Клинические рекомендации

Болезнь «кленового сиропа»

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:	E71.0
Возрастная группа:	дети/взрослые
Год утверждения:	**20_**

Разработчик клинической рекомендации:

- Союз педиатров России
- Ассоциация медицинских генетиков
- Общероссийская общественная организация содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов»
- Российское трансплантологическое общество

Оглавление

Список сокращений 4
Термины и определения 5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7
1.4 Особенности кодирования по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10) 7
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 8
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 9
2.1 Жалобы и анамнез 9
2.2 Физикальное обследование 10
2.3 Лабораторные диагностические исследования 11
2.4 Инструментальные диагностические исследования 13
2.5 Иные диагностические исследования 15
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 15
3.1 Консервативное лечение 15
3.1.1 Общие принципы консервативного лечения 15
3.1.2 Лечение в период метаболического криза 18
3.2 Хирургическое лечение 22
3.3 Иное лечение 22
3.4 Плановое оперативное вмешательство, анестезия. 22
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов 23
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 23
5.1. Профилактика 23
5.2 Диспансерное наблюдение 24
6. Организация оказания медицинской помощи 28
6.1 Показания для госпитализации в медицинскую организацию 28
6.2 Показания к выписке пациента из медицинской организации 29
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 30
Критерии оценки качества медицинской помощи 31
Список литературы 32
Приложение А1. Состав рабочей группы 38

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 42
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 44
Приложение А3.1. Схема метаболических процессов, приводящих к развитию болезни «кленового сиропа» 46
Приложение А3.2. Нормы физиологической потребности в основных пищевых веществах и энергии для здоровых детей 47
Приложение А3.3. Расчет питания, химический состав и энергетическая ценность для детей с болезнью «кленового сиропа» 49
Приложение А3.4. Расчет диеты. Примеры 53
Приложение А3.5. Рекомендуемое содержание аминокислот в плазме крови 56
Приложение А3.6. Разброс концентраций аминокислот с разветвленной цепью в плазме крови условно здоровых и пациентов детского возраста с БКС 56
Приложение А3.7. Расшифровка примечаний 57
Приложение Б. Алгоритмы действия врача 58
Приложение Б1. Алгоритм действия врача при БКС в период метаболического криза 60
Приложение В. Информация для пациента 61
Приложение В1. Пример «экстренной памятки» 66
Приложение Г1-GN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 68

Список сокращений

БКС - болезнь кленового сиропа

ГЭБ-гематоэнцефалический барьер

КЩС – кислотно-щелочное состояние

КФК – креатинкиназа

ДНФГ-тест – тест с динитрофенилгидразином

МРТ – магнитно-резонансная томография

МС/МС – тандемная масс-спектрометрия

СРБ – С-реактивный белок

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦНС – центральная нервная система

BCAA - branched-chain amino acids (аминокислоты с разветвленной цепью: лейцин, изолейцин и валин)

BCKD - Branched-chain Alpha-keto Acid Dehydrogenase (комплекс ферментов дегидрогеназы альфа-кетокислот с разветвленной цепью)

Термины и определения

Гемодиализ – метод внепочечного очищения крови, во время которого происходит удаление из организма токсических продуктов обмена веществ, нормализация нарушений водного и электролитного балансов, при этом очищение крови осуществляется через искусственную мембрану с применением аппарата «искусственная почка».

Метаболический криз – критическое, угрожающее жизни состояние, спровоцированное неблагоприятными факторами, обуславливающими усиление процессов клеточного катаболизма с накоплением преимущественно лейцина и других аминокислот с разветвленной цепью и проявляющееся остро возникшей энцефалопатией, дистонией, судорогами, приступами рвоты, признаками отека мозга.

Перитонеальный диализ - метод внепочечного очищения крови, во время которого происходит удаление из организма токсических продуктов обмена веществ, нормализация нарушений водного и электролитного балансов, при этом очищение крови производится за счёт смены специальных растворов в брюшной полости, а в качестве мембраны выступает брюшина пациента.

Цикл Кребса (цикл трикарбоновых кислот, цикл лимонной кислоты) – сложный циклический ферментативный процесс, при котором в организме происходит окисление пировиноградной кислоты с образованием углекислого газа, воды и энергии в виде АТФ, занимает центральное положение в общей системе обмена веществ и энергии живых организмов.

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Болезнь «кленового сиропа» (лейциноз) (БКС) – наследственное заболевание из группы аминоацидопатий, обусловленное дефицитом дегидрогеназы кетокислот с разветвленной цепью, приводящее к нарушению метаболизма аминокислот лейцина, изолейцина, валина. Заболевание характеризуется широким клиническим полиморфизмом от тяжелых форм, протекающих в виде острой младенческой энцефалопатии (большинство случаев) до легких форм, манифестирующих в подростковом возрасте [3,4,6,10].

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

Заболевание вызвано дефицитом комплекса ферментов дегидрогеназы альфа-кетокислот с разветвленной цепью (BCKD - Branched-chain Alpha-keto Acid Dehydrogenase), обеспечивающим окислительное декарбоксилирование (второй этап катаболизма) аминоксилот с разветвленной цепью: лейцина, изолейцина и валина (BCAA - branched-chain amino acids). Этот мультиферментный комплекс, ассоциирован с внутренней мембраной митохондрий и состоит из 3 каталитических компонентов: E_1 (состоит из 2-х отдельных субъединиц E1α и E1β), E_2 и E_3 и ассоциирован с 2 регуляторными ферментами BCKD-фосфатазой и BCKD-киназой. Коферментом E1α-субъединицы служит тиамин пирофосфат. БКС обусловлена мутациями в генах, кодирующих E1, E2 и E3 компоненты BCKD: ген *BCKDHA* (E1α-субъединица) локализован на длинном плече хромосомы 19 (19q13.1-q13.2); ген *BCKDHB (*E1β-субъединица) - на коротком плече хромосомы 6 (6p22-p21); ген *DBT* (E_2-протеин) – на коротком плече хромосомы 1 (1p31); ген *DLD* (E_3-протеин) - на длинном плече 7 хромосомы (7q31-q32). Тип наследования заболевания БКС – аутосомно-рецессивный [3,6,10].

Патогенез заболевания связан с нарушением обмена и накоплением в биологических жидкостях аминокислот с разветвленной цепью, а также их производных – 2-оксо-изокапроновой, 2-гидрокси-изокапроновой, 2-оксо-3-метилвалериановой, 2-оксо-изовалериановой, 2-гидрокси-изовалериановой и 2-гидрокси-3-метилвалериановой кислот. Основной нейротоксический эффект обусловлен высоким уровнем лейцина и его метаболитов. Гиперлейцинемия ингибирует транспорт тирозина, триптофана и других незаменимых аминокислот через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и, таким образом, ограничивает доставку субстратов для синтеза катехоламинов, серотонина и белка в головном мозге, что ведет к нейромедиаторным расстройствам. Большую роль в патогенезе

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

играет кетоацидоз, осмотическая дисрегуляция, 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 E_3-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 [6,8,10].

Схема метаболических нарушений, наблюдающихся при БКС, представлена в Приложении А3.1.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Заболевание является панэтническим. Частота среди новорожденных 1:185000 [16]

В некоторых популяциях встречается с большей частотой: частота среди живорожденных у евреев-ашкенази составляет 1:26000, у галийского населения в Испании- 1:52 500, у меннонитов- 1:176.

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

E71.0 – Болезнь «кленового сиропа».

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Выделяют несколько клинико-генетических форм БКС в зависимости от возраста манифестации, тяжести клинических симптомов и возможности ответа на лечение #тиамином**:

- классическая, или неонатальная (наиболее частая);
- промежуточная;
- интермиттирующая;
- тиамин-зависимая;
- обусловленная дефицитом E_3-протеина и сопровождающаяся лактат-ацидозом

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

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

Классическая форма заболевания и вариант обусловленный дефицитом E_3-протеина обычно дебютируют в неонатальный период, в то время как остальные формы могут манифестировать в любом возрасте с декомпенсацией в периоды повышенного катаболизма, интеркуррентных инфекций. Клинические признаки классической формы БКС, как правило, проявляются на первой неделе жизни. При манифестации эта форма характеризуется генерализованными судорогами, повышенной возбудимостью (резкий крик), отказом от пищи, упорной рвотой, мышечным гипертонусом, признаками обезвоживания. Возбуждение сменяется вялостью, угнетением центральной нервной системы, сомноленцией, комой, появляется парадоксальное дыхание, слабый пульс. Периоды мышечного гипертонуса чередуются с выраженной гипотонией. Характерны стереотипные движения, такие как «фехтование» и «езда на велосипеде».

Заболевание протекает очень тяжело и нередко приводит к летальному исходу в раннем детском возрасте (основной причиной смерти является отек мозга).

У детей старше 1 года наблюдается задержка психомоторного развития, умственная отсталость, боли в эпигастрии, анорексия, рвота, мышечная слабость, измененный уровень сознания, нарушения движения, атаксия, психиатрические симптомы, эритематозные высыпания, частые инфекционные заболевания, судорожный синдром. Эпизоды метаболической декомпенсации могут провоцироваться лихорадкой, инфекцией, физическими упражнениями, травмой или хирургическими операциями [3,4,6,19,23].

Интермиттирующая форма заболевания является второй по частоте после классической формы и имеет более легкую клиническую картину. Пациенты развиваются в соответствии с возрастом до 1-2 лет, когда на фоне интеркуррентных заболеваний и после высокобелковой диеты развиваются эпизоды метаболической декомпенсации, сопровождающиеся нарушениями сознания (сомноленция, летаргия, кома), атаксией, судорогами, специфическим запахом мочи (сладкий, карамельный) [14,23].

Промежуточная форма заболевания характеризуется проблемами со вскармливанием, задержкой физического развития, задержкой психомоторного развития, интеллектуальной недостаточностью, судорогами и другими неврологическими нарушениями, описанными при классической форме заболевания.

Точно неизвестно, существуют ли форма болезни полностью чувствительная к тиамину и не нуждающаяся в диетотерапии. Считается, что эти пациенты имеют высокую остаточную активность фермента BCKD ex vivo до 40% от нормы и клиническое течение, аналогичное промежуточной форме. На сегодняшний день ни один пациент с «тиамин-

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

чувствительным» БКС не получал лечение только #тиамином**. Терапия включает комбинацию #тиамина** (дозы от 10 до 1000 мг / день) с диетическим ограничением разветвленных аминокислот [15,16,24, 38, 39].

Клиническая картина при форме заболевания, обусловленной дефицитом E_3-протеина, схожа с промежуточной формой болезни «кленового сиропа» за исключением рано выявляемого лактат-ацидоза. Заболевание имеет широкий фенотипический спектр от ранней неврологической манифестации до изолированного поражения печени, проявляющегося во взрослом возрасте.

Для всех детей с болезнью «кленового сиропа» характерен необычный ароматический запах мочи, описанный как запах кленового сиропа или запах карамели.

Дифференциальный диагноз следует проводить с гипогликемическими состояниями (например гиперинсулинизмом), менингитом, энцефалитом, гипоксическими поражениями центральной нервной системы, внутричерепными кровоизлияниями, внутриутробными инфекциями и наследственными нарушениями обмена веществ, которые проявляются в неонатальный период: дефицит бета-кетотиолазы, нарушение цикла мочевины, глициновая энцефалопатия (некетотическая гиперглицинемия), с другими формами аминоацидопатий и органических ацидурий, митохондриальными болезнями и дегенеративными заболеваниями ЦНС.

Выявление пациентов при проведении неонатального скрининга значительно снижает риск умственной отсталости, психических и соматических нарушений [8, 26].

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

Критериями установления нарушений БКС является характерное изменение концентрация аминокислот лейцина, изолейцина, валина в крови, а также соотношения лейцин+изолейцин/аланин, валин/фенилаланин и лейцин+изолейцин/фенилаланин в крови и выявление патогенных вариантов в соответствующих генах в гомозиготном / компаунд-гетерозиготном состоянии

2.1 Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза и жалоб рекомендовано обратить внимание на:

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

- *отягощенный семейный анамнез (наличие в семье больного с подтвержденным диагнозом БКС, наличие в семье случая синдрома «внезапной смерти младенца»)*
- *внезапное ухудшение состояния на фоне полного здоровья или ОРВИ,*
- *нарушения вскармливания;*
- *частые срыгивания;*
- *рвоту;*
- *угнетение сознания;*
- *вялость, слабость, сонливость;*
- *судороги;*
- *беспокойное поведение, плаксивость;*
- *повышенное потоотделение;*
- *мышечную гипотонию/мышечный гипертонус;*
- *непроизвольные/насильственные движения («фехтование» и «езда на велосипеде»);*
- *сладковатый запах мочи/тела;*

Начало заболевания в детском возрасте может быть связано со следующими факторами:

- *употребление большого количества белковой пищи;*
- *длительное голодание, неоправданные ограничения в диете, низкая калорийность пищевого рациона;*
- *интеркуррентные респираторные или желудочно-кишечные инфекционные заболевания;*
- *физическая или психоэмоциональная нагрузка.*

2.2 Физикальное обследование

Пациенту с подозрением на БКС следует провести физикальное обследование, обращая внимание на физическое и психическое развитие, тургор кожи, мышечный тонус и необычный запах мочи и кожи, похожий на запах кленового сиропа.

При осмотре необходимо обратить внимание на основные физикальные проявления:

неонатальный период

- *вялость, сонливость;*
- *нарушение сознания (сопор, кома);*
- *судороги;*
- *рвота, отказ от еды;*
- *апноэ;*
- *потеря массы тела, задержка физического развития;*

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

- *задержка моторного развития;*
- *мышечная гипотония;*
- *пирамидные нарушения (повышение сухожильных рефлексов, наличие патологических стопных знаков);*
- *тремор;*
- *непроизвольные/насильственные движения («фехтование» и «езда на велосипеде»);*
- *клинические признаки сепсиса.*

Дети первых лет жизни

- *эпизодически возникающая рвота;*
- *задержка психомоторного и речевого развития;*
- *изменение мышечного тонуса;*
- *периодическая атаксия, тремор;*
- *судороги;*
- *инсультоподобные состояния.*

Подробно данные физикального обследования описаны в разделе «клиническая картина».

2.3 Лабораторные диагностические исследования

● **Рекомендуется** всем пациентам с клиническими признаками БКС исследование кислотно-основного состояния и газов крови (в т.ч., исследование уровня водородных ионов (pH) крови, исследование уровня буферных веществ в крови), уровня глюкозы в крови, уровня натрия в крови, уровня молочной кислоты (лактата) в крови, уровня аммиака в крови, кетоновых тел в моче экспресс-методом с целью диагностики метаболических нарушений их коррекции, определения тактики дальнейшего ведения, динамического наблюдения [3, 4, 6,8, 15].

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

Комментарии: *у пациентов с БКС в период метаболического криза определяется метаболический кетоацидоз, гипонатриемия, гипогликемия, гипераммониемия, сопровождающиеся угрозой отека мозга и требующие интенсивной коррекции выявленных нарушений. Исследования в случае острого состояния необходимо провести в срочном порядке.*

● **Рекомендуется** проведение общего (клинического) анализа крови развернутого (гемоглобин, количество эритроцитов, цветовой показатель, количество лейкоцитов,

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

тромбоцитов, лейкоцитарная формула и скорость оседания эритроцитов) пациентам с клиническими проявлениями БКС для оценки основных параметров кроветворения и наличия воспалительных процессов [24, 31].

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

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

- **Рекомендуется** проведение общего (клинического) анализа мочи пациентам с клиническими проявлениями БКС для оценки состояния мочевыводящих путей и почек [24, 31].

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

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

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

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

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

- **Рекомендуется** комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом тандемной масс-спектрометрии (ТМС), комплексное определение содержания органических кислот в моче пациентам с клиническими проявлениями БКС с целью биохимического подтверждения диагноза [3,6,8].

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

Комментарий: *при БКС повышается концентрация аминокислот лейцина, изолейцина, валина в крови, а также соотношения лейцин+изолейцин/аланин, валин/фенилаланин и лейцин+изолейцин/фенилаланин, в моче наблюдается повышение экскреции органических кислот - 2-оксо-изокапроновой, 2-гидрокси-изокапроновой, 2-оксо-3-метилвалериановой, 2-*

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

оксо-изовалериановой, 2-гидрокси-изовалериановой и 2-гидрокси-3-метилвалериановой кислот. Возможные колебания концентрации аминокислот в плазме крови представлены в приложении А3.6. Проводится в процессе динамического наблюдения, частота определяется индивидуально.

- **Рекомендуется** проведение анализа генов *BCKDHA, BCKDHB, DBT и DLD* всем пациентам с клиническими и биохимическими проявлениями БКС с целью молекулярно-генетического подтверждения диагноза [3, 5, 6, 49].

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

Комментарий: *необходимо исследование кодирующих и прилегающих интронных областей генов BCKDHA, BCKDHB, DBT и DLD методом массового параллельного секвенирования (анализ экзома или таргетные панели). Наиболее часто встречаются мутации в гене BCKDHB (~60% всех случаев), возможно начать исследование с этого гена методом секвенирования по Сенгеру. Мутации в гене DLD ведут к особой форме болезни, которая рассматривается как митохондриальное заболевание. При подозрении на БКС, учитывая риск развития жизнеугрожающего состояния, лечение следует начинать до выявления молекулярно-генетической причины болезни. В случае применения методов молекулярно-генетического исследования при подтверждении диагноза необходимо обследование родителей пациента на гетерозиготное носительство выявленных мутаций с последующим использованием результатов обследования при проведении пренатальной диагностики в информативных по БКС семьях [1,3,4,5]*.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга пациентам с клиническими проявлениями БКС (особенно в острый период и при наличии неврологической симптоматики) с целью выявления признаков отека головного мозга [12].

Уровень убедительности доказательств – С, уровень достоверности доказательств- 4.

Комментарий: *Наркоз по показаниям. У пациентов с БКС могут отмечаться как диффузные, так и локальные отеки тканей головного мозга. Локальные отеки у пациентов с БКС в основном затрагивают белое вещество мозжечка, ствол мозга, бледный шар, внутреннюю капсулу и таламус [11,12]. Проводится в процессе динамического наблюдения, необходимость и частота определяется индивидуально.*

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

- **Рекомендуется** проведение нейросонографии пациентам с клиническими проявлениями БКС (особенно в острый период и при наличии неврологической симптоматики) с целью выявления признаков отека головного мозга [42, 43].

Уровень убедительности доказательств – С, уровень достоверности доказательств- 4.

Комментарий: *выявляются эхографические признаки отека головного мозга: Диффузное повышение эхогенности паренхимы головного мозга, снижение дифференцировки борозд и извилин, щелевидные ликворные пространства. Проводится в процессе динамического наблюдения, необходимость и частота определяется индивидуально.*

- **Рекомендуется** проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ) пациентам с БКС при наличии неврологической симптоматики для выявления эпилептической активности (при диагностике и далее при наличие судорожного синдрома) [23, 33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *в том числе ЭЭГ с видеомониторингом. Проводится в процессе динамического наблюдения, необходимость и частота определяется индивидуально*

- **Рекомендуется** проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости пациентам с БКС для выявления поражения печени [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- **Рекомендуется** оценка состояния почек пациентам с БКС проведение ультразвукового исследования почек с целью выявления структурных нарушений [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- Рекомендовано регулярное проведение эхокардиографии пациентам с БКС для своевременной диагностики патологии сердца [44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

2.5 Иные диагностические исследования

Консультации специалистов могут оказываться пациентам на разных этапах оказания медицинской помощи, в том числе в период диагностики заболевания.

- **Рекомендуются** для диагностики пациентов с подозрением на БКС применять мультидисциплинарный подход в виду того, что заболевания характеризуются поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей [1,6, 17].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *показаны первичные и повторные консультации врача-генетика, врача-офтальмолога, врача-невролога, врача-гастроэнтеролога, врача-диетолога, врача-эндокринолога, врача-кардиолога, врача-детского кардиолога, врача-нефролога, врача-педиатра, врача-терапевта/ врача общей практики (семейного врача), врача-психиатра, медицинского психолога, а также врачей других специальностей пациентам, имеющим нарушения функций соответствующих органов и систем*

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

Стратегия лечения заключается в снижении образования токсичных метаболитов, прежде всего, лейцина, а также изолейцина и валина, предупреждении развития кетоацидоза, поражения нервной системы и внутренних органов с обеспечением процессов анаболизма, нормального роста и нутритивного статуса детей.

3.1 Консервативное лечение

3.1.1 Общие принципы консервативного лечения

- **Рекомендовано** пациентам с клиническими проявлениями, характерными для БКС ограничить поступление белка (в том числе до получения лабораторных результатов, подтверждающих заболевание): с целью предотвращения развития метаболического криза [1,4,6,10]

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

Комментарии: *поскольку развитие метаболического криза может привести к необратимым изменениям со стороны нервной системы, при подозрении на БКС следует собрать биоматериал для проведения биохимического тестирования и затем перевести*

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

пациента на питание с низким содержанием белка (минимальный безопасный уровень белка представлен в Приложении А3.2) при этом обеспечить достаточное количество калорий. Для детей первого полугодия жизни применяется грудное вскармливание или вскармливание детскими молочными смесями с низким содержанием белка (1,2 -1,3 г/100 мл восстановленного продукта), для детей старше 6 месяцев – исключение высокобелковых продуктов (мясо, творог, рыба) из рациона. Биохимические тесты проводятся в течение 3-7 дней, а Молекулярно-генетические исследования могут потребовать около 2- 3 недель. Поэтому, необходимо чтобы в этот период ребенок находился на низкобелковой диете [1,2,8].

- **Рекомендуется** после подтверждения диагноза БКС всем пациентам строгое ограничение белка натуральных пищевых продуктов с целью сведения к необходимому минимуму поступление в организм аминокислот лейцина, изолейцина, валина. [1,2,3,5,8,15,24]

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

Комментарии: *Основные принципы специализированной диетотерапии включают:*

- *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, адаптированные молочные или соевые смеси, для детей второго полугодия жизни и старше – запрет на введение в качестве прикорма высокобелковых продуктов (мяса, рыбы, творога, яиц, молочных продуктов, бобовых и т.д.);*
- *обязательная компенсация дефицита белка за счет использования специализированных смесей на основе аминокислот без лейцина, изолейцина, валина, соответствующих возрастным потребностям ребенка в основных пищевых веществах и энергии. В начале лечения и в период метаболических кризов в течение 24 – 48 часов (не более!) использовать только специализированную смесь аминокислот [15];*
- *обеспечение достаточной энергетической ценности рациона для поддержания процессов анаболизма и предотвращения активации катаболизма;*
- *обеспечение пациента достаточным количеством жидкости;*
- *дробные кормления без длительных перерывов во избежание голодания, особенно у детей грудного и раннего возраста;*

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

- *обучение родителей правилам организации диетотерапии в межприступный период и в период угрозы метаболического криза.*

● **Рекомендуется** общий белок лечебного рациона в межприступный период пациентам с БКС рассчитывать исходя из возрастных потребностей пациента (Приложение А3.2), а также с учетом толерантности пациента к белку в зависимости от формы заболевания и тяжести его течения [1,8].

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

Комментарии:

- *квота белка натуральных продуктов назначается с учетом минимальной потребности в патогенетически значимых аминокислотах – лейцине, валине, изолейцине (Приложение А3.2) и с учетом содержания лейцина в натуральных продуктах (1 г натурального белка содержит от 50 до 80 мг лейцина) и обеспечивается за счет низкобелковых продуктов (овощей, фруктов, специализированных низкобелковых круп и продуктов на основе крахмала). Коэффициент конверсии лейцина представлен в приложении А3.3;*
- *с целью компенсации дефицита белка используются специализированные продукты на основе аминокислот без лейцина, изолейцина и валина (Приложение А3.3) и добавки отдельных аминокислот валина и изолейцина;*

Примерный суточный набор продуктов для ребенка дошкольного возраста приведен в Приложении А3.3.

● **Рекомендуется** добавление изолейцина и валина с помощью монодобавок соответствующих аминокислот всем пациентам с БКС с целью восполнения их дефицита [1,2,15,24].

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

Комментарии: *Если наблюдается резкое снижение изолейцина и валина в плазме крови, то могут развиваться осложнения в виде тяжелого энтеропатического акродерматита и мегалобластной анемии. Примерная доза изолейцина и/или валина 30-95 мг в сутки (в два приема) с целью поддержания их уровня в сыворотке крови не ниже 200-400 мкмоль/л [15,24]*

● **Рекомендуется** назначение #тиамина в лечебных дозировках пациентам с БКС при тиаминзависимой форме заболевания в качестве кофакторной терапии с целью снижения уровня лейцина в плазме [15,21,24, 38, 39].

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

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

Комментарии: *Терапия включает комбинацию #тиамина в таблетках (дозы от 10 до 1000 мг / день) с диетическим ограничением разветвленных аминокислот. Начальная доза #тиамина составляет 50-200 мг/ сут, которую пациент получает в течение 1 мес с оценкой BCAA в плазме и/или толерантности к диетическим BCAA. В случае чувствительности к #тиамину его прием следует продолжить на фоне ограничения в рационе продуктов, содержащих BCAA.* [15, 38]

- **Рекомендуется** назначение #левокарнитина всем пациентам с БКС при отсутствии медицинских противопоказаний с целью усиления связывания метаболитов аминокислот с разветвленной цепью [1,4, 8,10,40].

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

Комментарии: *#левокарнитин назначается на длительный срок (3-6 мес.).*

Назначают #левокарнитин обычно из расчета 50мг/кг/сут (в 2-3 приема в течение суток) [1,4, 8,10, 34]. Однако данная дозировка была рассчитана в ранних исследованиях с участием ограниченного числа пролеченных пациентов. В настоящее время четких данных об оптимальной дозе #левокарнитина у пациентов с БКС нет. Учитывая предполагаемое негативное воздействие рестриктивной диеты, потребность в #левокарнитине может быть более высокой [40].

- **Рекомендуется** симптоматическое лечение эпилепсии у пациентов с БКС согласно клиническим рекомендациям «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей» с целью коррекции симптоматики [51].

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

3.1.2 Лечение в период метаболического криза

При угрозе или в случае развития метаболического криза лечение должно начинаться незамедлительно.

Лечебные мероприятия направлены на прекращение образования и накопления токсичных органических соединений и выведение их из организма. Тактика лечения пациентов в период криза включает коррекцию диетотерапии, выведение накапливающихся органических кислот, коррекцию метаболического ацидоза, гипераммониемии и водно-электролитных нарушений, энергетическую поддержку и снижения интенсивности процессов катаболизма.

- **Рекомендуется** экстренная госпитализация и незамедлительное проведение интенсивной терапии пациентам с БКС при угрозе или в случае развития метаболического криза [1,9].

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

Уровень убедительности доказательств – С, уровень достоверности доказательств- 4.

Комментарии: *Лечение метаболического криза должно начинаться незамедлительно при появлении симптомов. Метаболические кризы, ведущие к критическим, угрожаемым жизни состояниям, при болезни кленового сиропа характеризуются остро возникающей энцефалопатией, сопровождающейся судорогами, приступами многократной рвоты, признаками отека головного мозга. Состояние детей быстро ухудшается, вплоть до комы. Может иметь место гипогликемия, гипонатриемия, признаки метаболического ацидоза. Провоцирующими неблагоприятными факторами, которые обусловливают развитие у пациентов с БКС метаболического криза являются:*

- *прием белка, лейцина, изолейцина и валина в количестве, превышающем толерантность организма больного ребенка;*
- *недоедание, низкая калорийность рациона;*
- *интеркуррентные респираторные или желудочно-кишечные инфекционные заболевания и другие факторы, провоцирующие катаболизм;*

Тяжесть состояния, главным образом, обусловлена выраженным метаболическим кетоацидозом, гипонатриемией, угрозой отека мозга.

- **Рекомендуется** пациентам с БКС в период метаболического криза перевести на питание исключительно смесью аминокислот без лейцина, валина, изолейцина, но не более чем на 24-48 часа с целью снижения уровня лейцина [15,24].

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

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

- **Рекомендуется** через 24-48 часа после отмены натурального белка (в период метаболического криза) пациентам с БКС постепенно вводить продукты, содержащие натуральный белок с целью предотвращения катаболизма и обеспечения необходимыми нутриентами [15,24].

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

Комментарии: *белки вводятся из расчета ¼ необходимого суточного объема – в первый день, ½ - на 2-3-й день, ¾ - 3-4-й день, далее в полном объеме. Источником натурального белка для детей первых шести месяцев жизни является материнское молоко/адаптированная молочная смесь, для детей второго полугодия жизни – также низкобелковые продукты прикорма, для детей старше года – низкобелковые натуральные*

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

продукты (крупы, овощи, фрукты, растительные масла) и специализированные продукты на основе крахмалов.

При наличии срыгиваний, рвоты, отказа от еды – кормление через назогастральный зонд или гастростому (установка гастростомы). Соблюдать режим дробных и частых кормлений с промежутками между кормлениями 2-3 часа. Суточный уровень белка – эквивалента должен быть не ниже безопасного уровня, при этом необходимо обеспечить высококалорийное питание (Приложение А3.2) с целью снижения образования токсичных метаболитов.

- **Рекомендуется** добавление или коррекция дозы изолейцина и валина с помощью монодобавок соответствующих аминокислот всем пациентам с БКС в период метаболического криза с целью ингибирования перехода лейцина через ГЭБ [15, 24].

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

Комментарии: *по некоторым данным, благоприятный эффект дает поддержание изолейцина и валина в крови на высоком уровне, что создает конкуренцию для транспорта лейцина в клетку. Дозировка изолейцина и/или валина составляет* 80–120 *мг в сутки (в два приема) [24].*

- **Рекомендуется** при подозрении на метаболический криз и отсутствии рвоты обеспечить высококалорийное энтеральное питание за счет использования растворов #декстрозы, глюкозополимерных растворов (мальтодекстрин) в дополнение к смеси на основе аминокислот с целью предотвращения катаболизма (Приложение А3.2) [22,24].

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

Комментарии *расчет производится, исходя из калорийности 1 г углеводов = 4 ккал, 1 г мальтодекстрина приравнивается к 1 г углеводов [1,2,3].*

- **Рекомендовано:** внутривенное введение раствора декстрозы** под контролем ее уровня в крови при развитии метаболического криза, а также липидов (жировых эмульсий для парентерального питания) и инсулина и его аналогов (A10A) при необходимости, с целью восполнения энергетического обмена и предотвращения развития неврологических нарушений [1,2,3,22,24,25,50].

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

Комментарии: *Внутривенное введение 10% раствора декстрозы** из расчета новорожденные и дети до 3-х лет 10-12мг/кг/мин, от 3 до 10 лет 8-10 мг/кг/мин, старше 10 лет 5-8 мг/кг/мин. С целью обеспечения достаточной калорийности и предотвращения чрезмерной гидратации и гемодилюции, возможно введение липидов (жировые эмульсии*

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

*для парентерального питания) до 2г/кг/сутки (0,4мл/кг/час 20% р-ра). Если у пациента развивается значительная гипергликемия (например, уровень глюкозы в крови больше 250 мг/дл) с глюкозурией и имеются признаки метаболической декомпенсации, то следует рассмотреть возможность начала инфузии #инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного)**) вместо снижения скорости инфузии декстрозы**, способствуя анаболическому состоянию. Начальная доза для инфузии #инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного)** составляет 0,01 МЕ/кг/мин. Уровень #инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного)** следует титровать, чтобы поддерживать уровень глюкозы в крови между 100 и 150 мг/дл.*

- **Рекомендуется** назначать #ондансетрон** при метаболическом кризе на фоне БКС по показаниям с целью устранения повторных приступов рвоты [17].

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

Комментарии: *назначается внутривенно в дозе 0,15 мг/кг каждые 6–8 часов.*

- **Рекомендуется** коррекция метаболического ацидоза при метаболическом кризе на фоне БКС путем внутривенного введения щелочных растворов [1,10, 45].

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

Комментарии: *для коррекции метаболического кетоацидоза используются растворы Натрия гидрокарбоната**. Натрия гидрокарбонат** применяется в виде 8,4% и 4,2% раствора для удобства перерасчета на ммоль NaHCO. Его дозировка (ммоль) определяется по формуле: (-BE) х масса тела (кг) Х 0,3. Кроме того, пациентам рекомендуется щелочное питье – раствор соды из расчета ½-1 чайная ложка на 200 мл воды, щелочные минеральные воды.*

В зависимости от тяжести состояния необходимо каждые 6-12 часов контролировать показатели кислотно-основного состояния крови, уровня натрия и калия в крови.

В случае декомпенсированного метаболического ацидоза, не поддающегося медикаментозной терапии, проводятся методы экстракорпоральной коррекции гомеостаза (например, гемодиализ, перитонеальный диализ, гемодиафильтрация продленная (вено-венозная)) [45, 46, 47, 48].

- **Рекомендуется** пациентам с БКС дополнительная медикаментозная коррекция при уровне аммиака в крови выше 200 мкмоль/л с целью выведения избыточного количества данного метаболита [9, 24].

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

Комментарии: *При уровне аммония в крови выше 200 мкмоль/л назначаются препараты, способствующие выведению аммония, например бензоат натрия (биологически активная*

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

добавка) из расчета 250мг/кг/сут (максимально до 500мг/кг/сут, если масса тела превышает 20 кг до 5,5г/м^2/сут). В зависимости от тяжести состояния каждые 6-12 часов необходимо контролировать уровень аммиака в крови.

3.2 Хирургическое лечение

- **Рекомендуется** при низкой эффективности проводимого консервативного лечения пациентам с БКС рассмотреть возможность трансплантации печени по жизненным показаниям [8, 27].

Уровень убедительности доказательств – С, уровень достоверности доказательств- 4.

Комментарий: *БКС относится к наследственным болезням обмена веществ, которые можно корректировать трансплантацией печени. Трансплантация печени, предотвращает катастрофические повреждения мозга, которые могут возникнуть во время метаболической интоксикации, и останавливает прогрессирование нейрокогнитивных нарушений, но не корректирует ранее существовавшие когнитивные нарушения [8]. Риски хирургического вмешательства и подавления иммунитета не отличались от таковых для других педиатрических пациентов, перенесших трансплантацию [27]. Для пациентов, успешно перенесших трансплантацию печени, рекомендуется расширить диету и обеспечить помощь в переходе на расширенную диету с мониторированием антропометрических показателей и нутритивного статуса [1,3].*

3.3 Иное лечение

- **Рекомендуется** рассмотреть проведение перитонеального диализа или гемодиализа при отсутствии быстрой положительной реакции на интенсивную терапию, сохраняющемся кетоацидозе и гипераммониемии при метаболическом кризе на фоне БКС, для более эффективного выведения токсичных метаболитов [4].

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

3.4 Плановое оперативное вмешательство, анестезия.

- **Рекомендуется** пациентам с БКС перед проведением оперативного вмешательства, анестезии, контроль показателей общего (клинического) анализа крови, исследования кислотно-основного состояния и газов крови с целью исключения метаболической декомпенсации [25].

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

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

- **Рекомендуется** пациентам с БКС во время подготовки к хирургическим вмешательствам, проведения анестезиологических пособий и в других случаях, когда требуется удлинить период голодания использовать внутривенное введение растворов декстрозы**с целью предотвращения развития метаболического криза [25].

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

Комментарий: *инфузионная терапия в случаях, требующих удлинение периода голодания, растворы декстрозы** вводятся из расчета новорожденные и дети до 3-х лет 10-12мг/кг/мин, от 3 до 10 лет 8-10 мг/кг/мин, старше 10 лет 5-8 мг/кг/мин.*

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

- **Рекомендуется** пациентам с БКС проведение реабилитационных мероприятий, направленных на социальную адаптацию, поддержание и развитие когнитивных и интеллектуальных функций [35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с БКС проведение психологической поддержки и обучения родителей правилам организации помощи и диетотерапии в межприступный период и в период угрозы метаболического криза [17, 36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

5.1. Профилактика

С 01.01.2023 в Российской Федерации проводится расширенный неонатальный скрининг с целью ранней диагностики ряда наследственных заболеваний, в том числе болезни «кленового сиропа».

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-генетика семьям после установления диагноза пациентам с БКС с целью разъяснений генетического риска, обсуждения возможностей пренатальной и преимплантационной диагностики [17]**.**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

● **Рекомендуется** обследование родителей пациента с БКС с целью выявления гетерозиготного носительства ранее выявленных мутаций с последующим использованием результатов обследования при проведении пренатальной и преимплантационной диагностики [17]**.**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

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

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

● **Рекомендуется** с целью профилактики развития метаболических кризов информирование родителей (или законных представителей) пациента с БКС о характере заболевания, провоцирующих факторах и предвестниках криза, возможных его последствиях [17].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

● **Рекомендуется** пациентам с БКС проводить профилактическую вакцинацию по национальному календарю прививок, включая вакцинацию против гриппа и ротавируса, с соблюдением мер предосторожности, в том числе, на фоне строгого выполнения диетических и лечебных назначений с целью формирования иммунной защиты организма от инфекций и предотвращения развития метаболических кризов [30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

5.2 Диспансерное наблюдение

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

- **Рекомендуется** проведение общего (клинического) анализа крови развернутого (гемоглобин, количество эритроцитов, цветовой показатель, количество лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула и скорость оседания эритроцитов) пациентам с БКС для оценки основных параметров кроветворения и наличия воспалительных процессов [3, 24].

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

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

- **Рекомендуется** проведение общего (клинического) анализа мочи пациентам с БКС для оценки состояния мочевыводящих путей и почек [24, 31].

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

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

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

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

Комментарии: *Кратность проведения анализов определяется состоянием ребенка. Обычно данные исследования пациентам с БКС проводятся с частотой: каждые 6 месяцев пациентам до 6 лет, каждые 6-12 месяцев пациентам старше 6 лет. Но в период*

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

инфекционных заболеваний, при угрозе метаболического криза – не реже 1 раза в 7-10 дней.

- **Рекомендуется** всем пациентам с установленным диагнозом БКС исследование кислотно-основного состояния и газов крови (исследование уровня водородных ионов (pH) крови, исследование уровня буферных веществ в крови), уровня глюкозы в крови, уровня натрия в крови, молочной кислоты (лактата) в крови, кетоновых тел в моче экспресс-методом с целью диагностики метаболических нарушений, их коррекции и определения тактики дальнейшего ведения [4,3,6,8,15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *Кратность проведения анализов определяется состоянием пациента (в среднем – ежемесячно), но в период инфекционных заболеваний, при угрозе метаболического криза – ежедневно до стабилизации показателей.*

- **Рекомендуется** всем пациентам с установленным диагнозом БКС регулярный контроль уровня аминокислот и их метаболитов в крови (Комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом тандемной масс-спектрометрии) с целью коррекции терапии [3,6,8,9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Кратность проведения анализов определяется состоянием ребенка (в среднем – 1 раз в 3 мес), но в период инфекционных заболеваний, при угрозе метаболического криза – не реже 1 раза в 7-10 дней.*

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. Оптимальный уровень валина и изолейцина от 200 до 400 мкмоль/л [15,24].

Свободный L-карнитин в крови следует поддерживать на уровне, соответствующем верхней границе нормы: 40-60 мкмоль/л. Тенденция к снижению pH крови, дефициту оснований, уменьшение содержания свободного карнитина, глюкозы, нарастание уровня лейцина, изолейцина, валина и соотношения лейцин/аланин (или лейцин/тирозин), увеличение мочевой экскреции метаболитов кетокислот служат предвестниками развития кетоацидотического криза.

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

- **Рекомендуется** проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ) пациентам с БКС при наличии неврологической симптоматики для выявления эпилептической активности [23, 33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- **Рекомендуется** проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (комплексное) пациентам с БКС для выявления патологии печени [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Кратность при отсутствии изменений-не реже 1 раза в год, при наличии патологии печени- по показаниям.*

- **Рекомендуется** проведение офтальмоскопии пациентам с БКС с целью своевременного обнаружения офтальмологической патологии [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Кратность при отсутствии изменений-не реже 1 раза в год, при наличии патологии – по показаниям.*

- **Рекомендуется** пациентам с БКС проведение коррекции лечебного питания и симптоматической терапии с целью исключения белково-энергетической недостаточности [24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Коррекцию диетотерапии проводят врачи-генетики или врачи-диетологи с частотой 1 р/мес на 1 году жизни, далее 1 р/3 мес и по показаниям до 3 лет; 1 р 6 мес после 3 лет.*

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.

Снижение уровня гемоглобина, железа, общего белка, альбумина и аминокислот указывает на недостаточность нутритивной поддержки.

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

- **Рекомендуются** для наблюдения пациентов с установленным диагнозом БКС применять мультидисциплинарный подход в виду того, что заболевания характеризуются поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей [17].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
Комментарии: *показаны первичные и повторные консультации врача-генетика, врача-офтальмолога, врача-невролога, врача-гастроэнтеролога, врача-диетолога, врача-эндокринолога, врача-кардиолога, врача-детского кардиолога, врача-нефролога, врача-педиатра, врача-терапевта/ врач общей практики (семейный врач), врача-психиатра, медицинского психолога, а также врачей других специальностей пациентам с БКС, имеющим нарушения функций соответствующих органов и систем*

- **Рекомендуется** обучение родителей правилам организации терапии в межприступный период и в период угрозы метаболического криза пациентов с БКС с целью предотвращения развития повторных метаболических кризов [17].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
Комментарии: *У родителей ребенка всегда должна быть памятка с указанием неотложных мероприятий в период начинающегося метаболического криза (Приложение В).*

6. Организация оказания медицинской помощи

6.1 Показания для госпитализации в медицинскую организацию

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

1. проведение диагностики и лечения, требующие продолжительного (дневное или круглосуточное пребывание) медицинского наблюдения и мониторинга клинико-лабораторных показателей;
2. необходимость проведения различных видов экспертиз или обследования в медицинской организации при невозможности проведения их в амбулаторных условиях (в том числе оформление заключения федерального консилиума/врачебной комиссии).

Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию:

1. острые угрожающие для жизни и развития осложнений состояния, в том числе метаболический криз, требующие неотложного лечения, в том числе интенсивной

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

терапии, а также круглосуточного медицинского наблюдении и проведения специальных видов обследования и лечения.

6.2 Показания к выписке пациента из медицинской организации

1. отсутствие угрозы для жизни пациента и угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения при завершении диагностических мероприятий.
2. стабилизация состояния и основных клинико-лабораторных показателей патологического процесса, отсутствие необходимости в продолжительном медицинском наблюдении (дневное или круглосуточное пребывание);
3. выполнен план обследования и лечения пациента, даны рекомендации по дальнейшему наблюдению и лечению;
4. необходимость перевода пациента в другое медицинское учреждение или учреждение социального обеспечения.

После выписки из стационара пациент должен находиться на этапе амбулаторно-поликлинического наблюдения у врача-педиатра, врача-невролога, врача-генетика, пациенты с симптоматической эпилепсией нуждаются в наблюдении врача-невролога, имеющего опыт ведения пациентов с эпилепсией. Консультации других специалистов назначаются по показаниям.

Принципы организации медицинской помощи пациентам с БКС

Постановка диагноза БКС ставит много вопросов перед родственниками пациента и перед специалистами, работающими с такими пациентами. Многочисленные проблемы, возникающие при обнаружении и развитии заболевания, для решения которых требуется грамотная организация процесса помощи при участии мультидисциплинарной команды специалистов и соблюдение основных принципов и подходов к ее оказанию.

Данные принципы должны соблюдаться на любом этапе оказания медицинской помощи, как в момент постановки диагноза, так и на любом этапе наблюдения пациента.

1) *Пациент и его представители должны получать полную информацию о заболевании, его течении, патогенезе, прогнозах, осложнениях и методах возможной терапии.*
2) *Диагноз БКС подразумевает возможность оказания первичной, специализированной и паллиативной помощи на всех этапах заболевания.*
3) *При постановке диагноза БКС, семья должна быть направлена к специалисту, имеющему опыт работы с пациентами с БКС, обладающего современной информацией о течении заболевания и возможности участия в клинических испытаниях (новых лекарственных препаратов и/или технических устройств). Также важным является*

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

информирование семей о существующих общественных организациях, работающих с этой группой пациентов.

4) *К наблюдению за пациентом с БКС должна быть привлечена мультидисциплинарная команда специалистов в составе: педиатр/терапевт, врач-генетик, врач-диетолог, врач-невролог, медицинский психолог, врач-эндокринолог, врач-психиатр, врач-кардиолог, врач-физиотерапевт, врач-гастроэнтеролог. Другие специалисты должны привлекаться по мере возникновения специфических проблем.*

Врач-генетик осуществляет основное наблюдение за пациентами с БКС. В круг обязанностей врача-генетика входит обследование и постановка диагноза, информирование семьи о заболевании, составление плана многопрофильного наблюдения, осуществлять наблюдение за пациентом, оценивать динамику и степень прогрессирования заболевания при регулярных осмотрах, назначает поддерживающую терапию. При наступлении фертильного возраста у пациентов с БКС составление плана прегравидарной подготовки для профилактики материнской БКС, тестирование партнера на гетерозиготное носительство. При составлении плана многопрофильного наблюдения, врач-генетик определяет кратность наблюдения у других специалистов многопрофильной команды, соответственно текущему состоянию пациента. При каждом осмотре врач-генетик осуществляет переоценку текущего состояния пациента и в соответствии с этим вносит корректировки в план многопрофильного наблюдения. В своих рекомендациях врач-генетик указывает необходимые пациенту лекарственные препараты, диетотерапию и др. в соответствии с выявленными потребностями пациента.

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

Прогноз состояния и уровня психического развития пациентов зависит от 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.

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества первичной медико-санитарной помощи

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1.	Выполнено комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом тандемной масс-спектрометрии (при установлении диагноза)	Да/Нет
2.	Выполнено комплексное определение содержания органических кислот в моче (при установлении диагноза)	Да/Нет
3.	Выполнено молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах (BCKDHA, BCKDHB, DBT и DLD) (при установлении диагноза пациентам с биохимическими признаками болезни «кленового сиропа»)	Да/Нет
4.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный (при установлении диагноза)	Да/Нет

Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1.	Выполнено комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом тандемной масс-спектрометрии (при установлении диагноза)	Да/Нет
2.	Выполнено назначение специализированного продукта лечебного питания, лишенного лейцина, изолейцина и валина	Да/Нет

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

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. Михайлова, С.В. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков / Михайлова С. В., Захарова Е. Ю., Петрухин А.С. – Москва: Литтерра, 2017. – 368 с. (Серия «Практические руководства»)-ISBN978-5-4235-0254-6.-Текст:электронный//URL: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785423502546.html (дата обращения: 05.04.2021)
4. Царева Ю.А., Зрячкин Н.И., Кузнецова М.А., Богачева Е.В. Лейциноз – болезнь кленового сиропа (лекция с описанием клинического наблюдения). Альманах клинической медицины. 2020;48(4):254–62. Doi: 10.18786/2072-0505- 2020-48-018. Поступила 19.12.2019; доработана 04.03.2020; принята к публикации 05.03.2020; опубликована онлайн 28.04.2020
5. Николаева Е.А., Семячкина А.Н. Современные возможности лечения наследственных заболеваний у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018;63(4):6-14. https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-4-6-14
6. Defendi G.L., Windle M.L., Starr L.J., Maple Syrup Urine Disease, https://emedicine.medscape.com/article/946234-overview, [Accesed: May 02, 2018]
7. Harris-Haman P., Brown L., Massey S., Ramamoorthy S. Implications of Maple Syrup Urine Disease in Newborns. Nurs Womens Health. 2017 Jun-Jul;21(3):196-206. Doi: 10.1016/j.nwh.2017.04.009. PMID: 28599741.
8. Strauss K.A., Carson V.J., Soltys K., et al. Branched-chain α-ketoacid dehydrogenase deficiency (maple syrup urine disease): Treatment, biomarkers, and outcomes. Mol Genet Metab. 2020 Mar;129(3):193-206. Doi: 10.1016/j.ymgme.2020.01.006. Epub 2020 Jan 16. PMID: 31980395.
9. Yıldız Y., Akcan Yıldız L., Dursun A., Tokatlı A., Coşkun T., Tekşam Ö., Sivri H.S. Predictors of acute metabolic decompensation in children with maple syrup urine disease at the emergency department. Eur J Pediatr. 2020 Jul;179(7):1107-1114. Doi: 10.1007/s00431-020-03602-x. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32048023.

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

10. Blackburn P.R., Gass J.M., Vairo F.P.E., Farnham K.M., Atwal H.K., Macklin S., Klee E.W., Atwal P.S. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. Appl Clin Genet. 2017 Sep 6;10:57-66. Doi: 10.2147/TACG.S125962. PMID: 28919799; PMCID: PMC5593394.
11. Xu J., Jakher Y., Ahrens-Nicklas R.C. Brain Branched-Chain Amino Acids in Maple Syrup Urine Disease: Implications for Neurological Disorders. Int J Mol Sci. 2020 Oct 11;21(20):7490. Doi: 10.3390/ijms21207490. PMID: 33050626; PMCID: PMC7590055.
12. Cheng A., Han L., Feng Y., Li H., Yao R., Wang D., Jin B. MRI and clinical features of maple syrup urine disease: preliminary results in 10 cases. Diagn Interv Radiol. 2017 Sep-Oct;23(5):398-402. Doi: 10.5152/dir.2017.16466. PMID: 28830848; PMCID: PMC5602367.
13. Cardoen L., Schiff M., Lambron J., Rega A., Virlouvet A.L., Biran V., Eleni Dit Trolli S., Elmaleh-Bergès M., Alison M. Leucinose à 33evelation néonatale [Neonatal presentation of maple syrup urine disease]. Arch Pediatr. 2016 Dec;23(12):1291-1294. French. Doi: 10.1016/j.arcped.2016.09.011. Epub 2016 Nov 2. PMID: 27816400.
14. Pode-Shakked N., Korman S.H., Pode-Shakked B., Landau Y., Kneller K., Abraham S., Shaag A., Ulanovsky I., Daas S., Saraf-Levy T., Reznik-Wolf H., Vivante A., Pras E., Almashanu S., Anikster Y. Clues and challenges in the diagnosis of intermittent maple syrup urine disease. Eur J Med Genet. 2020 Jun;63(6):103901. Doi: 10.1016/j.ejmg.2020.103901. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32151765.
15. Frazier D.M., Allgeier C., Homer C., Marriage B.J., Ogata B., Rohr F., Splett P.L., Stembridge A., Singh R.H. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence- and consensus-based approach. Mol Genet Metab. 2014 Jul;112(3):210-7. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.05.006.
16. Chuang D., Wynn R., Shih V., Maple Syrup Urine Disease (Branched-chain Ketoaciduria), in: D. Valle, A. Beaudet, B. Vogelstein, K. Kinzler, et al., (Eds.), McGraw Hill, New York, 2008.
17. Strauss K., Puffenberger E., Morton D. 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, (Updated2013 May 9).
18. Singh R.H., Rohr F., Splett P.L. Bridging evidence and consensus methodology for inherited metabolic disorders: creating nutrition guidelines. J Eval Clin Pract. 2013 Aug;19(4):584-90.

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

19. Badell I.R., Hanish S.I., Hughes C.B., Hewitt W.R., Chung R.T., Spivey J.R., Knechtle S.J. Domino liver transplantation in maple syrup urine disease: a case report and review of the literature. Transplant Proc. 2013 Mar;45(2):806-9.
20. Sitta A., Ribas G.S., Mescka C.P., Barschak A.G., Wajner M., Vargas C.R. Neurological damage in MSUD: the role of oxidative stress. Cell Mol Neurobiol. 2014 Mar;34(2):157
21. Blackburn P.R., Gass J.M., Pinto e Vairo F., Farnham K.M., Atwal H.K., Macklin S., Klee E.W., and Atwal P.S. Maple syrup urine disease: mechanisms and management 2017 Sep 6. Doi: 10.2147/TACG.S125962.
22. BIMDG protocol – Maple syrup Urine disease MSUD -ACUTE DECOMPENSATION 2008
23. Yıldız Y., Akcan Yıldız L., Ali Dursun, Ayşegül Tokatlı, Turgay Coşkun1, Özlem Tekşam, Hatice Serap Sivri. Predictors of acute metabolic decompensation in children with maple syrup urine disease at the emergency department. 3 November 2019
24. «Nutrition Management of inherited Metabolic Diseases» Laurie E.Bern, Fran Rohr, Joanna R. Helm 2015 DOI 10.1007/978-3-319-14621-8
25. OrphanAnesthesia1 Anaesthesia recommendations for patients suffering from Maple syrup urine disease
26. Muelly E.R., Moore G.J., Bunce S.C., Mack J., Bigler D.C., Morton D.H., Strauss K.A. Biochemical correlates of neuropsychiatric illness in maple syrup urine disease. *J Clin Invest.* 2013;**123**:1809–1820. doi: 10.1172/JCI67217.
27. Strauss K.A, Mazariegos G.V., Sindhi R., et al: Elective liver transplantation for the treatment of classical maple syrup urine disease. Am J Transplant. 2006; 6: 557
28. Kingsley J.D., Varman M., Chatterjee A., Kingsley R.A., & Roth, K. S. (2006). Immunizations for Patients With Metabolic Disorders. PEDIATRICS, 118(2), e460–e470. doi:10.1542/peds.2005-1257
29. Rodan L.H., Aldubayan S.H., Berry G.T., & Levy, H.L. (2018). Acute Illness Protocol for Maple Syrup Urine Disease. Pediatric Emergency Care, 34(1), 64–67. Doi:10.1097/pec.0000000000001299
30. Kingsley J.D., Varman M., Chatterjee A., Kingsley R.A., & Roth K.S. (2006). Immunizations for Patients With Metabolic Disorders. PEDIATRICS, 118(2), e460–e470. doi:10.1542/peds.2005-1257
31. Bodamer O.A. Overview of maple syrup urine disease. Jul 2021.https://www.uptodate.com/contents/overview-of-maple-syrup-urine-disease#H17
32. SOUTHEAST REGIONAL GENETICS NETWORK. MSUD Nutrition Management Guidelines. First Edition February 2013, v.1.55. Current version: v.1.58. Updated: June

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

2021.
https://southeastgenetics.org/ngp/guidelines.php/107/MSUD%20Nutrition%20Guidelines/Version%201.55

33. Vidailhet M., Brocard O., Weber M. Aspects Électro-Cliniques Des Leucinoses/ Revue d'Electroencéphalographie et de Neurophysiologie Clinique. 1978 Vol. 8; Iss. 1. DOI: 10.1016/s0370-4475(78)80120-8 5C
34. Guerreiro G., Mescka C.P., Sitta A., et al.Urinary biomarkers of oxidative damage in Maple syrup urine disease: The l-carnitine role. International Journal of Developmental Neuroscience, Volume 42,2015, Pages 10-14,ISSN 0736-5748, https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2015.02.003. (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0736574815000118)
35. Sosso A., Andrina G., Bianchi E., Pissinis A. Malattia dello sciroppo d'acero. Contributo clinico-riabilitativo [Maple syrup disease. A clinical and rehabilitative study]. Minerva Med. 1981 Jul 7;72(27):1767-84. Italian. PMID: 7254627.
36. Brown A., Crowe L., Boneh A., Anderson V. Parent Coping and the Behavioural and Social Outcomes of Children Diagnosed with Inherited Metabolic Disorders. JIMD Rep. 2017;31:29-36. doi: 10.1007/8904_2016_544. Epub 2016 Mar 24. PMID: 27008193; PMCID: PMC5388638.
37. Laurie E. Bernstein • Fran Rohr Joanna R. Helm Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases
38. Hassan S.A., Gupta V. Maple Syrup Urine Disease. [Updated 2021 Feb 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557773/
39. Campanholi D.R.R., Margutti A.V.B., Silva W.A. Jr, Garcia D.F., Molfetta G.A., Marques A.A., Schwartz I.V.D., Cornejo V., Hamilton V., Castro G., Sperb-Ludwig F., Borges E.S., Camelo J.S. Jr. Molecular basis of various forms of maple syrup urine disease in Chilean patients. Mol Genet Genomic Med. 2021 May;9(5):e1616. doi: 10.1002/mgg3.1616. Epub 2021 May 6. PMID: 33955723; PMCID: PMC8172190https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mgg3.1616
40. Kumru B., Oztürk Hismi B. Investigation of L - Carnitine Concentrations in Treated Patients with Maple Syrup Urine Disease. J Pediatr Genet. 2019 Sep;8(3):133-136. doi: 10.1055/s-0039-1691789. Epub 2019 May 28. PMID: 31406618; PMCID: PMC6688891
41. Mescka C., Moraes T., Rosa A. et al. In vivo neuroprotective effect of L-carnitine against oxidative stress in maple syrup urine disease. Metab Brain Dis 26, 21–28 (2011). https://doi.org/10.1007/s11011-011-9238-x

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

42. Fariello G., Dionisi-Vici C., Orazi C., Malena S., Bartuli A., Schingo P., Carnevale E., Saponara I., Sabetta G. Cranial ultrasonography in maple syrup urine disease. AJNR Am J Neuroradiol. 1996 Feb;17(2):311-5. PMID: 8938303; PMCID: PMC8338363
43. Salas J., Tekes A., Hwang M., Northington F.J., Huisman TAGM. Head Ultrasound in Neonatal Hypoxic-Ischemic Injury and Its Mimickers for Clinicians: A Review of the Patterns of Injury and the Evolution of Findings Over Time. Neonatology. 2018;114(3):185-197. doi: 10.1159/000487913
44. Alyaa A. Kotbуб, Marwa M. Al-Fahham,, Heba Salah A. Elabd, Osama K. Zaki Prevalence of congenital heart defects among 54 Egyptian children with Maple syrup urine diseaseThe Egyptian Journal of Medical Human Genetics 19 (2018) 37–41
45. Yorgin P., Mak R. Approach to the child with metabolic acidosis https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-metabolic-acidosis?search=patient%20education%20organic%20acidemias&source=search_result&selectedTitle=8~39&usage_type=default&display_rank=8
46. O'Reilly D., Crushell E., Hughes J., Ryan S., Rogers Y., Borovickova I., Mayne P., Riordan M., Awan A., Carson K., Hunter K., Lynch B., Shahwan A., Rüfenacht V., Häberle J., Treacy E.P., Monavari A.A., Knerr I. Maple syrup urine disease: Clinical outcomes, metabolic control, and genotypes in a screened population after four decades of newborn bloodspot screening in the Republic of Ireland. J Inherit Metab Dis. 2021 May;44(3):639-655
47. Lee J.Y., Chiong M.A., Estrada S.C., Cutiongco-De la Paz E.M., Silao C.L., Padilla C.D. Maple syrup urine disease (MSUD)--clinical profile of 47 Filipino patients. J Inherit Metab Dis. 2008 Dec;31 Suppl 2:S281-5. doi: 10.1007/s10545-008-0859-0
48. Demirkol D., Şık G., Topal N., Çıtak A., Zeybek Ç., Tüten A., Bilge I. Continuous Venovenous Hemodiafiltration in the Treatment of Maple Syrup Urine Disease. Blood Purif. 2016;42(1):27-32
49. Abiri, M., Saei, H., Eghbali, M. et al. Maple syrup urine disease mutation spectrum in a cohort of 40 consanguineous patients and insilico analysis of novel mutations. Metab Brain Dis 34, 1145–1156 (2019). https://doi.org/10.1007/s11011-019-00435-y
50. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, Seley JJ, Van den Berghe G; Endocrine Society. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Jan;97(1):16-38. doi: 10.1210/jc.2011-2098
51. Strauss KA, Puffenberger EG, Carson VJ. Maple Syrup Urine Disease. 2006 Jan 30 [Updated 2020 Apr 23]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors.

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1319/

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

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

Анисимова И.В. — к.м.н., заведующая отделом организации медицинской помощи — врач-генетик ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», член Ассоциации медицинских генетиков

Байдакова Г.В. — к.б.н., заведующая Центром коллективного пользования "Метаболом", в.н.с. ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова", член Российского общества медицинских генетиков

Баранов А.А. — академик РАН, профессор, д.м.н.; почетный президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист педиатр Минздрава России.

Боровик Т.Э. – профессор, д.м.н., заведующая лабораторией питания здорового и больного ребенка ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)

Бушуева Т.В. — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)

Вашакмадзе Н.Д. — д.м.н., руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Вишнева Е.А. – д.м.н., заместитель руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Минобрнауки по научной работе, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза Педиатров России

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

Глоба О.В. – к.м.н., врач-невролог-эпилептолог, врач-педиатр, ведущий научный сотрудник отделения психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «Научный

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

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

Давыдова Ю.И. – врач-генетик отделения медицинской генетики МГЦ ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)

Дегтярева А.В.- д.м.н., профессор, заведующая отделом педиатрии, ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. Ак. В.И. Кулакова», профессор кафедры неонатологии Института здоровья детей ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский университет), член Российского общества неонатологов

Журкова Н.В. — к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела Отдел орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний, врач-генетик НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ), член Союза педиатров России.

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

Захарова Е.Ю. – д.м.н., заведующая лабораторией наследственных болезней обмена ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова», член Российского общества медицинских генетиков, член европейского общества по изучению наследственных болезней обмена веществ (SSIEM).

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

Зубков В.В.- д.м.н. директор института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. Ак. В.И. Кулакова», член Российского общества неонатологов.

Кондакова О.Б. – к.м.н., врач-генетик, заведующая отделением медицинской генетики медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)

Кузенкова Л.М. – профессор, д.м.н., начальник Центра детской психоневрологии, заведующая отделением психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

Куцев С.И. – академик РАН, профессор, д.м.н., директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Президент Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).

Лялина А.А. – врач-генетик отделения медицинской генетики медико-генетического центра ФГАУ «Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей», член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ

Михайлова С.В. – д.м.н., заведующая отделением ФГБУ «Российская Детская Клиническая Больница» МЗ РФ

Назаренко Л.П. – профессор, д.м.н., заместитель директора по научной и лечебной работе, руководитель лаборатории наследственной патологии НИИ медицинской генетики, Томского НИМЦ РАН, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).

Намазова-Баранова Л.С. — академик РАН, профессор, д.м.н., президент Союза педиатров России; паст-президент EPA/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России.

Николаева Е.А. – д.м.н., главный научный сотрудник отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени акад. Ю.Е. Вельтищева, проф. кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии Института непрерывного образования и профессионального развития ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, член Российского общества медицинских генетиков, член Ассоциации медицинских генетиков

Пак Л.А. — д.м.н., заместитель директора по клинико-организационной работе, врач-невролог высшей категории, главный научный сотрудник ГБУЗ Московской области «НИКИ детства Министерства здравоохранения Московской области»

Пашкова И.Е. — к.м.н., заведующая педиатрическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Пушков А.А. — к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской геномики ФГАУ «Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

Репина С.А. — к.м.н., врач-генетик ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова ", член Российского общества медицинских генетиков, член Ассоциации медицинских генетиков

Савостьянов К.В. — д.б.н., начальник Медико-генетического центра, заведующий лабораторией медицинской геномики ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России, профессор кафедры педиатрии и общественного здоровья ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России, член ассоциации медицинских генетиков

Свиридова В.В. — врач-генетик отдела организации медицинской помощи ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», м.н.с лаборатории мутагенеза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова»

Селимзянова Л.Р. — к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России

Субботин Д.М. — врач-генетик ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова», член Ассоциации медицинских генетиков.

Федосеенко М.В. — к.м.н., заведующая отделом разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями, ведущий научный сотрудник, врач-педиатр НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России

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

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

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врачи-педиатры;
- врачи общей практики (семейные врачи);
- врачи-генетики;
- врачи-диетологи;
- врачи-неврологи;
- медицинские психологи;
- дефектологи
- студенты медицинских ВУЗов, ординаторы, аспиранты.

Таблица 1.Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2.Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД)для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3.Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Приказ Минздрава России от 21 апреля 2022 года № 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями»
2. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи»
3. Постановление Правительства Российской Федерации от 9 апреля 2015 года №333 «Об утверждении Правил формирования перечня специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов»
4. **Информация о лекарственных средствах:** https://grls.rosminzdrav.ru
5. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10);
6. Приказ Минздрава России от 2 мая 2023 г. N 205н "Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников"
7. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций».
8. Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации».
9. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».
10. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 27 августа 2019 г. N 585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы»;
11. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 9 августа 2005 г. № 494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям»

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

12. Информационное письмо Минздрава России по возможности закупки лекарственного препарата по торговому наименованию (https://www.rosminzdrav.ru/news/2019/12/18/13043-minzdrav-podgotovil-informatsionnoe-pismo-po-vozmozhnosti-zakupki-lekarstvennogo-preparata-po-torgovomu-naimenovaniyu);

16. Распоряжение Правительства РФ от 11.12.2023 N 3551-р «Об утверждении перечня специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов»

Основные нормативно-правовые акты, регулирующие оказание паллиативной медицинской помощи

1. Федеральный закон «О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи» от 06.03.2019 № 18-ФЗ.

2. Приказ Минздрава России № 345н, Минтруда России N 372н от 31.05.2019 «Об утверждении положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья».

3. Приказ Минздрава России № 348н от 31 мая 2019 года «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, предоставляемых для использования на дому».

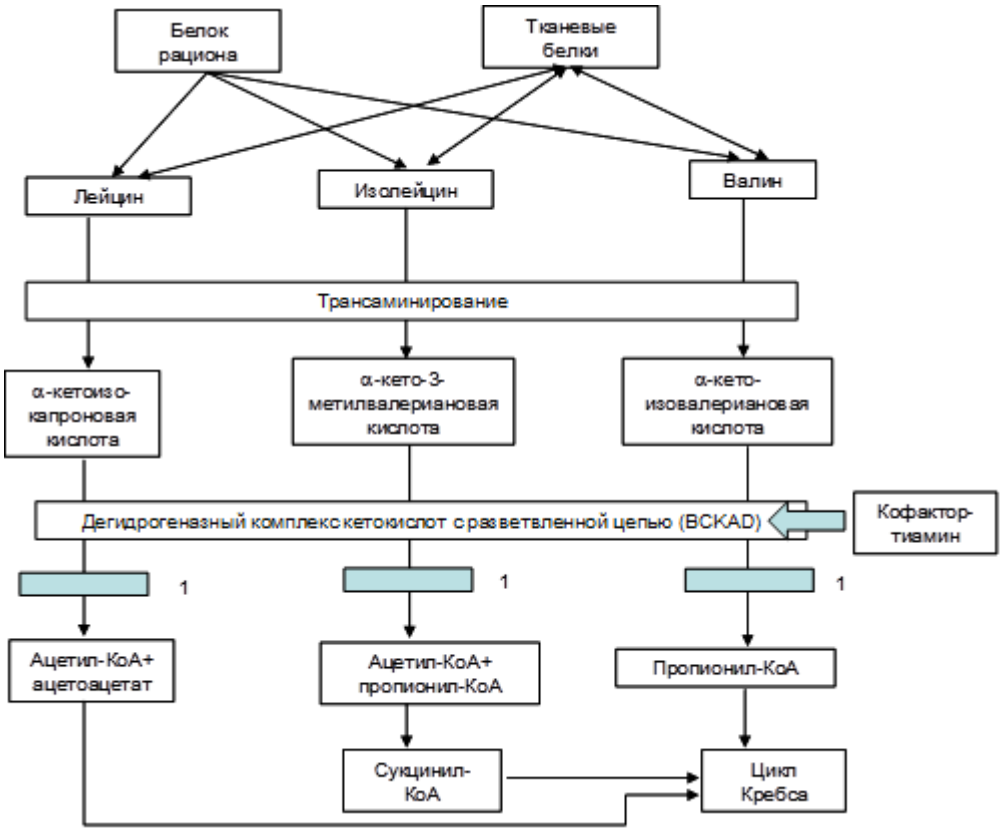
4. Приказ Минздрава России № 505н от 10 июля 2019 года «Об утверждении Порядка передачи от медицинской организации пациенту (его законному представителю) медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, для использования на дому при оказании паллиативной медицинской помощи».

Пример формулировки диагноза

- Болезнь «кленового сиропа». Тиамин-зависимая форма.

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

Приложение А3.1 Схема метаболических процессов, приводящих к развитию болезни «кленового сиропа»



Примечание: цифрой «1» обозначен метаболический блок.

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

Приложение А3.2 Нормы физиологической потребности в основных пищевых веществах и энергии для здоровых детей

Таблица 1 – Рекомендуемая норма суточного потребления при болезни кленового сиропа (PB.Acosta: Nutrition Management of Patients with inherited Metabolic Disorders, Jones & Barlett Publishers, 2010)

Возраст пациентов	Изолейцин мг/кг	Лейцин мг/кг	Валин мг/кг	Белок (общ.) г/кг	Калорийность Ккал/кг	Жидкости мл/кг
0 –6 мес.	30-90	40-100	40-95	2,5-3,5	95-145	125-160
7 – 12 мес.	30-70	40-75	30-80	2,5-3,0	80-135	125-145
1 –3 года	20-70	40-70	30-70	1,5-2,5	80-130	115-135
4-8 лет	20-30	35-65	20-50	1,3-2,0	50-120	90-115
9-13 лет	20-30	30-65	25-40	1,2-1,8	40-90	70-90
14- 18 лет	10-30	15-50	15-30	1,2-1,8	35-70	40-60
19+*	10-30	15-50	15-30	1,1-1,7	35-45	40-50

- Мужчины и женщины вне периода беременности и лактации

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

Возраст	г/кг/сут
Младенцы (мес.)	
1	1,77
2	1,5
3	1,36
4	1,24
Дети (г.)	
0,5	1,31
1	1,14
1,5	1,03
2	0,97
3	0,90
4-6	0,86-0,89
7-10	0,91-0,92
Подростки (г.)	
11-16	0,88-0,92
Взрослые (г.)	
Старше 16	0,84-0,87

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

Таблица №3
Рекомендуемая суточная норма питательных веществ для пациентов с БКС в острый и бессимптомный период (сводные данные) [37].

	Острый период	Бессимптомный период
Энергия (ккал/кг)	120–140	100–120
Жиры (% от энергии)	40–50 %	Норма для здорового населения
Белок (г/кг)	3–4	2-3,5
Лейцин (мг/кг)	0	40–100
Изолейцин (мг/кг)	80–120	30–95
Валин(мг/кг)	80–120	30–95

Таблица 4 Среднесуточные нормы физиологических потребностей в энергии для детей согласно FAO/WHO/UNU 2001 (WHO Technical Report Series 17-24okt 2001)

Возраст (мес.)	Энергия (ккал/кг) муж.	Энергия (ккал/кг) жен
0-1	113	107
1-2	104	101
2-3	95	94
3-4	82	84
4-5	81	83
5-6	81	82
6-7	79	78
7-8	79	78
8-9	79	78
9-10	80	79
10-11	80	79
11-12	81	79
Возраст (г.)		
1-2	82,4	80,1
2-3	83,6	80,6
3-4	79,7	76,5
4-5	76,8	73,9
5-6	74,5	71,5
6-7	72,6	69,3
7-8	70,5	66,7
8-9	68,5	63,8
9-10	66,6	60,8
10-11	64,6	57,8
11-12	62,4	54,8
12-13	60,2	52,0
13-14	57,9	49,3
14-15	55,6	47,0
15-16	53,4	45,3
16-17	51,6	44,4
17-18	50,3	44,1

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

Приложение А3.3 Расчет питания, химический состав и энергетическая ценность для детей с болезнью «кленового сиропа»

Таблица 1 Специализированные продукты на основе аминокислот без лейцина, изолейцина и валина[1].

Наименование продукта	Белок (экв.) г	Жир, г	Углеводы, г	Энергетическая ценность, ккал	Возраст применения
Специализированный продукт сухой для диетического лечебного питания детей первого года жизни, страдающих болезнью "кленового сиропа", "Нутриген 14-leu, -ile, -val"****	14	23	50,4	470	от 0 до 1 г.
Специализированный продукт сухой для диетического лечебного питания детей старше одного года, страдающих болезнью "кленового сиропа", "Нутриген 20-leu, -ile, -val" ****	20	18	50,3	443	старше 1 г.
Специализированный продукт сухой для диетического лечебного питания детей старше одного года, страдающих болезнью "кленового сиропа", "Нутриген 40-leu, -ile, -val ****	40	13,1	31,3	401	старше 1 г.
Специализированный продукт сухой для диетического лечебного питания детей старше	70	0	3,9	296	старше 1 года

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

одного года, страдающих болезнью "кленового сиропа", "Нутриген 70-leu, -ile, -val" ****					
Специализированный продукт детского диетического лечебного питания для детей первого года жизни от 0 до 12 месяцев в качестве основного питания и в качестве дополнительного питания для детей до 3 лет "MSUD Анамикс Инфант" (при болезни "кленового сиропа») ****	13,1	23	49,8	466	от 0 до 1 г.
Специализированный продукт детского диетического лечебного питания для детей от 1 года до 8 лет с редкой наследственной энзимопатией, лейцинозом (болезнью "кленового сиропа"), сухая инстантная смесь "MSUD Максамейд" ("MSUD Maxamaid")	25	<0,5	51	309	старше 1 г.
Специализированный продукт детского диетического лечебного питания для детей старше 8 лет с редкой наследственной энзимопатией,	39	<0,5	34	297	старше 1 г.

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

лейцинозом (болезнью "кленового сиропа") "MSUD Максамум" ("MSUD Maxamum») ****					
Специализированный продукт диетического лечебного питания для детей старше 1 года, страдающих кетоацидурией с разветвленной цепью или лейцинозом (болезнью "кленового сиропа"), "Milupa MSUD 2 Prima"	60	0	12,8	291	Дети 1 - 8 лет
Специализированный продукт диетического лечебного питания для детей старше 8 лет и подростков, страдающих кетоацидурией с разветвленной цепью или лейцинозом (болезнью "кленового сиропа"), "Milupa MSUD 2 Secunda"****	70	0	4,1	296	Дети 8 – 15 лет
Специализированный продукт диетического лечебного питания для детей старше 15 лет и взрослых, страдающих кетоацидурией с разветвленной цепью или лейцинозом (болезнью "кленового сиропа"), "Milupa	70	0	4,2	297	пациенты старше 15 лет, взрослые включая беременных

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

MSUD 3 Advanta"****					

[1]- все продукты зарегистрированы на территории РФ.

- *содержание лейцина в натуральных 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 (табл. 4).*

Таблица 2 -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

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

Приложение А3.4 Расчет диеты. Примеры

Пример №1:
Возраст 3 мес, масса тела 5,9 кг.
Уровень лейцина сыворотки 1700 ммоль/л

1. Потребность белка: 2,5 г/кг веса = 2,5 х 5,9 = 14,75 г
   Лейцина: 40-100 мг/кг веса, но так как уровень лейцина сыворотки повышен, следует установить более низкое потребление лейцина – 40 мг/кг веса = 40 х 5,9 =236 мг.
   потребность в энергии не менее 95 ккал/кг.
2. 1-й этап: необходимая норма потребления лейцина 236 мг/сут, грудное молоко или адаптированная молочная смесь содержит примерно 1,2 г белка в 100 мл, что соответствует 124,8 мг лейцина (в 1 г белка молочных продуктов содержится 104 мг лейцина). Ежедневный объем грудного молока или адаптированной молочной смеси будет равен:
   124,8 мг - 100 мл
   236 мг - х мл
   Х = 236 х 100 / 124,8 = 190 (189,1) мл грудного молока или адаптированной молочной смеси.
3. 2-й этап: ежедневное обще потребление белка 14,75 г, соответственно объем белка в 190 мл грудного молока или адаптированной молочной смеси составит:
   1,2 г - 100 мл
   Х г - 190 мл
   Х = 1,2 х 190 / 100 = 2,28 г
   Соответственно, из Специализированный продукт детского диетического лечебного питания для детей первого года жизни от 0 до 12 месяцев в качестве основного питания и в качестве дополнительного питания для детей до 3 лет "MSUD Анамикс Инфант" (при болезни "кленового сиропа") **** ребенок должен получить 14,75 г – 2,28 г = 12,47 г белка (белкового эквивалента).
4. 3-й этап: если Специализированный продукт детского диетического лечебного питания для детей первого года жизни от 0 до 12 месяцев в качестве основного питания и в качестве дополнительного питания для детей до 3 лет "MSUD Анамикс Инфант" (при болезни "кленового сиропа")**** при стандартном разведении содержит 2 г белкового эквивалента в 100 мл, то ее необходимый объем:
   2 г - 100 мл
   12,47 г - х мл
   Х = 12,47 х 100 / 2 = 623,5 мл Специализированного продукта детского диетического лечебного питания для детей первого года жизни от 0 до 12 месяцев в качестве основного питания и в качестве дополнительного питания для детей до 3 лет "MSUD Анамикс Инфант" (при болезни "кленового сиропа")****

Таблица 1
Химический состав рациона ребенка 3-х месяцев с лейцинозом:

продукты	Количество мл	Белки г	Жиры г	Углеводы г	ккал
Грудное молоко	190	2,28	6,8	13,3	127,3
Специализированный продукт детского диетического	624	12,47	22,0	46	431

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

лечебного питания для детей первого года жизни от 0 до 12 месяцев в качестве основного питания и в качестве дополнительного питания для детей до 3 лет "MSUD Анамикс Инфант" (при болезни "кленового сиропа")****					
Всего	814	14,75	28,8	59,3	558,3
На кг массы тела		2,5	4,9	10	95

5. Полученное количество грудного молока и смеси следует равномерно распределить на 6 кормлений. Для восполнения энергетической потребности ребенка возможно использовать #декстрозу (10 г= 100 мл 10% раствора=40 ккал) для разведения специализированной смеси или добавлять мальтодекстрин (10 г в сутки =40ккал) в готовую к употреблению смесь, равномерно распределив его между кормлениями. При 6-ти разовом кормлении примерно 1,5 г мальтодекстрина в каждое кормление * - в зависимости от концентрации аминокислот в плазме крови (ТМС) возможна коррекция концентрации изолейцина и валина.

Пример №2:

Возраст 4 мес, масса тела 6,5 кг.
Уровень лейцина сыворотки 1800 ммоль/л
1. Потребность белка: 2,5 г/кг = 2,5 х 6 = 15 г
Лейцина: 40-100 мг/кг веса, но так как уровень лейцина сыворотки повышен, следует установить более низкое потребление лейцина – 40 мг/кг = 40 х 6 =240 мг.
Потребность в энергии не менее 85 ккал/кг.
2. 1-й этап: необходимая норма потребления лейцина 240 мг/сут, грудное молоко или адаптированная молочная смесь содержит примерно 1,2 г белка в 100 мл, что соответствует 124,8 мг лейцина (в 1 г белка молочных продуктов содержится 104 мг лейцина). Ежедневный объем грудного молока или адаптированной молочной смеси будет равен:
124,8 мг - 100 мл
240 мг - х мл
Х = 236 х 100 / 124,8 = 192 мл грудного молока или адаптированной молочной смеси.
3. 2-й этап: ежедневное обще потребление белка 15 г, соответственно объем белка в 192 мл грудного молока или адаптированной молочной смеси составит:
1,2 г - 100 мл
Х г - 192 мл
Х = 1,2 х 190 / 100 = 2,3 г
Соответственно, из специализированного продукта детского диетического лечебного питания для детей первого года жизни от 0 до 12 месяцев в качестве основного питания и в качестве дополнительного питания для детей до 3 лет

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

"MSUD Анамикс Инфант" (при болезни "кленового сиропа")**** ребенок должен получить 15г – 2,3 г = 12,7 г белка (белкового эквивалента).

4. 3-й этап: если специализированная лечебная смесь при стандартном разведении содержит 1,8 г белкового эквивалента в 100 мл, то ее необходимый объем:

1,8 г - 100 мл

12,7 г - х мл

X = 12,7 х 100 / 1,8 = 705 мл Специализированного продукта сухого для диетического лечебного питания детей первого года жизни, страдающих болезнью "кленового сиропа", "Нутриген 14-leu, -ile, -val"****

Таблица 2.

Химический состав рациона ребенка 4-х месяцев с лейцинозом:

продукты	Количество мл	Белки г	Жиры г	Углеводы г	ккал
Грудное молоко	192	2,3	7,0	13,4	129
Специализированный продукт сухой для диетического лечебного питания детей первого года жизни, страдающих болезнью "кленового сиропа", "Нутриген 14-leu, -ile, -val"****	705	12,7	21,2	46,5	437
Всего	897	15	28,2	60	566
На кг массы тела		2,5	4,7	10	94

Коррекции энергетической ценности рациона не требуется.

Пример №3.

Ребенок 3-х лет, масса тела14 кг

1. Переносимость лейцина – 40 мг/кг, что соответствует 560 мг лейцина в сутки. Суточная норма потребления белка 1,5 г/кг – 21 г.
2. В среднем в 1 грамме натурального белка содержится 70 мг лейцина. 560 / 70 = 8 г натурального белка.
3. Соответственно, количество белкового эквивалента специализированной смеси: 21 – 8 = 13 г.
4. Энергоценность суточного рациона питания 80х14= 1120 ккал.
5. Для расчета суточного рациона и количества натуральных продуктов можно использовать таблицу 2 Приложения А3.3 (приведена в качестве примера) и аналогичные таблицы с данными по содержанию лейцина в продуктах.

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

Приложение А3.5 Рекомендуемое содержание аминокислот в плазме крови

Аминокислота	ммоль/л	мг/дл	Норма (ммоль/л)
лейцин	100–300*	1.3–3.9	50–215
валин	200–400	2.3–4.6	85–200
изолейцин	100–300	1.3–3.9	5–90
*Рекомендуемая максимальная концентрация в крови составляет 200 мкмоль / л для младенцев и детей младше 5 лет и 300 мкмоль / л для детей старше 5 лет			

Приложение А3.6 Разброс концентраций аминокислот с разветвленной цепью в плазме крови условно здоровых и пациентов детского возраста с БКС

Разброс концентраций аминокислот с разветвленной цепью в плазме крови условно здоровых и пациентов детского возраста с БКС

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

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

Приложение А3.7 Расшифровка примечаний

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

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

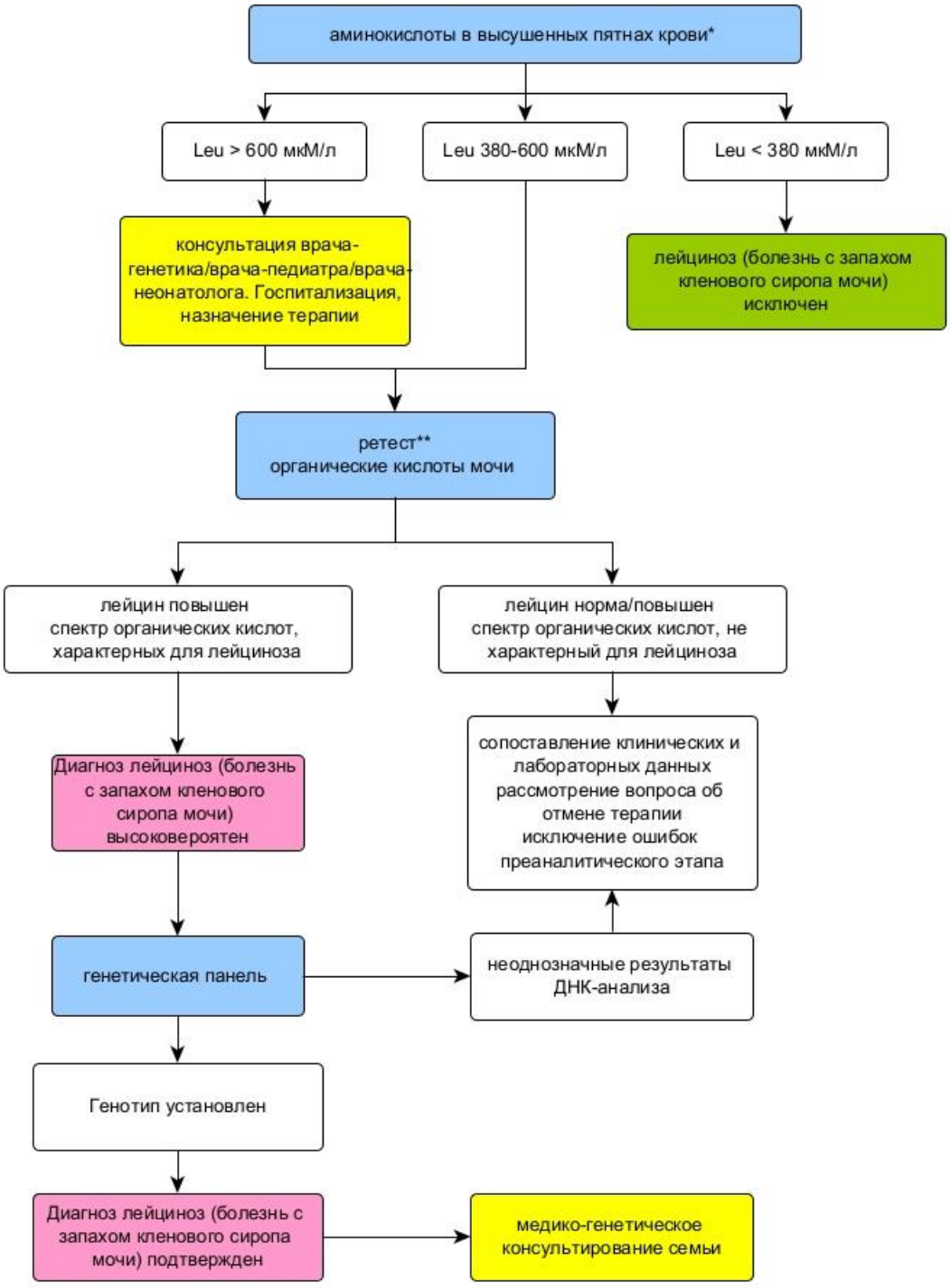
**** - специализированный продукт лечебного питания, включенный в перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов (Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2021 год, утвержденный распоряжением Правительства Российской Федерации от 7 декабря 2020 г.

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

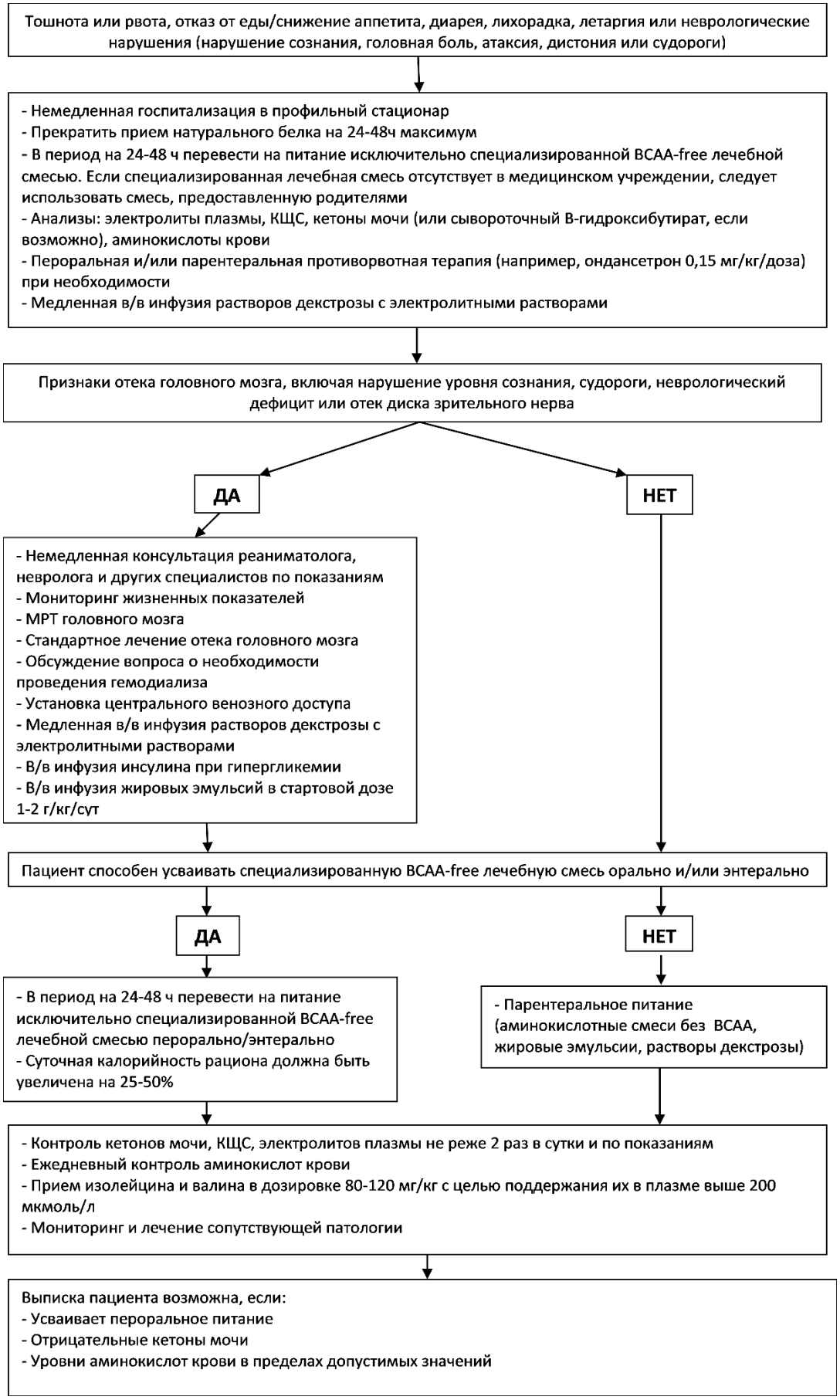
Алгоритм неонатального скрининга на болезнь «кленового сиропа»



* - при данном методе изомеры лейцин, изолейцин, аллоизолейцин и гидроксипролин не разделяются, а выходят одним пиком
** - взятие материала до назначения терапии

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

Приложение Б1. Алгоритм действия врача при БКС в период метаболического криза



Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

Приложение В. Информация для пациента

Что такое «болезнь с запахом кленового сиропа мочи» или лейциноз?

«Болезнь с запахом кленового сиропа мочи» или лейциноз – это редкое наследственное заболевание, при котором нарушаются процессы, связанные с расщеплением белка. Белки, это важная составляющая часть питания. Они необходимы для роста и восстановления клеток нашего организма. Чтобы организм мог использовать белок из пищи, он должен расщепиться на более мелкие части – аминокислоты. Далее благодаря специальным ферментам, эти аминокислоты расходуются на выполнение определенных функций. У пациентом с «болезнью с запахом кленового сиропа мочи» не работает фермент дегидрогеназа альфа-кетокислот с разветвленной цепью (BCKD), из-за чего организм не может расщепить аминокислоты лейцин, изолейцин и валин, в связи с чем они и их производные (органические кислоты) накапливаются в организме, оказывая токсическое воздействие. Высокий уровень определенных органических кислот может вызвать необычный сладкий запах мочи и пота, отсюда и название данного заболевания - болезнь с запахом кленового сиропа мочи.

Нарушение работы фермента может быть связано с изменениями в одном из генов, *BCKDHA, BCKDHB, DBT* или *DLD.*

Как проявляется «болезнь с запахом кленового сиропа мочи»?

Основными симптомами заболевания у детей грудного возраста являются резкое ухудшение общего состояния через несколько дней (чаще от 7-14 дней) после начала кормления грудным молоком или молочной смесью, вялость или повышенная возбудимость, рвота, отказ от пищи. Возможны также судороги, нарушения сознания, кома, синюшная окраска кожи (цианоз), нарушение дыхания (апноэ). У детей старше одного года наблюдается задержка психомоторного развития, умственная отсталость, эритематозные высыпания на коже, частые инфекционные заболевания, судорожный синдром.

Как устанавливают диагноз «болезнь с запахом кленового сиропа мочи»?

На основании клинических симптомов врач может заподозрить диагноз и отправить пациента на лабораторное обследование. Методом тандемной масс-спектрометрии в крови определяют уровень таких соединений как карнитин, ацилкарнитины и аминокислоты, с помощью метода газовой хроматографии масс спектрометрией – уровень органических кислот мочи. При «болезни с запахом кленового сиропа мочи» наблюдается повышение в крови концентрации лейцина, изолейцина и валина. В моче выявляют повышение концентрации 2-оксо-изокапроновой, 2-гидрокси-изокапроновой, 2-оксо-3-метилвалериановой, 2-оксо-изовалериановой, 2-гидрокси-изовалериановой и 2-гидрокси-3-

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

метилвалериановой кислот. Пациентам с выявленными биохимическими изменениями, характерными для «болезни с запахом кленового сиропа мочи», для подтверждения диагноза проводят молекулярно-генетическое исследование с целью выявления мутации в генах *BCKDHA, BCKDHB, DBT* или *DLD*. Обычно для этого применяют исследование с помощью таргетных генетических панелей.

Как лечат «болезнь с запахом кленового сиропа мочи»?

Основной принцип терапии «болезни с запахом кленового сиропа мочи»– снизить поступление в организм аминокислот лейцина, изолейцина, валина для предотвращения повреждающего воздействия данных веществ на организм. Для этого в питании ограничивается натуральный белок, исключаются продукты с высоким содержанием белка, такие как мясо, рыба, яйца, молочные продукты, бобовые и др. Компенсация дефицита белка происходит за счет использования специализированных смесей на основе аминокислот без лейцина, изолейцина, валина, соответствующих возрастным потребностям ребенка в основных пищевых веществах и энергии.

При отсутствии соответствующей терапии состояние пациента может резко ухудшиться, привести к развитию метаболического криза, необратимым последствиям вплоть до летального исхода. Метаболический криз также может быть спровоцирован неблагоприятными факторами, такими как нарушение диеты, пренебрежение назначениями врача, вирусными и бактериальными инфекциями, стрессовыми ситуациями, травмами и хирургическими вмешательствами, эмоциональными и физическими нагрузками или возникнуть на фоне полного благополучия. Предвестниками криза является снижение эмоционального тонуса, вялость, сонливость, отказ от еды, может быть рвота, возможен подъем температуры, особенно при дебюте инфекционного заболевания.

При первых симптомах метаболического криза необходимо срочно госпитализировать пациента, до приезда врача скорой помощи незамедлительно начать терапию на дому.

У пациента при себе всегда должна находиться памятка с указанием неотложных мероприятий в период начинающегося метаболического криза

Как наследуется «болезнь с запахом кленового сиропа мочи»?

«Болезнь с запахом кленового сиропа мочи» наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Это значит, что болезнь проявляется только в том случае, если оба родителя являются носителями болезни и, хотя сами они не болеют, передают ребенку два пораженных гена. Большинство семей, где есть ребенок с этим заболеванием, не сталкивались раньше с подобной проблемой. Риск повторного рождения больного ребенка в семье, где уже есть больные дети, составляет 25% на каждую беременность.

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

Братья и сестры больного ребенка, могут быть больными, даже если у них на момент диагностики членов семьи не было симптомов. В данном случае необходимо провести диагностику, чтобы как можно раньше начать терапию и избежать осложнений. Также они могут быть носителями, как их родители. Что касается других членов семьи, то им важно сообщить, что они могут быть носителями. Это значит, что и у них есть риск рождения ребенка с данным заболеванием.

Все семьи с этим заболеванием должны обязательно пройти медико-генетическое консультирование и получить полную информацию от врача-генетика о риске повторного проявления данного заболевания в семье, обсудить со специалистом все вопросы, связанные с наследованием заболевания. В России медико-генетические консультации работают в каждом регионе.

С целью проведения пренатальной и преимплантационной диагностики супружеской паре предварительно необходимо пройти обследование на носительство мутаций в одном из генов, которые отвечают за данное заболевание *BCKDHA, BCKDHB, DBT* или *DLD*, обратившись в специализированные диагностические лаборатории и медицинские центры. Пренатальная диагностика проводится молекулярно-генетическими методами, путем исследования ДНК, выделенной из биоптата ворсин хориона и/или клеток амниотической жидкости и/или плодной крови.

Не принимайте какие-либо лекарства или добавки, не посоветовавшись с вашим врачом. Крайне важно соблюдать все рекомендации врачей, чтобы максимально избежать развития метаболических кризов**.**

Как лечат пациентов в период метаболического криза?

Следует временно прекратить потребление белка (на 24–48 часов). Полностью отменить белок невозможно, так как организм нуждается в поступлении белка и, если его будет поступать недостаточно активируются процессы катаболизма.

Дома при первых признаках заболевания, особенно когда у ребенка снижен аппетит (например, при простуде, гриппоподобных симптомах, вирусных инфекциях, любых заболеваниях, сопряженных с температурой >37 °С, тонзиллите, гастроэнтерите) следует начать терапию по предотвращению развития криза. Если родители не уверены в появлении у ребенка первых признаков приближающегося заболевания (бледность, сонливость, раздражительность, потеря аппетита, лихорадка, головная боль, ломота и общая боль, кашель, боль в горле или ушах), то в качестве меры предосторожности ребенку следует дать выпить раствор один раз. Самыми ранними признаками обычно являются незначительные изменения в поведении, которые обычно легко замечают родители. Если ребенок относительно здоров и у него нет рвоты, а только слабость и небольшая сонливость можно

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

поить его через рот раствором полимера глюкозы частыми дробными порциями (таблица 1). Точный рецепт/концентрация полимера глюкозы, рекомендованная для каждого ребенка, отличается, нужно узнать у лечащего врача что именно подходит вашему ребенку. Некоторым детям не нравится вкус полимера глюкозы, и они предпочитают напитки, которые продаются в супермаркетах, но концентрации углеводов в таких напитках ниже. Покупаемые напитки нужно применять с осторожностью. Низкокалорийные напитки, напитки без добавления сахара содержат очень мало или вовсе не содержат углеводов, поэтому их не следует использовать.

Если у ребенка постоянная рвота и ему не становится лучше, родителям следует незамедлительно обратиться в больницу для обследования.

Врачам скорой помощи необходимо передать выписку с заключением и рекомендациями врача по терапии в период метаболического криза.

Родителям нужно взять с собой в больницу всю информацию об использованных растворах и желательно сами растворы.

Какой нужно проводить мониторинг для пациентов с болезнью с запахом кленового сиропа мочи»?

Необходим мультидисциплинарный подход к наблюдению и лечению пациентов с болезнью с запахом кленового сиропа мочи» специалистами разных профилей с целью обеспечения комплексной терапии и своевременной её коррекции при необходимости. Для пациентов с болезнь с запахом кленового сиропа мочи» необходимы регулярные обследования. В таблице 1 приведен примерный перечень и регулярность исследований, но в каждом случае вы должны согласовывать план обследования со своим лечащим врачом.

Таблица 1 Регулярность обследований при болезни с запахом кленового сиропа мочи»

Исследование	**Интервал**
Коррекция диетотерапии (проводят врачи-генетики или врачи-диетологи)	*с частотой 1 р/мес на 1 году жизни, далее 1 р/3 мес и по показаниям до 3 лет; 1 р 6 мес после 3 лет*
Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости	*Кратность при отсутствии изменений-не реже 1 раза в год, при наличии патологии печени- по показаниям.*
Электроэнцефалография (ЭЭГ)	*При отсутствии приступов-не реже 1 раза в год, при наличии эпилептических приступов- по показаниям.*
Биохимический анализ крови общетерапевтический	каждые 6 месяцев пациентам до 6 лет, каждые 6-12 месяцев пациентам старше 6 лет. Но в период инфекционных заболеваний, при угрозе метаболического криза – не реже 1 раза в 7-10 дней.

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

Общий (клинический) анализ крови	каждые 6 месяцев пациентам до 6 лет, каждые 6-12 месяцев пациентам старше 6 лет. Но в период инфекционных заболеваний, при угрозе метаболического криза – не реже 1 раза в 7-10 дней.
Комплексное определение концентрации аминокислот и ацилкарнитинов в крови методом тандемной масс-спектрометрии комплексное определение содержания органических кислот в моче	*Кратность проведения анализов определяется состоянием ребенка (в среднем – 1 раз в 3 мес), но в период инфекционных заболеваний, при угрозе метаболического криза – не реже 1 раза в 7-10 дней.*

Как пациенты получают лечение в Российской Федерации?

«Болезнь с запахом кленового сиропа мочи» относится к числу редких наследственных болезней обмена веществ и входит в перечень редких (орфанных) заболеваний, лечение которых проводится за счет средств регионального бюджета . После установление диагноза необходимо включение пациента в региональный сегмент регистра по жизнеугрожающим редким (орфанным) заболеваниям, с целью дальнейшего обеспечения необходимым лечебным питанием и лекарственными препаратами. В разных регионах за ведение регистра отвечают разные специалисты, но чаще всего это врачи-генетики, поэтому после установления диагноза обязательно нужно обратиться к региональному врачу генетику.

Как могут помогать родные и близкие?

Не забывайте – от семьи также зависит успех лечения. Нужно соблюдать рекомендации, ни при каких условиях не допускать «срывов» в диетотерапии, следует уделять внимание реабилитации и плановым обследованиям. Все члены семьи должны знать, что ребенок нуждается в особом питании и близкие родственники должны освоить навыки расчета диеты.

Родители пациента с «болезнью с запахом кленового сиропа мочи», а в дальнейшем и сам пациент должны быть обучены правилам организации терапии в межприступный период и в период угрозы метаболического криза.

У ребенка при себе всегда должна находиться памятка с указанием неотложных мероприятий в период начинающегося метаболического криза.

Прогноз зависит от формы заболевания и терапии. При своевременном начале лечения прогноз, как правило, благоприятный. Диету больному необходимо соблюдать в течении всей жизни.

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

Приложение В1. Пример «экстренной памятки»

Экстренная памятка

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

1. **Признаки декомпенсации:**

- угнетение сознания;
- вялость, слабость, сонливость;
- появление или усиление судорог;
- беспокойное поведение, плаксивость;
- сладковатый запах мочи/тела;
- изменение мышечного тонуса.

2. ***Показания к госпитализации:***

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

3. **План действия:**

При подозрении на метаболический криз:

3.1. Суточная калорийность рациона увеличивается на 25-50%.

3.2. Увеличение белка на 120% от обычной нормы за счет использования специализированных смесей на основе аминокислот, не содержащих лейцин.

3.3. Ограничить поступление лейцина на 50% или убрать полностью в зависимости от степени проявления симптомов на 24-48ч.

3.4. Обеспечить частые кормления небольшими порциями в течение 24часов.

3.5. При нахождении пациента дома, увеличить потребление углеводов для восполнения калорийности за счет раствора #декстрозы или мальтодекстрина (при их отсутствии – сладкий компот, кисель)

Табл №1 Соответствие между возрастом ребенка и дозой #декстрозы для энтерального применения при подозрении на метаболический криз.
[24]

возраст	Р-р декстрозы (%)	Доза мл/кг/ч	Доза мл/кг/сут	Энергия ккал/кг/сут
0-6мес.	15	7,7	183	110
6-12мес.	15	7,0	168	100

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

1-3г.	20	4,5	110	90
3-6л.	25	3,3	80	80
6-12л.	25	2,6	65	65
Или 6-12л.	30	2,25	54	65
12-15лет	30	1,8	42	50
>15лет	30	1,6	38	45

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

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

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

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

3.8 **Контроль анализов:**

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

4. Ведение пациента после неотложной ситуации:

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

При купировании симптомов метаболической декомпенсации, снижении значений лейцина до 200ммоль/л у детей младше 5 лет, и 300 ммоль/л у детей старше 5 лет, ведение продуктов, содержащих натуральный белок из расчета ¼ необходимого суточного объема в первый день, ½ - на 2-3-й день, ¾ - на 3-4-й день, далее в полном объеме

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

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

Не применимо.

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/