

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

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО
ОКАЗАНИЮ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ
С БОЛЕЗНЬЮ «КЛЕНОВОГО СИРОПА»**

**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).

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

ОГЛАВЛЕНИЕ	стр.
Методология	4
Определение	6
Код МКБ-10	6
Эпидемиология	6
Этиология	6
Патогенез	7
Классификация	7
Клиническая картина	9
Диагностика	10
Примеры формулировки диагнозов	13
Лечение	13
Ведение пациентов	26
Профилактика	25
Исходы и прогноз	28
Список литературы	28

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 1995 по 2015 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

Болезнь «кленового сиропа» – наследственное заболевание из группы органических ацидемий, обусловленное дефицитом дегидрогеназы кетокислот с разветвленной цепью и нарушением метаболизма аминокислот лейцина, изолейцина, валина. Относится к классу редких (орфанных) заболеваний.

КОД МКБ-10 E71.0 – Болезнь «кленового сиропа».

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболевание встречается в различных популяциях. Частота среди новорожденных 1:185000.

ЭТИОЛОГИЯ

Заболевание вызвано дефицитом дегидрогеназы кетокислот с разветвленной цепью, обеспечивающей окислительное декарбоксилирование (второй этап катаболизма) лейцина, изолейцина и валина. Этот мультиферментный комплекс имеет сложное строение и состоит из 4 белковых соединений: E₁ (α и β-субъединицы), E₂ и E₃. Коферментом E₁ β-субъединицы служит тиамин пирофосфат. Установлена локализация генов, кодирующих отдельные компоненты данного энзимного комплекса: E₁ α-субъединицы (ген *BCKDHA*) - 19q13.1-q13.2; E₁ β-субъединицы (ген *BCKDHB*) - 6p22-p21; E₂-протеина (ген *DBT*) - 1p31; E₃-протеина (ген *DLD*) - 7q31-q32. Тип наследования заболевания – аутосомно-рецессивный.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез заболевания связан с нарушением обмена и накоплением разветвленно-цепочечных аминокислот, накоплением в биологических жидкостях их дериватов – 2-кетоизокапроновой, 2-кето-3-метилвалериановой, 2-кетоизовалериановой кислот. Основной нейротоксический эффект обусловлен высоким уровнем лейцина и его метаболитов. Отмечается дефицит других нейтральных аминокислот (аланина, глицина, глутамина, тирозина, триптофана и др.), страдает их внутриклеточный транспорт, что ведет к нейромедиаторным расстройствам. Большую роль в патогенезе играет кетоацидоз, гипонатриемия, отек и атрофия ткани мозга, вторичная гипераммониемия, недостаточность глюконеогенеза и гипогликемия, а также дисфункция митохондриальной дыхательной цепи и окислительного фосфорилирования.

При заболевании, связанном с дефектом E₃-протеина, патогенез более сложен. Указанная субъединица служит компонентом нескольких мультиферментных комплексов: дегидрогеназы кетокислот с разветвленной цепью, пируватдегидрогеназного комплекса и α-кетоглутаратдегидрогеназного комплекса, принимающих участие в метаболизме пирувата и функционировании цикла Кребса. Следствием дефекта этих комплексов являются расстройства клеточной биоэнергетики и лактат-ацидоз, поэтому данный вариант обычно классифицируют как митохондриальное заболевание.

Схема метаболических нарушений, наблюдающихся при «болезни кленового сиропа», представлена на рисунке 1.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют следующие клинико-генетические формы болезни кленового сиропа:

- классическая, или неонатальная (наиболее частая);
- промежуточная;
- интермиттирующая;

- тиамин-зависимая;
- обусловленная дефицитом E₃-протеина и сопровождающаяся лактацидозом (митохондриальное заболевание).

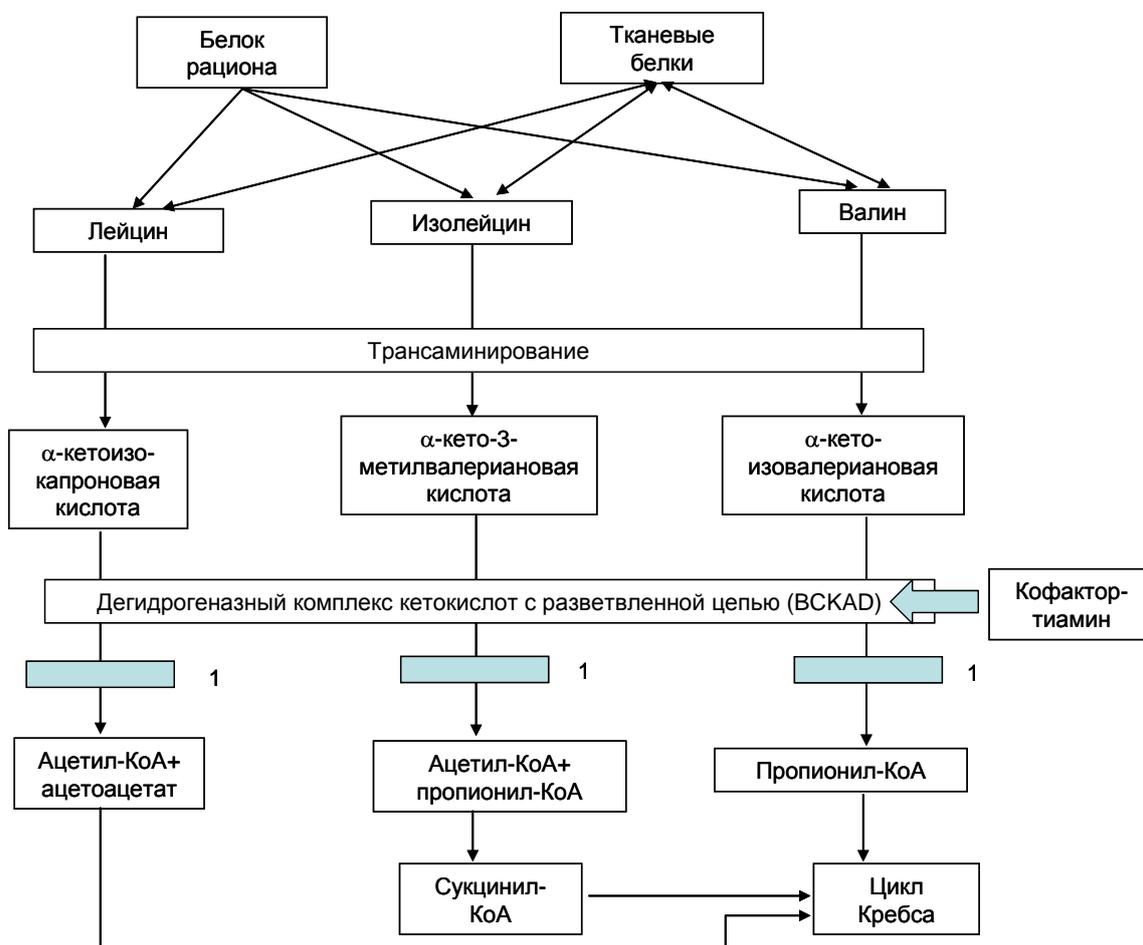


Рис.1 Схема метаболических процессов, приводящих к развитию болезни «кленового сиропа», цифрой «1» обозначен метаболический блок.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В большинстве случаев заболевание имеет приступное течение. Приступ провоцируется факторами, ведущими к усилению процессов катаболизма: интеркуррентные заболевания, хирургическое вмешательство, потребление большого количества белка и др.

Первые симптомы *классической формы* появляются рано, на первой неделе жизни ребенка, иногда сразу после первого кормления. Остро без видимых причин ухудшается общее состояние, отмечаются генерализованные судороги, повышенная возбудимость, резкий крик, отказ от пищи, упорная рвота, мышечная гипертония, развиваются признаки обезвоживания. Затем возбуждение сменяется вялостью, угнетением центральной нервной системы, сомноленцией, комой. Периоды мышечного гипертонуса чередуются с выраженной гипотонией. На коже появляются эритематозные высыпания, сухость. Обращает внимание необычный ароматический запах мочи, описанный как запах кленового сиропа. Заболевание протекает очень тяжело и нередко приводит к летальному исходу (основной причиной смерти служит отек мозга).

Дети резко отстают в психомоторном развитии. В неврологическом статусе определяется мышечная дистония, пирамидные нарушения, судорожный синдром. В связи с развивающимся иммунодефицитом отмечается склонность к повторным инфекционным заболеваниям. У отдельных пациентов описан панкреатит. Магнитно-резонансное томографическое исследование головного мозга выявляет признаки диффузного отека мозговой ткани (особенно в острый период), изменение белого вещества мозга, мозжечка и базальных ганглиев, в частности, белого шара, таламуса, ствола мозга, внутренней и наружной капсулы.

Интермиттирующая форма болезни характеризуется выраженным приступообразным течением. В межприступном периоде у детей часто не обнаруживается никакой клинической симптоматики.

Промежуточная форма отличается менее злокачественным течением без выраженных приступов. Больные отстают в психомоторном развитии, у них отмечаются судороги, мышечная гипотония.

Тиамин-зависимая форма болезни по своим проявлениям и течению сходна с интермиттирующим или промежуточным вариантами, хотя

встречается реже. При этом варианте заболевание обычно манифестирует после неонатального периода.

Обменные расстройства в период метаболического криза характеризуются ацидозом, кетозом, высоким содержанием молочной кислоты в крови, гипогликемией. В крови и моче накапливаются аминокислоты с разветвленной цепью – лейцин (в большей степени), изолейцин, валин, а также аллоизолейцин, служащий диагностическим маркером заболевания. С мочой экскретируются 2-кетоизокапроновая, 2-гидроксиизокапроновая, 2-кетоизовалериановая, 2-кето-3-метилвалериановая, 2-гидрокси-3-метил-п-валериановая и другие органические кислоты. Присутствие в моче этих производных обуславливает необычный запах, а также положительную пробу с реактивом Феллинга или 2,4-динитрофенилгидразином. В крови снижено содержание аланина, глицина, может наблюдаться гипонатриемия. Активность ключевого фермента – дегидрогеназы кетокислот с разветвленной цепью – в лейкоцитах и фибробластах больных при классической форме болезни составляет менее 2% от нормальных значений, при интермиттирующей, промежуточной и тиамин-зависимой формах – 5-20%, 3-30% и около 40% от нормы соответственно.

При *форме заболевания, обусловленной дефицитом E₃-протеина*, первые признаки обычно появляются в возрасте старше 8 нед.: прогрессирующее отставание психомоторного развития, рвота, гипотония/дистония, нарушения дыхания. Выявляется метаболический ацидоз, повышение в крови уровня лактата, пирувата, α-кетоглутаровой кислоты, лейцина, изолейцина, валина, периодическая гипогликемия.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика болезни кленового сиропа основана на анализе родословной, оценке данных анамнеза, клинических проявлений, результатах анализа уровня аминокислот лейцина, изолейцина, валина в крови с подсчетом соотношения лейцин/аланин, определении почечной экскреции

органических кислот - 2-кетоизокапроновой, 2-кето-3-метилвалериановой, 2-кетоизовалериановой. 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.

Обследованию на болезнь кленового сиропа подлежат следующие группы детей:

- дети любого возраста из семей, имеющих больных с данным заболеванием (в первую очередь, братья и сестры больного);
- дети первых дней и недель/месяцев жизни, у которых после некоторого периода (иногда очень короткого, в течение 1-2 суток) удовлетворительного состояния появились отказ от еды, рвота, раздражительность или летаргия, гипотония/дистония, судороги, атаксия, кома, метаболический ацидоз, кетонурия, своеобразный запах мочи;
- дети любого возраста в состоянии кетоацидотического криза;
- дети, отстающие в психомоторном развитии, с эпилепсией, нарушением мышечного тонуса.

Для установления диагноза болезни кленового сиропа у пациентов с клиническими симптомами заболевания специфическими диагностическими тестами следует считать:

- количественное определение лейцина, изолейцина, валина, аллоизолейцина, аланина в крови;
- количественное определение 2-кето-изокапроновой, 2-кето-3-метилвалериановой, 2-кето-изовалериановой, 2-гидрокси-изовалериановой, 2-гидрокси-изокапроновой, 2-гидрокси-3-метилвалериановой кислот в моче;
- выявление мутаций в генах *BCKDHA* или *BCKDHB* или *DBT*.

Биохимические методы являются основными для подтверждения диагноза. Повышение концентрации аминокислот лейцина, изолейцина,

валина в крови и моче выявляют с помощью методов высокоэффективной жидкостной хроматографии или тандемной масс-спектрометрии.

Высокоспецифичными маркерами заболевания являются *L-аллоизолейцин* и *гидроксиизовалериановая кислота* (производные накапливающихся продуктов аномального обмена *L-изолейцина* и *кетоизовалериановой кислоты*), которые обнаруживают в крови больных детей.

Возможные колебания концентрации аминокислот в плазме крови приведен в таблице 3.

Таблица 3. Разброс концентраций аминокислот с разветвленной цепью в плазме крови условно здоровых и больных БКС детей

Аминокислота, мкмоль/л	Условно здоровые дети	Пациенты с болезнью «кленового сиропа»
Изолейцин	26–91	200–12000
Лейцин	48–160	500–5000
Валин	86–190	500–1800
Аллоизолейцин	0–5	72–220

Методом газовой хроматографии масс-спектрометрии в моче пациентов выявляют высокие концентрации разветвленных кетокислот: 2-кето-изокапроновой, 2-кето-3-метилвалериановой, 2-кето-изовалериановой, 2-гидрокси-изовалериановой, 2-гидрокси-изокапроновой, 2-гидрокси-3-метилвалериановой. В норме их концентрация составляет 0-2 ммоль/моль креатинина, у пациентов с болезнью кленового сиропа повышается в десятки и сотни раз. Разброс концентраций указанных кетокислот в моче (в ммоль/моль креатинина) составляет:

- 2-гидрокси-3-метилвалериановая - 60-400;
- 2-гидрокси-изокапроновая - 3-80;
- 2-гидрокси-изовалериановая - 850-3600;
- 2-кето-3-метилвалериановая - 500-2500;
- 2-кето-изокапроновая - 400-4400;
- 2-кето-изовалериановая - 300-800.

Молекулярно-генетические методы

Выявление мутаций в генах, ответственных за развитие болезни кленового сиропа, не является строго необходимым для подтверждения диагноза у пациента. При этом выявление первичного молекулярно-генетического дефекта требуется для проведения пренатальной и преимплантационной диагностики в семье.

К болезни «кленового сиропа» (maple syrup urine disease - MSUD) приводят мутации в трех разных генах:

- *BCKDHA* (MSUD тип 1A);
- *BCKDHB* (MSUD тип 1B);
- *DBT* (MSUD тип 2).

У пациентов с болезнью кленового сиропа выявляют мутации в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии. Частых мутаций в данных генах не описано, необходимо проведение полного анализа генов методом прямого секвенирования. Наиболее часто встречаются мутации в гене *BCKDHB* (~60% всех случаев).

Мутации в гене *DLD* ведут к особой форме болезни (MSUD тип 3), которая рассматривается как митохондриальное заболевание.

Дифференциальная диагностика проводится с гипоксическими поражениями нервной системы, внутрочерепными кровоизлияниями, внутриутробными инфекциями и наследственными нарушениями обмена веществ, в частности с другими формами органических ацидурий.

ПРИМЕРЫ ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗОВ

- Болезнь «кленового сиропа»
- Лейциноз

ЛЕЧЕНИЕ

Стратегия лечения больных заключается в снижении образования токсичных метаболитов, прежде всего, лейцина, а также изолейцина и валина, предупреждении развития кетоацидоза, поражения тканей головного

мозга и внутренних органов с обеспечением процессов анаболизма, нормального роста и нутритивного статуса детей.

При подозрении на наследственное нарушение аминокислотного обмена 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 допустимо только 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.

После подтверждения диагноза тактика лечения основана на следующих принципах:

- ограничение поступления лейцина, изолейцина и валина с пищей до максимально переносимого уровня (А. I);
- обеспечение физиологической потребности в других аминокислотах, энергии и необходимых нутриентах для предупреждения их недостаточности и поддержания анаболизма (А. I);
- кофакторная терапия тиамином;
- назначение левокарнитина для усиления связывания накапливающихся органических кислот;
- исключение голодания, предупреждение активации процессов катаболизма (А. I);
- контролирование кислотно-основного состояния крови, предотвращение развития кетоацидоза (А. I);
- поддержание водно-электролитного баланса с предотвращением отека мозга (А. I);
- интенсивная терапия в период метаболического криза (А. I).

Основным компонентом комплекса лечения больных служит диетотерапия с ограничением натурального белка и тиамин (при тиамин-

зависимой форме), рекомендуется назначение тиамин все пациентам, имеющим мутацию 1312Т>А в гомозиготном состоянии (В. II). Терапию дополняют назначением левокарнитина, 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 поступление в организм аминокислот лейцина, изолейцина, валина. Для детей первого полугодия жизни ограничение распространяется на материнское молоко, детские молочные или соевые смеси, для детей второго полугодия жизни и старше – запрет на введение в качестве прикорма высокобелковых продуктов (мяса, рыбы, творога, яиц, молочных продуктов, бобовых и т.д.) (А. I);
- обязательная компенсация дефицита белка за счет использования специализированных смесей на основе аминокислот без лейцина, изолейцина, валина, соответствующих возрастным потребностям ребенка в основных пищевых веществах и энергии. В начале лечения и в период метаболических кризов в течение 24 – 72 часов (не более!) использовать только специализированную смесь аминокислот (А. I);
- обеспечение достаточной энергетической ценности рациона для поддержания процессов анаболизма и предотвращения активации катаболизма (А. I);
- обеспечение пациента достаточным количеством жидкости (А. I);
- дробные кормления без длительных перерывов во избежание голодания, особенно у детей грудного и раннего возраста (А. I);
- психологическая поддержка и обучение родителей правилам организации диетотерапии в межприступный период и в период угрозы метаболического криза (А. I).

Диетотерапия в межприступный период:

- в 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; табл. 3, 4), а также с учетом толерантности пациента к белку в зависимости от формы заболевания и тяжести его течения (А. I);

Таблица 3. Среднесуточные нормы потребностей в основных пищевых веществах и энергии для детей первого года жизни (на кг массы тела)

Возраст (мес.)	Энергия ккал/ кг	Белок г/кг	Жиры г/кг	Углеводы г/кг
0-3	115	2,2	6,5	13
4-6	115	2,6	6,0	13
7-12	110	2,9	5,5	13

Таблица 4. Нормы физиологической потребности в основных пищевых веществах и энергии для детей старше года*

Возраст	Энергия ккал	Белок, г/сутки	Жиры, г/сутки	Углеводы, г/сутки
от 1 года до 2 лет	1200	36	40	174
от 2 лет до 3 лет	1400	42	47	203
от 3 до 7 лет	1800	54	60	261
от 7 до 11 лет	2100	63	70	305
от 11 до 14 лет мальчики	2500	75	83	363
от 11 до 14 лет девочки	2300	69	77	334
от 14 до 18 лет юноши	2900	87	97	421
от 14 до 18 лет девушки	2500	76	83	363

* -для детей с болезнью «кленового сиропа» 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.

- квота белка натуральных продуктов назначается с учетом минимальной потребности в патогенетически значимых аминокислотах - лейцине, валине,

- изолейцине (таблица 5) и с учетом содержания лейцина в натуральных продуктах (1 г натурального белка содержит от 50 до 80 мг лейцина) (А. I);
- для ребенка разрабатывается индивидуальный рацион, в котором квота натурального белка составляет от 5 до 12 г в сутки и обеспечивается за счет низкобелковых продуктов (овощей, фруктов, специализированных низкобелковых круп и продуктов на основе крахмала) (А. I);
 - с целью компенсации дефицита белка используются специализированные продукты на основе аминокислот без лейцина, изолейцина и валина (таблица б) и добавки отдельных аминокислот валина и изолейцина (А. I);

Таблица 5. Ориентировочная потребность в изолейцине, лейцине и валине у детей с болезнью «кленового сиропа» в зависимости от возраста*

Возраст больных	Суточная потребность в аминокислотах мг/кг массы тела		
	Изолейцин	Лейцин	Валин
0 –6 мес.	30-90	40-100	40-95
7 – 12 мес.	30-70	40-75	30-80
1 –3 года	20-70	40-70	30-70
3 –7 лет	20-30	35-65	250-490
7 –11 лет	20-30	30-65	30-50
11-14 лет	20-30	30-60	25-40
14-18 лет	10-30	15-50	15-30

*- адаптировано из Frazier DM, 2014.

Таблица 6. Специализированные продукты на основе аминокислот без лейцина, изолейцина и валина*.

Наименование продукта	Белок (экв.) г	Жир, г	Углеводы, г	Энергетическая ценность, ккал	Возраст применения
Нутриген 14 –val,- ile,- leu	14	23	50,4	470	от 0 до 1 г.
Нутриген 20 –val,- ile,- leu	20	18	50,3	443	старше 1 г.
Нутриген 40 –val,- ile,- leu	40	13,1	31,3	401	старше 1 г.
Нутриген 70 –val,- ile,- leu	70	0	3,9	296	старше 1 года
MSUD Anamix	13,1	23	49,8	466	от 0 до 1 г.

infant					
MSUD Maxamaid	25	<0,5	51	309	старше 1 г.
MSUD Maxamum	39	<0,5	34	297	старше 1 г.

*- все продукты зарегистрированы на территории РФ.

- содержание лейцина в продуктах отличается вариабельностью. Рекомендуется пользоваться одними справочными материалами по химическому составу продуктов, так как в разных справочниках данные могут отличаться;

- для облегчения расчетов лейцина в продуктах целесообразно применять стандартные таблицы, содержащие данные о количестве продукта, соответствующего 50 мг лейцина (таблица 7).

Таблица 7. Ориентировочное количество некоторых продуктов, соответствующее 50 мг лейцина.

Продукты	Количество	Белок (г)	Лейцин (мг)
Коровье молоко	15 мл	0,5	50
Картофель	60 г	1,0	55
Рис	25 г	0,6	47
Брокколи	45 г	1,4	51
Шпинат	20 г	0,4	54
Бананы	55 г	0,7	53

Потребность в изолейцине и валине ниже, чем в лейцине. Если наблюдается резкое снижение изолейцина и валина в плазме крови могут развиваться тяжелый энтеропатический акродерматит и мегалобластическая анемия. В этих случаях необходима компенсация дефицита изолейцина и валина с помощью монодобавок соответствующих аминокислот (начальная доза изолейцина и/или валина 50-100 мг в сутки (в два приема) с целью поддержания их уровня в сыворотке крови не ниже 200-400 мкмоль/л (В.И).

Примерный суточный набор продуктов для ребенка дошкольного возраста приведен в таблице 8 .

Таблица 8. Примерный суточный набор продуктов, его химический состав и энергетическая ценность для детей с болезнью «кленового сиропа» дошкольного возраста

Продукты	Количество мл/ г	Химический состав, г			Энергоцен ность, ккал	Лейцин мг
		белки	жиры	углеводы		
Хлеб безбелковый	140	1,06	3,5	84,2	378	-
Хлебобулочные изделия	30	0,23	2,7	19,4	105	-
Сухая смесь «Оладышек»	54	0,87	1,8	50	79,3	-
Вермишель безбелковая	13,7	0,12	0,08	11,2	47,9	
Крупа овсяная	25	1,7				195
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	30	-	29,9	-	269,7	-
Сахар	30	-	-	29,9	113,7	-
Варенье	20	-	-	14,0	56	-
Картофель	100/70	1,4	0,28	11,4	56	112
Капуста свежая	55/44	0,79	0,05	2,1	11,9	22,5
Морковь	95/76	0,98	0,07	4,8	25,8	33
Свекла	60/48	0,72	0,05	4,32	20,2	32,4
Кабачки	25/19	0,12	0,06	1,0	4,75	6,3
Огурцы	5/4	0,03	-	0,11	0,65	2,5
Салат	10/9	0,12	-	0,18	1,4	5,2
Помидоры	15/13	1,3	0,03	0,49	3,0	5,5
Томат-паста	8/7	0,35	-	1,33	7	-
Лук репчатый	5/4	0,05	-	0,32	1,45	1,6
Клюква	10	0,05	-	0,38	2,6	-
Соки	100	0,5	-	11,7	47	15
Фрукты свежие	200/170	0,9	0,5	16,6	78,17	35
Фрукты сухие	10	0,3	-	5,05	22,7	9,5
За счет натуральных продуктов		9,5	70	258	1700	465
Продукт 40 - leu	43,8	17,5	-	6,97	-	-
Всего		27	70	267	1800	465

При установлении диагноза болезни «кленового сиропа» для дифференцирования с тиамин-зависимой формой заболевания рекомендуется осуществлять пробное лечение тиаминном, который назначается в дозе 10 мг/кг/сут сроком на 2 недели. Нормализация уровня разветвленно-цепочечных аминокислот и их метаболитов дает основание

для установления тиамин-зависимой формы. В дальнейшем дети продолжают получать тиамин в дозе 50-300 мг/сут. Как правило, дополнительно назначают диетическое лечение с умеренным ограничением белка натуральных продуктов.

С целью усиления связывания метаболитов аминокислот с разветвленной цепью больным на длительный срок (напр., на 3-6 мес.) назначают карнитин из расчета 50-75 мг/кг/сут (в зависимости от возраста) за 2-3 приема (С. I).

Дополнительно в комплексе лечения детей используют витамины группы «В» в возрастных дозах (С. I).

По показаниям назначают антиконвульсанты; ноотропные препараты применяют с осторожностью во избежание провокации эпилептических приступов.

Лечение детей в период метаболического криза

Метаболические кризы, ведущие к критическим, угрожающим жизни состояниям, при болезни «кленового сиропа» характеризуются остро возникающей энцефалопатией, сопровождающейся дистонией, судорогами, приступами рвоты, признаками отека мозга. Состояние детей быстро ухудшается, вплоть до комы. Кризы обычно провоцируются неблагоприятными факторами, которые обуславливают усиление процессов клеточного катаболизма с накоплением преимущественно лейцина, а также других аминокислот с разветвленной цепью. Факторы, провоцирующие метаболический криз:

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

Тяжесть состояния, главным образом, обусловлена выраженным метаболическим кетоацидозом, гипонатриемией, угрозой отека мозга. Может иметь место гипогликемия. Состояние метаболического криза является показанием для госпитализации и проведения интенсивной терапии.

Лечение метаболического криза должно начинаться незамедлительно. Лечебные мероприятия направлены на прекращение накопления и усиление выведения из организма разветвленно-цепочечных аминокислот (в первую очередь, лейцина) и их токсичных производных.

Интенсивная терапия детей в период криза включает коррекцию кетоацидоза, водно-электролитных нарушений с отеком мозга, дополнительное введение глюкозы для энергетической поддержки и уменьшения интенсивности процессов катаболизма, активацию связывания накапливающихся органических кислот путем введения левокарнитина, коррекцию диетотерапии (А. I).

Пациентам в состоянии острого метаболического криза, при отсутствии быстрой положительной реакции на интенсивную терапию, сохраняющемся кетоацидозе и гипераммониемии, для более эффективного выведения токсичных метаболитов проводят перитонеальный диализ или гемодиализ (С. II).

Диетотерапия детей в период метаболического криза:

- перевести ребенка на питание исключительно смесью аминокислот без лейцина, валина, изолейцина (не более чем на 24-72 часа) в режиме 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 (В. I);
- количество общего потребляемого белка должно быть не ниже безопасного уровня (таблица 9) (D.II);
- обеспечить высококалорийное питание (таблица 9) 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, при необходимости вводят инсулин (В. I);

Таблица 7. Потребности в белке, жидкости и энергии у детей с болезнью «кленового сиропа» в период метаболического криза

Возраст	0-12мес	1-3 года	4-6 лет	7-10 лет
Общий белок г/кг/сут	1,8 – 1,5	1,3 – 1,2	1,1 – 1,0	1,01 – 0,99
Энергия Ккал/кг/сут	150-120	110-80	80-70	60-40
Жидкость (в т.ч. вода, глюкозосолевые, глюкозополимерные растворы)	120 мл/кг/сут.	100 мл/кг/сут.	1200-1500 мл/сутки	1500-2000 мл/сут.

- через 24-72 часа от начала лечения медленное постепенное введение продуктов, содержащих натуральный белок, из расчета $\frac{1}{4}$ необходимого суточного объема в первый день, $\frac{1}{2}$ - на 2-3-й день, $\frac{3}{4}$ - на 3-4-й день, далее в полном объеме. Источником натурального белка для детей первого года жизни является материнское молоко/детская молочная смесь, для детей старше года также низкобелковые продукты на основе крахмалов, крупы, овощи, фрукты. В период выхода из метаболического криза с целью поддержания соответствующей энергетической ценности рациона продолжают использовать мальтодекстрин. Пища должна иметь щадящую кулинарную обработку (D.II);

- увеличение квоты натурального белка проводят в соответствии с нутритивным статусом ребенка, для детей первого года жизни следует учитывать, что содержание лейцина в грудном молоке составляет 1 мг/мл (D.II);

- в тяжелых случаях назначают парентеральное питание с использованием аминокислотных смесей, липидов, растворов глюкозы для в/в введения (В.П);
- при отсутствии эффекта от интенсивной терапии возможно проведение гемодиализа или перитонеального диализа (С. П).

По некоторым данным, благоприятный эффект дает поддержание изолейцина и валина в крови на высоком уровне 500-800 мкмоль/л, что создает конкуренцию для транспорта лейцина в клетку. Кроме того, рекомендуется дополнительное назначение тирозина, аланина и глутамина (до 100-200 мг/кг) с целью ингибирования перехода лейцина через гематоэнцефалический барьер.

С целью устранения повторных приступов рвоты больным рекомендуется назначать зофран (ондансетрон) в суточной дозе 0,1-0,2 мг/кг детям раннего возраста, 2 мг – детям в возрасте 2-7 лет, 4 мг – детям в возрасте 8-12 лет (однократно). Препарат может вводиться внутривенно, в свечах per rectum, в таблетках или в виде сиропа per os.

Коррекция метаболического кетоацидоза осуществляется внутривенным введением щелочных растворов гидрокарбоната натрия, Трисоля или Трисамина. 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. При этом показатели кислотно-основного состояния крови регулярно (каждые 6-12 часов в зависимости от тяжести состояния) контролируют (В. I).

Для предотвращения отека мозга, устранения гипонатриемии назначают внутривенное введение 5-10% гипертонического раствора хлорида натрия (5-10 мЭкв/кг/сут) под контролем содержания натрия в крови для обеспечения сывороточного уровня >140 мЭкв/л. С целью повышения осмолярности плазмы и выведения жидкости из ткани мозга используют осмотический диуретик маннитол. Препарат вводят внутривенно в суточной

дозе 0,5-1,5 г/кг (за 2-3 введения в течение 10-20 мин). Доза для детей первого года жизни составляет 5-15 г/сут, для детей младшего возраста - 15-30 г/сут, в старшем возрасте - 30-75 г/сут. Осмолярность плазмы рекомендуется сохранять на уровне 300-320 мОсм/л. Для усиления дегидратационного эффекта, торможения тубулярной реабсорбции натрия и хлора назначают фуросемид (лазикс) в дозе 1-3 мг/кг 1-2 раза в сутки (с интервалом не менее 6-8 час.). С целью устранения энергетического дефицита и гипогликемии проводят внутривенное введение 10%-20% раствора глюкозы из расчета 20 мл/кг под контролем содержания глюкозы в крови (А.І).

Для активации связывания накапливающихся органических кислот суточную дозу карнитина увеличивают до 100-150 мг/кг. Предпочтительно внутривенное или внутримышечное введение препарата (В. І).

В случае низкой эффективности проводимой терапии, при неблагоприятном течении болезни с частыми кетоацидотическими кризами осуществляют трансплантацию печени (В.ІІ), для этого необходимо:

- подготовить кандидатов для трансплантации и обеспечить хороший метаболический контроль путем диетотерапии (С. ІІ);

- предотвратить метаболическую декомпенсацию в периоперационный период (В.І).

Для больных, успешно перенесших трансплантацию печени, рекомендуется расширить диету (С. І) и обеспечить помощь в переходе на расширенную диету с мониторингом антропометрических показателей и нутритивного статуса (Е. ІІ).

В процессе комплексного лечения осуществляют контроль нутритивного статуса и фактического питания, контроль показателей клинического анализа крови, уровня гемоглобина, общего белка, альбумина, глюкозы, мочевины, сывороточного железа, натрия, лактата, КЩС, аминокислот, свободного карнитина, экскреции кетокислот с разветвленной цепью с мочой (В.І).

Кратность проведения анализов определяется состоянием ребенка, но в период инфекционных заболеваний, при угрозе метаболического криза – не реже 1 раза в 7-10 дней, КЩС - ежедневно до стабилизации показателей.

Уровни аминокислот должны быть приближены к референсным возрастным значениям. Содержание лейцина, изолейцина и валина в крови рекомендуется поддерживать на уровне, слегка превышающем нормальные параметры. Оптимальным считается уровень лейцина 75-200 мкмоль/л (у детей до 5 лет) и 75-300 мкмоль/л (у детей старше 5 лет), при выведении ребенка из метаболического криза указанный уровень лейцина служит показанием для начала введения натурального белка (В.І).

В домашних условиях для контроля метаболического состояния возможно использование более доступного теста с динитрофенилгидразином (ДНФГ-тест). Кратность проведения теста определяется состоянием ребенка, но не реже 1 раз в 7-14 дней (D.ІІ).

Свободный карнитин в крови необходимо поддерживать на уровне, соответствующем верхней границе нормы: 40-60 мкмоль/л. При снижении показателя даже в пределах нормальных значений (норма 20-60 мкмоль/л) рекомендуется увеличить дозу левокарнитина.

Осуществляют 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 (D.ІІ).

Снижение уровня гемоглобина, железа, общего белка, альбумина и аминокислот указывает на недостаточность нутритивной поддержки. Тенденция к снижению рН крови, дефициту оснований, уменьшение содержания свободного карнитина, глюкозы, нарастание уровня лейцина, изолейцина, валина и соотношения лейцин/аланин (или лейцин/тирозин),

увеличение мочевой экскреции метаболитов кетокилот служат предвестниками развития кетоацидотического криза.

В качестве примера в таблице 8 представлено содержание аминокислот с разветвленной цепью в крови у ребенка с «болезнью кленового сиропа» до начала и на фоне адекватной терапии, диагноз был установлен в возрасте 8 недель.

Таблица 8. Динамика содержания аминокислот с разветвленной цепью (мкмоль/л) в крови ребенка с классической формой «болезни кленового сиропа»

Аминокислоты	Возраст ребенка		Норма
	8 нед. (до лечения)	2 года 9 мес (на лечении)	
Лейцин	3421	98	50-160
Изолейцин	472	305	30-90
Валин	754	434	80-290
Аланин	151	410	200-400
Лейцин/аланин	22,6	0,24	0,1-0,4

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

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

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

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 (А. I).

Ежегодно дети должны проходить углубленную диспансеризацию в условиях дневного стационара (длительность госпитализации не менее 10 суток), где также осуществляются необходимые реабилитационные мероприятия (А. I).

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 и пренатальную диагностику.

Медико-генетический риск повторения заболевания в семье составляет 25%. В связи с установлением генного дефекта и локализации мутантного гена профилактика заболевания достигается путем проведения пренатальной диагностики и молекулярно-генетического исследования биоптата хориона с выявлением мутации соответствующего гена или определения органических кислот в амниотической жидкости.

Неонатальный скрининг в Российской Федерации не проводится.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

Прогноз состояния и уровня психического развития больных зависит от многих факторов: формы заболевания и связанной с ней тяжести энзимного дефекта; сроков начала и адекватности специализированного лечения; эффективности интенсивной терапии кетоацидотических кризов, ведущих к отеку головного мозга и глубокому поражению ЦНС. Прогноз заболевания относительно благоприятный для жизни при ранней диагностике и тщательном метаболическом контроле.

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. Dianne M. Frazier, Courtney Allgeier, Caroline Homer, Barbara J. Marriage, Beth Ogata, Frances Rohr, Patricia L. Splett, Adrya Stenbridge, Rani H. Singh. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: An evidence- and consensus-based approach *Molecular Genetics and Metabolism*: 112 (2014); 210–217.
4. Frazier DM, Allgeier C, Homer C, Marriage BJ, Ogata B, Rohr F, Splett PL, Stenbridge A, Singh RH. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab*. 2014 Jul;112(3):210-7.
5. D. Chuang, R. Wynn, V. Shih, Maple Syrup Urine Disease (Branched-chain Ketoaciduria), in: D. Valle, A. Beaudet, B. Vogelstein, K. Kinzler, et al., (Eds.), McGraw Hill, New York, 2008.
6. M.M. Nellis, A. Kasinski, M. Carlson, R. Allen, A.M. Schaefer, E.M. Schwartz, D.J. Danner. Relationship of causative genetic mutations in maple syrup urine disease with their clinical expression. *Mol. Genet. Metab*. 80 (2003) 189–195.
7. K. Strauss, E. Puffenberger, D. Morton. Maple syrup urine disease, in: R. Pagon, M. Adam, T. Bird, et al., (Eds.), *Gene Reviews*, University of Washington, Seattle, WA, Jan. 30, 2006, pp. 1993–2013, (Updated 2013 May 9).

8. Roya Riazi, Mahroukh Rafii, Joe T. R. Clarke, Linda J. Wykes, Ronald O. Ball and Paul B. Pencharz. Total branched-chain amino acids requirement in patients with maple syrup urine disease by use of indicator amino acid oxidation with L-[1-13C] phenylalanine. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287: E142–E149, 2004.
9. Zeltner NA, Huemer M, Baumgartner MR, Landolt MA. Quality of life, psychological adjustment, and adaptive functioning of patients with intoxication-type inborn errors of metabolism - a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Oct 25;9:159.
10. Singh RH, Rohr F, Splett PL. Bridging evidence and consensus methodology for inherited metabolic disorders: creating nutrition guidelines. *J Eval Clin Pract*. 2013 Aug;19(4):584-90.
11. Badell IR, Hanish SI, Hughes CB, Hewitt WR, Chung RT, Spivey JR, Knechtle SJ. Domino liver transplantation in maple syrup urine disease: a case report and review of the literature. *Transplant Proc*. 2013 Mar;45(2):806-9.
12. Burrage LC, Nagamani SC, Campeau PM, Lee BH. Branched-chain amino acid metabolism: from rare Mendelian diseases to more common disorders. *Hum Mol Genet*. 2014 Sep 15;23(R1):R1-8.
13. Sitta A, Ribas GS, Mescka CP, Barschak AG, Wajner M, Vargas CR. Neurological damage in MSUD: the role of oxidative stress. *Cell Mol Neurobiol*. 2014 Mar;34(2):157-65.