специализированную смесь аминокислот (С-D);
- с целью поддержания процессов анаболизма и предотвращения развития процессов катаболизма обеспечение достаточной энергетической ценности рациона в основном за счет углеводов (С-D);
- ограничение квоты жиров до 50-60% от возрастных суточных потребностей во избежание накопления пропионовой кислоты - продукта β-окисления жирных кислот с нечетной длиной цепи. В качестве источника жира

предпочтительнее использовать растительные масла, содержащие полиненасыщенные жирные кислоты (рапсовое, льняное, оливковое, подсолнечное и др.) (С-D);

- обеспечение пациента достаточным количеством жидкости (С-D);
- обеспечить дробные кормления без длительных ночных перерывов во избежание голодания, особенно у детей грудного и раннего возраста (С-D);
- психологическая поддержка и обучение родителей правилам организации помощи и диетотерапии в межприступный период и в период угрозы метаболического криза (С-D).

*Диетотерапия в межприступный период (С-D):*

- межприступный период диетотерапия осуществляется в соответствии с вышеописанными принципами;
- общий белок лечебного рациона рассчитывается исходя из возрастных потребностей ребенка (МР 2.3.1.2432-08 Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации; таблицы 4, 5), а также с учетом толерантности пациента к белку в зависимости от формы заболевания и тяжести его течения;
- квота белка натуральных продуктов назначается с учетом минимальной потребности в патогенетически значимых аминокислотах – метионине, треонине, валине, изолейцине (таблицы 6, 7, 8);
- рекомендуется пользоваться одними справочными материалами по химическому составу продуктов, так как в разных справочниках данные могут отличаться.

Таблица 4. Среднесуточные нормы потребностей в основных пищевых веществах и энергии для детей первого года жизни\*.

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

\*-МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации»



Таблица 5. 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

\* - МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации»; для детей с метилмалоновой 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 6. Ориентировочная потребность в метионине, треонине, валине, изолейцине у больных метилмалоновой ацидезией в зависимости от возраста

Возраст больных	Суточная потребность в аминокислотах			
	Изолейцин	Метионин	Треонин	Валин
дети грудного возраста	мг/кг массы тела			
0 - 3 мес.	75-120	30-50	75-135	75-105
3 - 6 мес.	65-100	20-45	60-100	65-90
6 - 9 мес.	50-90	10-40	40-75	35-75
9 - 12 мес.	40-80	10-30	20-40	30-60
дети старше 1 года	мг/день			
1 –4 года	485-735	180-390	415-600	550-830
4 –7 лет	630-960	255-510	540-780	720-1080
7 –11 лет	715-1090	290-580	610-885	815-1225

Таблица 7. Специализированные продукты на основе аминокислот без метионина, треонина, валина, изолейцина\*

Наименование продукта	Белок (экв.) г	Жир, г	Углеводы, г	Энергетическая ценность, ккал	Возраст применения
«MTVI Anamix infant»	13,1	23	49,8	469	от 0 до 1 года
«MTVI Махамайд»	25	<0,5	51	309	старше 1 года
«MTVI Махамум»	39	<0,5	34	297	старше 1 года
«Нутриген 14 -tre,-met, -val,-ile»*	14	23	50,5	471	от 0 до 1 года
«Нутриген 20 -tre,-met, -val,- ile»*	20	18	50,4	444	старше 1 года
«Нутриген 40 -tre,-met, -val,- ile»*	40	13	31,6	403	старше 1 года
«Нутриген 70 -tre,-met, -val,- ile»*	70	0	4,5	298	старше 1 года

\*-продукты зарегистрированы на территории государств Таможенного Союза.

#### *Медикаментозное лечение (D)*

При установлении диагноза метилмалоновой ацидурии необходимо провести пробное лечение витамином В<sub>12</sub> для определения формы заболевания - В<sub>12</sub>-резистентная или В<sub>12</sub>-зависимая. С этой целью назначают короткий курс (8-10 дней) витамина В<sub>12</sub> в дозе 1 мг/сут под контролем уровня пропионилкарнитина в крови и экскреции метилмалоновой кислоты. Снижение этих показателей на 50% и более от исходных уровней свидетельствует о В<sub>12</sub>-зависимой форме болезни. Детям с установленной В<sub>12</sub>-зависимой формой метилмалоновой ацидемии назначают длительное лечение витамином В<sub>12</sub> в средней дозе 1-5 мг/сут. (в отдельных случаях до 15 мг/сут.).

Таблица 8. Примерный суточный набор натуральных продуктов питания для детей дошкольного возраста с метилмалоновой ацидезией

Продукты	Количество мл/ г	Химический состав, г			Энергетическая ценность, 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 б/б 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		9,5	70	258	1700

Более эффективно применение активных форм витамина – гидроксикобаламин, метилкобаламин, аденозилкобаламин (кобамамид). Как правило, пациентам дополнительно назначают диетическое лечение с умеренным ограничением белка натуральных продуктов (например, до 1,2 г/кг массы). В таблице 9 приведен пример динамики экскреции метилмалоновой кислоты у больного с В<sub>12</sub>-зависимой и больного с В<sub>12</sub>-резистентной формами ММА после в/м введения 1 мг цианкобаламина в течение 8 дней

Таблица 9. Динамика экскреции метилмалоновой кислоты с мочой у больных с разными формами заболевания

Формы болезни	Содержание метилмалоновой кислоты в моче (ммоль/моль креатинина)		Норма
	До лечения	Через 8 дней применения В <sub>12</sub>	
В <sub>12</sub> -зависимая	2020	480	<2
В <sub>12</sub> -резистентная	3200	3180	<2

С целью усиления связывания пропионового радикала и устранения карнитиновой недостаточности больным назначают большие дозы карнитина. Рекомендуется использовать только L-формы карнитина (элькар 30%, карнитен). Дети раннего возраста получают карнитин из расчета 80-100 мг/кг массы тела в сутки за 2-3 приема, дети старшего возраста - 50-80 мг/кг/сут. Суточная доза не должна превышать 3 г. Терапия проводится непрерывно (D).

Учитывая, что около ¼ количества пропионатов образуется в кишечнике под влиянием функционирования местной бактериальной флоры, дополнительным способом коррекции обмена является антибактериальная терапия. С целью подавления активности кишечной флоры больным

показаны курсы антибактериальных препаратов. Назначают ампициллин в возрастной дозе в течение 8-10 дней или метронидазол в дозе 10-15 мг/кг/сут в течение 10-14 дней; через 3-4 недели курс повторяют (D).

Дополнительно в комплексе лечения детей применяют глицин, который, подобно карнитину, обладает способностью конъюгировать производные органических кислот. Суточная доза в среднем составляет 300-600 мг/сут в течение длительного времени (4-6 мес.), также назначают изолейцин и валин при их низких концентрациях в крови (ниже 100-10 мкмоль/л (D)). По показаниям используют антиконвульсанты, возрастные дозы витаминов и витаминноминеральных комплексов (D). Ноотропные препараты назначают с осторожностью во избежание провокации эпилептических приступов.

#### *Лечение детей в период метаболического криза*

Метаболические кризы, ведущие к критическим, угрожаемым жизни состояниям, при метилмалоновой ацидурии проявляются в виде остро возникающей энцефалопатии и приступов рвоты, возможно развитие судорог. Кризы обычно провоцируются разными неблагоприятными факторами, которые обуславливают усиление процессов клеточного катаболизма с образованием токсичных пропионовых производных (D):

- прием белка и липидов в количестве, превышающем толерантность организма больного ребенка;
- недоедание, низкая калорийность рациона;
- интеркуррентные респираторные или желудочно-кишечные инфекционные заболевания;
- вакцинация;
- физическая или психо-эмоциональная нагрузка.

Ранними клиническими признаками метаболического криза служат вялость, сонливость или раздражительность, отказ от еды, рвота. Неврологические расстройства прогрессируют вплоть до ступора или комы, обуславливая высокую летальность. Тяжесть состояния, главным образом,

определяется выраженным метаболическим кетоацидозом. Кроме того, могут иметь место гипогликемия (в некоторых случаях гипергликемия), гипераммониемия, обезвоживание. Состояние метаболического криза, особенно у детей раннего возраста, является показанием для госпитализации и основанием для проведения интенсивной терапии.

Лабораторными предвестниками развития кетоацидотического криза служат тенденция к снижению рН крови, дефициту оснований, уменьшение содержания свободного карнитина, нарастание уровня пропионилкарнитина в крови, почечной экскреции метилмалоновой кислоты и кетоновых тел.

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. Родители должны быть обучены правилам организации терапии в межприступный период и в период угрозы метаболического криза.

Тактика лечения детей в период криза включает коррекцию диетотерапии, активацию связывания накапливающихся органических кислот путем увеличения дозы левокарнитина и глицина, коррекцию метаболического ацидоза, гипераммониемии и водно-электролитных нарушений, дополнительное введение глюкозы для энергетической поддержки и уменьшения интенсивности процессов катаболизма.

*Диетотерапия детей в период метаболического криза (B-D):*

- перевести ребенка на питание исключительно смесью аминокислот без изолейцина, метионина, треонина и валина, но не более чем на 24-72 часа. Соблюдать режим дробных и частых кормлений с промежутками между кормлениями 2-3 часа, возможно непрерывное капельное вскармливание через инфузомат. При наличии срыгиваний, рвоты, отказа от еды – кормление через назогастральный зонд или гастростому;
- количество общего потребляемого белка должно быть не ниже безопасного уровня (таблица 8);

- обеспечить высококалорийное питание (таблице 10) за счет использования 5-10% глюкозы, глюкозополимерных 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. Возможно парентеральное введение углеводов (5%-10% глюкозы), а также липидов до 1 г/кг/сутки;
- через 24-72 часа от начала лечения постепенно вводят продукты, содержащие натуральный белок, 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 продукты на основе крахмалов;
- с целью поддержания соответствующей энергетической ценности рациона продолжают использовать мальтодекстрин, а также низкобелковые продукты на основе крахмала;
- в период выхода из метаболического криза пища должна иметь щадящую кулинарную обработку;
- последующее увеличение квоты натурального белка в рационе проводят по мере стабилизации метаболических нарушений, в соответствии с нутритивным статусом ребенка и его двигательной активностью.

Таблица 10. Безопасный уровень потребления белка и потребность в энергии у детей различного возраста с метилмалоновой ацидезией в период метаболического криза (B-D).\*

Возраст	0-12мес	1-3 года	4-6 лет	7-10 лет	11-18
Общий белок г/кг/сут	1,8 – 1,31	1,3 – 1,2	1,1 -1,0	1,01 – 0,99	1,14- 0,99

Энергия Ккал/кг/сутки	150-120	110-80	80-70	60-40	60-50
Жидкость (в т.ч. вода, глюкозосолевые, глюкозополимерные растворы)	120  мл/кг/сут	100  мл/кг/сут	1200- 1500 мл/сут	1500- 2000 мл/сут	от 2000 мл/сут

\*- адаптировано из Matthias R Baumgartner et al. 2014.

Для активации связывания накапливающихся органических кислот и коррекции острой гипераммониемии карнитин назначают болюсно 100 мг/кг массы тела и далее поддерживающую дозу 100 мг/кг/сутки (D). Предпочтительно внутривенное или внутримышечное введение препарата. Цель терапии – поддержание содержания свободного карнитина в крови выше нормальных значений для усиления связывания накапливающихся пропионил-радикалов и их выведения из организма в виде пропионилкарнитина.

Дозу глицина увеличивают до 100-200 мг/кг для усиления образования глициновых конъюгатов органических кислот. При использовании указанной дозы умеренное повышение уровня этой аминокислоты в крови не является основанием для отмены препарата. В случае назначения более высокой дозы возможен неблагоприятный эффект в виде появления летаргии и атаксии, обусловленных чрезмерным накоплением глицина.

Коррекция метаболического ацидоза осуществляется внутривенным введением щелочных растворов гидрокарбоната натрия, препаратов Три соль или Трисамин. Гидрокарбонат натрия 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, больным рекомендуется щелочное питье – раствор соды из расчета ½-1 чайная ложка на 200 мл воды, щелочные минеральные воды. Можно использовать введение соды в виде ректальных свечей. Регулярно (каждые 6-12 часов в зависимости от тяжести состояния) контролируют показатели кислотно-основного состояния крови.



*Коррекция водно-электролитных нарушений, гипераммониемии и энергетической недостаточности.* Для устранения гипогидратации назначают внутривенное введение физиологического раствора, используя следующий расчет в зависимости от массы ребенка: 100 мл/кг/сутки (масса <10 кг); 1000 мл + 50 мл/кг на последующий килограмм после 10 кг (масса 10-20 кг); 1500 мл + 20 мл/кг на последующий килограмм после 20 кг (масса >20 кг). В случае тяжелой интоксикации для лучшей элиминации накапливающихся пропионатов и метилмалоновой кислоты рекомендуется использовать метод форсированного диуреза с дополнительным введением жидкости и назначением фуросемида (лазикса) в дозе 1-3 мг/кг 1-2 раза в сутки (с интервалом не менее 6-8 час).

С целью устранения энергетического дефицита и снижения уровня аммиака в крови проводят внутривенное введение 10%-20% раствора глюкозы из расчета 20 мл/кг с инсулином (1 Ед/8 г глюкозы). После двухчасового введения рекомендуется контроль содержания лактата и глюкозы в крови; допустимо поддерживать уровень глюкозы выше 3,3 ммоль/л у новорожденных и 5,5 ммоль/л – у старших детей. При уровне аммиака в крови выше 200 мкмоль/л дополнительно для стимуляции синтеза мочевины показано введение аргинина (250-300 мг/кг) или цитруллина (350 мг/кг). Назначают фолиевую кислоту 0,1 мг/кг/сутки, пиридоксин 5 мг/сут. Осуществляют обязательный контроль уровня натрия и калия в крови (С-D).

Для более быстрого выведения токсичных метаболитов, снижения уровня ионов аммония в крови пациентам, находящимся в состоянии острого метаболического криза, проводят перитонеальный диализ или гемодиализ (С-D).

В процессе комплексного лечения осуществляют контроль показателей клинического анализа крови, уровня гемоглобина, общего белка, альбумина, глюкозы, сывороточного железа, электролитов, лактата, аминокислот, свободного карнитина и пропионилкарнитина. Контролируют параметры кислотно-основного состояния крови. Проводят определение почечной

экскреции метилмалоновой кислоты. 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, КЩС - ежедневно до стабилизации показателей (В).

Уровни метионина, треонина, валина, изолейцина в крови в результате лечения должны быть приближены к референсным возрастным значениям (таблица 11), особенно важно обеспечивать нормальный сывороточный уровень аминокислот с разветвленной углеродной цепью. Так, недостаточное потребление белка и дефицит изолейцина являются причиной развития тяжелого акродерматита и служат основанием для дополнительного введения в рацион питания L-изолейцина в дозе 50-100 мг/сут в зависимости от степени дефицита.

Таблица 11. Референсные значения изолейцина, метионина, треонина и валина в плазме крови здоровых детей

Аминокислота	Уровень в плазме крови	
	мкмоль/л	мг/100 мл
Изолейцин	25 – 105	0,3 – 1,4
Метионин	18 – 45	0,3 – 0,7
Треонин	45 – 250	0,5 – 3,0
Валин	65 – 250	0,8 – 2,9

Показатель свободного карнитина поддерживают на высоком уровне, превышающем границы, определенные для здоровых детей. Это обеспечивает детоксикационную функцию карнитина, улучшает связывание и выведение из организма токсичных пропионовых производных. При использовании высоких доз возможно развитие эффектов в виде тошноты и неприятного запаха. Указанные явления проходят после снижения дозы.

Во избежание катаболизма нередко требуется организация питания через зонд или гастростому, а также обеспечение ночной гипералиментации с использованием специальной помпы для постоянного введения питания и глюкозы, мальтодекстрина и других растворов (В-D).

Необходим регулярный контроль нутритивного статуса с коррекцией питания в зависимости от состояния ребенка и его толерантности к белку. Контроль фактического питания (химического состава рациона) для предупреждения развития дефицитных состояний проводят у детей в реанимационном периоде – ежедневно, у детей первого года жизни - не реже 1 раза в 7-10 дней, у пациентов старше 1 года– 1 раз в 1-3 месяца (B-D).

Больные с метилмалоновой ацидезией предрасположены к развитию остеопороза из-за дефицита кальция и витамина D, поэтому необходим контроль за уровнем потребления витаминов и минеральных веществ и своевременная коррекция их дефицита (B-D).

Общими проблемами для больных с ММА являются рвоты и запоры, о которых всегда следует помнить вовремя их предотвращать и корректировать (D).

Кроме того, больные нуждаются в наблюдении нефролога, кардиолога, гастроэнтеролога в связи с риском тубулоинтерстициального нефрита, кардиомиопатии, панкреатита - контроль за клиническими анализами мочи (1 раз в 6 мес.), Эхо-КГ, УЗИ внутренних органов (1 раз в год).

При тяжелом поражении почек, плохо корректируемых метаболических нарушениях возникает необходимость решать вопрос о трансплантации печени и почек.

Во время предоперационной подготовки, анестезиологических пособий и в других случаях, когда требуется удлинить период голодания используется внутривенное введение растворов глюкозы и электролитов 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 (D).

## **ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ**

Дети с метилмалоновой ацидезией обычно попадают в отделение патологии детей раннего возраста, инфекционное отделение или реанимацию

в состоянии метаболического криза, развившегося на фоне метаболического ацидоза и 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.

После выписки из стационара ребенок должен находиться на этапе амбулаторно-поликлинического наблюдения у педиатра, невропатолога, генетика, больные с симптоматической эпилепсией нуждаются в наблюдении эпилептолога. Консультации других специалистов назначаются по показаниям. Ежемесячно необходимо проводить исследования КЩС крови, коррекцию лечебного питания и симптоматической терапии, 1 раз в 6-12 месяцев рекомендуется контролировать содержание патологических метаболитов в сыворотке крови или моче методом тандемной масс-спектрометрии.

Ежегодно дети должны проходить углубленную диспансеризацию в условиях дневного стационара (длительность госпитализации не менее 10 суток), где также осуществляются необходимые реабилитационные мероприятия. Мониторинг за состоянием ребенка и адекватностью терапии проводится с частотой, указанной в таблице 12 (D).

Таблица 12. Метаболический контроль, мониторинг диетического лечения, нутритивного статуса и возможных отдаленных осложнений заболевания\*.

Исследование	Частота
Аммиак, газы крови, лактат	В каждый визит
Аминокислоты плазмы крови (после 3-4ч голодания)	1 раз в 3-6 мес
Метилмалоновая кислота	1 раз в 3-6 мес

в плазме и моче	
Свободный карнитин (ТМС)	1 раз в 6-12 мес
Контроль диеты(пищевой дневник)	В каждый визит
Антропометрия	В каждый визит
Клинический осмотр	В каждый визит
Альбумин, преальбумин крови	1 раз в 6 месяцев
Состояние костной ткани (кальций, фосфор, ЩФ, магний, паратгормон, 25-ОН витамин D в плазме крови	1 раз в год, при поражении почек чаще
Цинк, селен, ферритин, фолиевая кислота, вит В <sub>12</sub>	1 раз в год
Осмотр невропатолога	Каждый визит
Определение гломерулярной и тубулярной функции почек (креатинин, мочевины, электролиты, цистатин С, мочевиная кислота, электролиты и белок мочи)	1 раз в 6-12 месяцев, начиная с 6 лет, или раньше при наличии признаков поражения почек
Панкреатическая амилаза, липаза	1 раз в 6 мес
Кардиологическое обследование (ЭКГ, ЭХО-КГ)	В момент диагностики заболевания, далее 1 раз в год после 6 лет
Когнитивные функции (IQ)	Для определенного возраста
Офтальмологическое обследование	1 раз в год после 6 лет
ЭЭГ, МРТ, сурдологические тесты	По показаниям
Стоматологическая помощь	Не реже 1 раза в год

\*- адаптировано из Matthias R Baumgartner et al. 2014.

Родители 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.

## **ПРОФИЛАКТИКА**

Профилактические меры включают медико-генетическое консультирование семей и пренатальную диагностику, которая проводится с помощью молекулярно-генетического исследования биоптата хориона с выявлением мутации соответствующего гена.

Неонатальный скрининг в Российской Федерации не проводится.

## **ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ**

Без патогенетического лечения в период метаболического криза подавляющее большинство детей погибает. При своевременной коррекции и профилактике метаболических кризов, соблюдении и строгом контроле патогенетической диетотерапии и симптоматического лечения прогноз для жизни благоприятный.

Прогноз состояния и уровня психического развития больных зависит от тяжести и формы заболевания (В<sub>12</sub>-резистентная форма mut 0 отличается более ранней манифестацией и нестабильностью течения заболевания), вовлечения в патологический процесс внутренних органов (почки, сердце, поджелудочная железа), а также сроков начала специализированной терапии и качества лечения, способного предупредить приступы метаболической декомпенсации.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Бушуева Т.В., Маслова О.И., Кузенкова Л.М., Журкова Н.В., Звонкова Н.Г. и др. Диетотерапия при наследственных болезнях аминокислотного обмена Методическое письмо. Москва. 2013. 97 с.
2. МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.).
3. Fowler B, Leonard JV, Baumgartner MR: Causes of and diagnostic approach to methylmalonic acidurias. *J Inher Metab Dis* 2008, 31:350–360.
4. Coelho D, Suormala T, Stucki M, Lerner-Ellis JP, Rosenblatt DS, Newbold RF, Baumgartner MR, Fowler B: Gene identification for the cblD defect of vitamin B12 metabolism. *N Engl J Med* 2008, 358:1454–1464.
5. Coelho D, Kim JC, Miousse IR, Fung S, du Moulin M, Buers I, Suormala T, Burda P, Frapolli M, Stucki M, Nürnberg P, Thiele H, Robenek H, Höhne W, Longo N, Pasquali M, Mengel E, Watkins D, Shoubbridge EA, Majewski J, Rosenblatt DS, Fowler B, Rutsch F, Baumgartner MR: Mutations in ABCD4 cause a new inborn error of vitamin B12 metabolism. *Nat Genet* 2012, 44:1152–1155.
6. Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, Dionisi-Vici C: Methylmalonic and propionic aciduria. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006, 142C:104–112.
7. Manoli I, Venditti C: Methylmalonic Acidemia. In *Gene Reviews®*. Edited by Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K. Seattle: University of Washington; 2005
8. Zwickler T, Lindner M, Aydin HI, Baumgartner MR, Bodamer OA, Burlina AB, Das AM, DeKlerk JB, Gokcay G, Grunewald S, Guffon N, Maier EM, Morava E, Geb S, Schwahn B, Walter JH, Wendel U, Wijburg FA, Mueller

- E, Kölker S, Hörster F: Diagnostic work-up and management of patients with isolated methylmalonic acidurias in European metabolic centres. *J Inherit Metab Dis* 2008, 31:361–367.
9. Filippi L, Gozzini E, Fiorini P, Malvagia S, Ia M,G, Donati MA: N-carbamylglutamate in emergency management of hyperammonemia in neonatal acute onset propionic and methylmalonic aciduria. *Neonatology* 2010, 97:286–290.
  10. Imen M, Hanene B, Ichraf K, Aida R, Ilhem T, Naziha K, Neziha GK: Methylmalonic acidemia and hyperglycemia: an unusual association. *Brain Dev* 2012, 34:113–114.
  11. Boeckx RL, Hicks JM: Methylmalonic acidemia with the unusual complication of severe hyperglycemia. *Clin Chem* 1982, 28:1801–1803.
  12. Hörster F, Baumgartner MR, Viardot C, Suormala T, Burgard P, Fowler B, Hoffmann GF, Garbade SF, Kolker S, Baumgartner ER: Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut-, cblA, cblB). *Pediatr Res* 2007, 62:225–230.
  13. Hörster F, Garbade SF, Zwickler T, Aydin HI, Bodamer OA, Burlina AB, Das AM, De Klerk JB, Dionisi-Vici C, Geb S, Gökçay G, Guffon N, Maier EM, Morava E, Walter JH, Schwahn B, Wijburg FA, Lindner M, Grünewald S, Baumgartner MR, Kölker S: Prediction of outcome in isolated methylmalonic acidurias: combined use of clinical and biochemical parameters. *J Inherit Metab Dis* 2009, 32:630–639.
  14. Ma X, Zhang Y, Yang Y, Liu X, Yang Z, Bao X, Qin J, Wu X: Epilepsy in children with methylmalonic acidemia: electroclinical features and prognosis. *Brain Dev* 2011, 33:790–795.
  15. Nicolaides P, Leonard J, Surtees R: Neurological outcome of methylmalonic acidemia. *Arch Dis Child* 1998, 78:508–512.
  16. Matthias R Baumgartner, Friederike Hörster, Carlo Dionisi-Vici, Goknur Haliloglu, Daniela Karall et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia Baumgartner et al.



Orphanet Journal of Rare Diseases 2014, 9:130.

<http://www.ojrd.com/content/9/1/130>