

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ**

**Федеральные клинические рекомендации  
по диагностике и лечению  
болезни кленового сиропа**

**Москва**

**2013**

Федеральные методические рекомендации подготовлены коллективом авторов ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России (д.м.н., проф. П.В.Новиков, д.м.н. Е.А.Николаева), ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН (д.м.н., проф. Т.Э.Боровик, к.м.н. Т.В.Бушуева), ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН (д.м.н. Е.Ю.Захарова)

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Методология	4
Определение	5
Эпидемиология	5
Этиология, тип наследования	5
Патогенез	6
Классификация	6
Клинические проявления	7
Диагностика	9
Биохимические методы диагностики	10
Молекулярно-генетические методы диагностики	12
Дифференциальная диагностика	12
Лечение	13
Лечение детей вне периода метаболического криза	15
Лечение детей в период метаболического криза	19
Хирургическое лечение	23
Контроль терапии	23
Прогноз	25
Профилактика	25

## МЕТОДОЛОГИЯ

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

Клинические методические рекомендации составлены на основе методологии SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network; URL: <http://www.sign.ac.uk>). Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в MEDLINE, EMBASE, ORPHANET, Кохрановскую библиотеку, базу данных OMIM. Были использованы интернет данные, представленные на международных (<http://newenglandconsortium.org>) и национальных сайтах обществ редких болезней и общественных организаций. Глубина поиска составила с 1994 по 2013 гг.

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

Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой для оценки силы рекомендаций: качественно проведенные мета-анализы, систематические или рандомизированные контролируемые исследования с низким риском систематических ошибок; высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований; высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи. Уровень доказательности 2++ - 1+. Сила рекомендаций оценивалась по Оксфордской шкале. Для оценки качества, силы доказательств и формулирования рекомендаций использовался консенсус экспертов.

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

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

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

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

Сила рекомендации, уровни доказательности и индикаторы доброкачественной практики приводятся по ходу изложения текста рекомендаций.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

КОД МКБ-10 E71.0

#MIM 248600

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

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

## ЭТИОЛОГИЯ, ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ

Заболевание вызвано дефицитом дегидрогеназы кетокислот с разветвленной цепью, обеспечивающей окислительное декарбоксилирование (второй этап катаболизма) лейцина, изолейцина и валина. Этот мультиферментный комплекс имеет сложное строение и состоит из 4 белковых соединений: E<sub>1</sub> ( $\alpha$  и  $\beta$ -субъединицы), E<sub>2</sub> и E<sub>3</sub>. Коферментом E<sub>1</sub>  $\beta$ -

субъединицы служит тиамин пирофосфат. Установлена локализация генов, кодирующих отдельные компоненты данного ферментного комплекса: E<sub>1</sub> α-субъединицы (ген *BCKDHA*) - 19q13.1-q13.2; E<sub>1</sub> β-субъединицы (ген *BCKDHB*) - 6p22-p21; E<sub>2</sub>-протеина (ген *DBT*) - 1p31; E<sub>3</sub>-протеина (ген *DLD*) - 7q31-q32. Тип наследования заболевания – аутосомно-рецессивный.

## ПАТОГЕНЕЗ

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

При заболевании, связанном с дефектом E<sub>3</sub>-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.

## КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют следующие клинико-генетические формы болезни кленового сиропа:

- классическая, или неонатальная (наиболее частая)
- промежуточная
- интермиттирующая
- тиамин-зависимая
- обусловленная дефицитом E<sub>3</sub>-протеина и сопровождающаяся лактат-ацидозом (митохондриальное заболевание)

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

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

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

Дети резко отстают в психомоторном развитии. В неврологическом статусе определяется мышечная дистония, пирамидные нарушения,

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

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

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

Тиамин-зависимая форма болезни по своим проявлениям и течению сходна с интермиттирующим или промежуточным вариантами, хотя встречается реже. При этом варианте заболевание обычно манифестирует после неонатального периода.

Обменные расстройства в период метаболического криза характеризуются ацидозом, кетозом, высоким содержанием молочной кислоты в крови, гипогликемией. В крови и моче накапливаются аминокислоты с разветвленной цепью – лейцин (в большей степени), изолейцин, валин, а также аллоизолейцин, служащий диагностическим маркером заболевания. С мочой экскретируются 2-кетоизокапроновая, 2-гидроксиизокапроновая, 2-кетоизовалериановая, 2-кето-3-метилвалериановая, 2-гидрокси-3-метил-п-валериановая и другие органические кислоты. Присутствие в моче этих производных обуславливает необычный запах, а также положительную пробу с реактивом Феллинга или 2,4-динитрофенилгидразином. В крови снижено содержание аланина, глицина, может наблюдаться гипонатриемия. Активность ключевого фермента – дегидрогеназы кетокислот с разветвленной цепью – в лейкоцитах

и фибробластах больных при классической форме болезни составляет менее 2% от нормальных значений, при интермиттирующей, промежуточной и тиамин-зависимой формах – 5-20%, 3-30% и около 40% от нормы соответственно.

При форме заболевания, обусловленной дефицитом E<sub>3</sub>-протеина, первые признаки обычно появляются в возрасте старше 8 нед.: прогрессирующее отставание психомоторного развития, рвота, гипотония/дистония, нарушения дыхания. Выявляется метаболический ацидоз, повышение в крови уровня лактата, пирувата, α-кетоглутаровой кислоты, лейцина, изолейцина, валина, периодическая гипогликемия.

## ДИАГНОСТИКА

Диагностика болезни кленового сиропа основана на анализе родословной, оценке данных анамнеза, клинических проявлений, результатах анализа уровня аминокислот лейцина, изолейцина, валина в крови с подсчетом соотношения лейцин/аланин, определении почечной экскреции органических кислот - 2-кетоизокапроновой, 2-кето-3-метилвалериановой, 2-кетоизовалериановой кислот. Основными методами подтверждения диагноза являются биохимические методы: tandemная масс-спектрометрия (МС/МС), аминокислотный анализ, газовая хроматография-масс-спектрометрия

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

Обследованию на болезнь кленового сиропа подлежат следующие группы детей:

- дети любого возраста из семей, имеющих больных с данным заболеванием (в первую очередь, братья и сестры больного);
- дети первых дней и недель/месяцев жизни, у которых после некоторого периода (иногда очень короткого, в течение 1-2 суток) удовлетворительного состояния появились отказ от еды, рвота,

раздражительность или летаргия, гипотония/дистония, судороги, атаксия, кома, метаболический ацидоз, кетонурия, своеобразный запах мочи;

- дети любого возраста в состоянии кетоацидотического криза;
- дети, отстающие в психомоторном развитии, с эпилепсией, нарушением мышечного тонуса

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

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

### Биохимические методы диагностики

Методом тандемной масс-спектрометрии (МС/МС) в плазме крови, в пятнах высушенной крови выявляют повышение концентрации лейцина+изолейцина (XLEU) и валина (VAL). При МС/МС анализе нельзя дифференцировать лейцин и его изомер – изолейцин, имеющие одинаковую массу. При болезни кленового сиропа в крови существенно повышается уровень лейцина и других аминокислот с разветвленной цепью, а именно изолейцина и валина. Так как  $m/z$ , детектируемый при МС/МС анализе относится и к лейцину и к изолейцину, и существенно повышается при болезни кленового сиропа, следовательно при МС/МС анализе можно с высокой достоверностью выявлять данное заболевание. Однако для точного количественного определения лейцина и изолейцина этот метод нельзя использовать без предварительного хроматографического разделения. Более того, присутствие гидроксипролина и креатина, которые также дают ионы с

идентичным  $m/z$  ионом, затрудняют точное количественное измерение при МС/МС анализе.

У пациентов с повышением уровня лейцин+изолейцин, выявленным при массовом скрининге новорожденных или при селективном скрининге, должны быть проведены дополнительные подтверждающие тесты. Подтверждающие тесты включают количественное определение аминокислот и/или определение органических кислот мочи.

Аминокислотный анализ. При данном заболевании наблюдается повышение концентрации аминокислот лейцина, изолейцина и валина в плазме крови, сыворотке, моче. Высокоспецифичным маркером заболевания является повышение концентрации аллоизолейцина в плазме крови. Разброс концентраций аминокислот в плазме крови по данным литературы приведен в таблице 1.

Таблица 1. Разброс концентраций разветвлено-цепочечных аминокислот в плазме крови (по данным литературы)

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

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

и сотни раз. Разброс концентраций (в ммоль/моль креатинина) по данным литературы составляет:

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

### Молекулярно-генетические методы диагностики

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

К болезни кленового сиропа (MSUD) приводят мутации в трех разных генах:

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

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

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

### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

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

## ЛЕЧЕНИЕ

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

При подозрении на наследственное нарушение аминокислотного обмена начинать диетическое лечение необходимо сразу после взятия анализов, не дожидаясь их результатов. До получения результатов, подтверждающих метаболическое заболевание, следует ограничить поступление белка: для детей первого полугодия жизни допустимо только грудное вскармливание или вскармливание детскими молочными смесями с низким содержанием белка (1,2 -1,3 г/100 мл восстановленного продукта). Для детей старше 6 месяцев – исключение высокобелковых продуктов (мясо, творог, рыба) из рациона.

После подтверждения диагноза тактика лечения основана на следующих принципах:

- ограничение поступления лейцина, изолейцина и валина с пищей до максимально переносимого уровня;
- обеспечение физиологической потребности в других аминокислотах и необходимых нутриентах для предупреждения их недостаточности и поддержания анаболизма;
- кофакторная терапия тиамином;
- назначение левокарнитина для усиления связывания накапливающихся органических кислот;

- исключение голодания, предупреждение активации процессов катаболизма;
- контролирование кислотно-основного состояния крови, предотвращение развития кетоацидоза;
- поддержание водно-электролитного баланса с предотвращением отека мозга;
- интенсивная терапия в период метаболического криза.

Основным компонентом комплекса лечения больных служит малобелковая диетотерапия и тиамин (при тиамин-зависимой форме). Терапию дополняют назначением левокарнитина, других витаминов группы В, по показаниям антиконвульсантов, симптоматических средств.

Основные принципы диетического лечения:

- Строгое ограничение белка натуральных пищевых продуктов с целью сведения к необходимому минимальному поступлению в организм аминокислот лейцина, изолейцина, валина. Для детей первого полугодия жизни ограничение распространяется на материнское молоко, детские молочные или соевые смеси, для детей второго полугодия жизни и старше – запрет на введение в качестве прикорма высокобелковых продуктов (мяса, рыбы, творога, яиц, молочных продуктов, бобовых и т.д.)
- Обязательная компенсация дефицита белка за счет использования специализированных смесей на основе аминокислот без лейцина, изолейцина, валина, соответствующих возрастным потребностям ребенка в основных пищевых веществах и энергии. В начале лечения и в период метаболических кризов в течение 24 – 72 часов (не более!) использовать только специализированную смесь аминокислот.
- 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.
- Психологическая поддержка и обучение родителей правилам организации диетотерапии в межприступный период и в период угрозы метаболического криза.
- У родителей ребенка и при ребенке всегда должна быть памятка с указанием неотложных мероприятий в период угрозы и развития метаболического криза.

### Лечение детей вне периода метаболического криза

#### Диетотерапия в межприступный период:

- В межприступный период диетотерапия осуществляется в соответствии с вышеописанными принципами.
- Общий белок лечебного рациона рассчитывается исходя из возрастных потребностей ребенка (МР 2.3.1.2432-08 Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации; табл. 2, 3), а также с учетом толерантности пациента к белку в зависимости от формы заболевания и тяжести его течения.

Таблица 2. Среднесуточные нормы потребностей в основных пищевых веществах и энергии для детей первого года жизни (на кг массы тела)

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

Таблица 3. Нормы физиологической потребности в основных пищевых веществах и энергии для здоровых детей старше года\*

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

\* -для детей с болезнью кленового сиропа старше года

потребление белка по сравнению с указанными в таблице уменьшается на 10-25% в зависимости от формы заболевания, тяжести состояния и нутритивного статуса ребенка.

- Квота белка натуральных продуктов назначается с учетом минимальной потребности в патогенетически значимых аминокислотах - лейцине, валине, изолейцине (табл. 4) и с учетом содержания лейцина в натуральных продуктах (1 г натурального белка содержит от 50 до 80 мг лейцина).
- Для ребенка разрабатывается индивидуальный рацион, в котором квота натурального белка составляет от 5 до 12 г в сутки и обеспечивается за счет низкобелковых продуктов (овощей, фруктов, специализированных круп и продуктов на основе крахмала).
- С целью компенсации дефицита белка используются специализированные продукты на основе аминокислот без лейцина, изолейцина и валина (табл. 5).

- Рекомендуется пользоваться одними справочными материалами по химическому составу продуктов, так как в разных справочниках данные могут отличаться.

Таблица 4. Ориентировочная потребность в изолейцине, лейцине и валине у детей с болезнью кленового сиропа в зависимости от возраста

Возраст больных	Суточная потребность в аминокислотах		
	Изолейцин	Лейцин	Валин
	мг/кг массы тела		
0 - <3 мес	36-60	60-100	42-70
3 - <6 мес	30-50	50-85	35-60
6 - <9 мес	25-40	40-70	28-50
9 - <12 мес	18-33	30-55	21-38
	мг/день		
1 – <4 года	165-325	275-535	190-400
4 – <7 лет	215-420	360-600	250-490
7 – <11 лет	245-470	410-600	285-550

Таблица 5. Специализированные продукты на основе аминокислот без лейцина, изолейцина и валина

Название	Производитель	Возраст
MSUD Anamix infant*	SHS International Ltd Великобритания	От 0 до 1 г.
MSUD Maxamaid*	SHS International Ltd Великобритания	Старше 1 г.
MSUD Maxamum*	SHS International Ltd Великобритания	Старше 1 г.
«Нутриген 14** –val,- ile,- leu»	ЗАО Инфаприм Россия	От 0 до 1 г.
«Нутриген 20** –val,- ile,- leu»	ЗАО Инфаприм Россия	Старше 1 г.
«Нутриген 40 ** –val,- ile,- leu»	ЗАО Инфаприм Россия	Старше 1 г.
«Нутриген 70 ** –val,- ile,- leu»	ЗАО Инфаприм Россия	старше 1 года

\*-продукты, зарегистрированные в РФ.

\*\* -продукты, находящиеся в процессе регистрации на территории РФ.

- Содержание лейцина в продуктах отличается вариабельностью. Для облегчения расчетов лейцина в продуктах применяют стандартные таблицы, содержащие данные о количестве продукта, соответствующего 50 мг лейцина. Ориентировочные данные представлены в таблице 6.

Таблица 6. Ориентировочное содержание лейцина в некоторых продуктах

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

Потребность в изолейцине и валине ниже, чем в лейцине. если наблюдается резкое снижение изолейцина и валина в плазме крови (ниже 100-150 мкМ/л) могут развиваться тяжелый энтеропатический акродерматит и мегалобластическая анемия. В этих случаях добавляется изолейцин и валин(начальная доза лейцина и/или валина 50-100 мг в сутки (в два приема).

- Примерный суточный набор продуктов для ребенка дошкольного возраста приведен в таблице 7 .

Таблица 7. Примерный суточный набор продуктов, его химический состав и энергетическая ценность для детей с болезнью кленового сиропа дошкольного возраста

Продукты	Количество мл/ г	Химический состав, г			Энергоцен ность, ккал	Лейцин мг
		белки	жиры	углеводы		
Хлеб безбелковый	140	1,06	3,5	84,2	378	-
Хлебобулочные изделия	30	0,23	2,7	19,4	105	-
Сухая смесь «Оладышек»	54	0,87	1,8	50	79,3	-
Вермишель безбелковая	13,7	0,12	0,08	11,2	47,9	-
Крупа овсяная	25	1,7				195
Сухой б/б напиток	24		5,0	17,2	114	-
Масло сливочное	20	0,1	16,5	0,16	149	-
Масло топленое	10	0,03	9,8	0,06	88,7	-
Масло растительное	30	-	29,9	-	269,7	-
Сахар	30	-	-	29,9	113,7	-
Варенье	20	-	-	14,0	56	-
Картофель	100/70	1,4	0,28	11,4	56	112
Капуста свежая	55/44	0,79	0,05	2,1	11,9	22,5
Морковь	95/76	0,98	0,07	4,8	25,8	33
Свекла	60/48	0,72	0,05	4,32	20,2	32,4
Кабачки	25/19	0,12	0,06	1,0	4,75	6,3
Огурцы	5/4	0,03	-	0,11	0,65	2,5
Салат	10/9	0,12	-	0,18	1,4	5,2
Помидоры	15/13	1,3	0,03	0,49	3,0	5,5
Томат-паста	8/7	0,35	-	1,33	7	-
Лук репчатый	5/4	0,05	-	0,32	1,45	1,6
Клюква	10	0,05	-	0,38	2,6	-
Соки	100	0,5	-	11,7	47	15
Фрукты свежие	200/170	0,9	0,5	16,6	78,17	35
Фрукты сухие	10	0,3	-	5,05	22,7	9,5
За счет натуральных продуктов		9,5	70	258	1700	465
<b>Продукт 40 - leu</b>	43,8	17,5	-	6,97	-	-
Всего		27	70	267	1800	465

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

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

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

Другие используемые лекарственные средства. Дополнительно в комплексе лечения детей используют другие витамины группы В в возрастных дозах. По показаниям назначают антиконвульсанты; ноотропные препараты применяют с осторожностью во избежание провокации эпилептических приступов.

### Лечение детей в период метаболического криза

Метаболические кризы, ведущие к критическим, угрожаемым жизни состояниям, при болезни кленового сиропа характеризуются остро возникающей энцефалопатией, сопровождающейся дистонией, судорогами, приступами рвоты, признаками отека мозга. Состояние детей быстро ухудшается, вплоть до комы. Кризы обычно провоцируются следующими неблагоприятными факторами, которые обуславливают усиление процессов клеточного катаболизма с накоплением преимущественно лейцина, а также других разветвлено-цепочечных аминокислот:

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

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

иметь место гипогликемия. Состояние метаболического криза является показанием для госпитализации и проведения интенсивной терапии.

Лечение метаболического криза должно начинаться незамедлительно. Лечебные мероприятия направлены на прекращение накопления и усиление выведения из организма разветвлено-цепочечных аминокислот (в первую очередь, лейцина) и их токсичных производных. Тактика лечения детей в период криза включает коррекцию диетотерапии, кетоацидоза, водно-электролитных нарушений с отеком мозга, дополнительное введение глюкозы для энергетической поддержки и уменьшения интенсивности процессов катаболизма, активацию связывания накапливающихся органических кислот путем введения левокарнитина.

#### Диетотерапия детей в период метаболического криза:

- Перевести ребенка на питание исключительно смесью аминокислот без лейцина, валина, изолейцина (не более чем на 24-72 часа) в режиме дробных и частых кормлений с промежутками между кормлениями 2-3 часа, возможно непрерывное капельное вскармливание через инфузомат. При наличии срыгиваний, рвоты, отказа от еды – кормление через назогастральный зонд или гастростому.
- Количество общего потребляемого белка должно быть не ниже безопасного уровня (табл. 7).
- Обеспечить высококалорийное питание (табл. 7) за счет использования 5-10% глюкозы, глюкозоплимерных растворов (мальтодекстрин) в дополнение к смеси на основе аминокислот; расчет производится исходя из калорийности 1 г углеводов = 4 ккал, 1 г мальтодекстрина приравнивается к 1 г углеводов. Возможно парентеральное введение углеводов (5%-10% глюкозы), а также липидов до 1 г/кг/сутки.

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

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

- Через 24-72 часа от начала лечения медленное постепенное введение продуктов, содержащих натуральный белок, из расчета  $\frac{1}{4}$  необходимого суточного объема в первый день,  $\frac{1}{2}$  - на 2-3-й день,  $\frac{3}{4}$  - на 3-4-й день, далее в полном объеме. Источником натурального белка для детей первого года жизни является материнское молоко/детская молочная смесь, для детей старше года также низкобелковые продукты на основе крахмалов, крупы, овощи, фрукты. В период выхода из метаболического криза с целью поддержания соответствующей энергетической ценности рациона продолжают использовать мальтодекстрин. Пища должна иметь щадящую кулинарную обработку.
- Увеличение квоты натурального белка проводят в соответствии с нутритивным статусом ребенка.
- В тяжелых случаях назначают парентеральное питание с использованием аминокислотных смесей для в/в введения.
- Возможно проведение гемодиализа или перитонеального диализа.

По некоторым данным благоприятный эффект дает поддержание изолейцина и валина в крови на высоком уровне 500-800 мкмоль/л, что создает конкуренцию для транспорта лейцина в клетку. Кроме того,

рекомендуется дополнительное назначение тирозина, аланина и глутамина (до 100-200 мг/кг) с целью ингибирования перехода лейцина через гематоэнцефалический барьер.

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

Коррекция метаболического кетоацидоза осуществляется внутривенным введением щелочных растворов гидрокарбоната натрия, трисоля или (трисбуфера)трисамина (ТНАМ). Гидрокарбонат натрия применяется в виде 8,4% и 4,2% раствора для удобства перерасчета на ммоль  $\text{NaHCO}_3$  [10]. Его дозировка (ммоль) определяется по формуле:  $(-\text{BE}) \times \text{масса тела (кг)} \times 0,3$ . Кроме того, больным рекомендуется щелочное питье – раствор соды из расчета  $\frac{1}{2}$ -1 чайная ложка на 200 мл воды, щелочные минеральные воды. Можно использовать введение соды в виде ректальных свечей. Регулярно (каждые 6-12 часов в зависимости от тяжести состояния) контролируют показатели кислотно-основного состояния крови.

Борьба с отеком мозга, коррекция водно-электролитных нарушений, гипогликемии и энергетической недостаточности. Для предотвращения отека мозга, устранения гипонатриемии назначают внутривенное введение 5-10% гипертонического раствора хлорида натрия (5-10 мЭкв/кг/сут) под контролем содержания натрия в крови для обеспечения сывороточного уровня  $>140$  мЭкв/л. С целью повышения осмолярности плазмы и выведения жидкости из ткани мозга используют осмотический диуретик маннитол. Препарат вводят внутривенно в суточной дозе 0,5-1,5 г/кг (за 2-3 введения в течение 10-20 мин). Доза для детей первого года жизни составляет 5-15 г/сут, для детей младшего возраста - 15-30 г/сут, в старшем возрасте - 30-75 г/сут. Осмолярность плазмы рекомендуется сохранять на уровне 300-320 мОсм/л [11]. Для усиления дегидратационного эффекта, торможения тубулярной

реабсорбции натрия и хлора назначают фуросемид (лазикс) в дозе 1-3 мг/кг 1-2 раза в сутки (с интервалом не менее 6-8 час.). С целью устранения энергетического дефицита и гипогликемии проводят внутривенное введение 10%-20% раствора глюкозы из расчета 20 мл/кг под контролем содержания глюкозы в крови.

Активация связывания накапливающихся органических кислот.

Суточную дозу карнитина увеличивают до 100-150 мг/кг. Предпочтительно внутривенное или внутримышечное введение препарата.

### Хирургическое лечение

В случае низкой эффективности проводимой терапии, при неблагоприятном течении болезни с частыми кетоацидотическими кризами осуществляют трансплантацию печени.

### Контроль терапии

В процессе комплексного лечения осуществляют контроль нутритивного статуса и фактического питания, контроль показателей клинического анализа крови, уровня гемоглобина, общего белка, альбумина, глюкозы, сывороточного железа, натрия, лактата, КЩС, аминокислот, свободного карнитина, экскреции кетокилот с разветвленной цепью. Кратность проведения анализов определяется состоянием ребенка, но в период инфекционных заболеваний, при угрозе метаболического криза – не реже 1 раза в 7-10 дней, КЩС - ежедневно до стабилизации показателей.

Уровни аминокислот должны быть приближены к референсным возрастным значениям. Содержание лейцина, изолейцина и валина в крови рекомендуется поддерживать на уровне, слегка превышающем нормальные параметры. Оптимальным считается уровень лейцина 80-200 мкмоль/л (у подростков до 500), изолейцина - 40-90 мкмоль/л, валина - 200-425 мкмоль/л. В домашних условиях для контроля метаболического состояния возможно использование более доступного теста с динитрофенилгидразином (ДНФГ-

тест). Кратность проведения определяется состоянием ребенка: 1 раз в 7-14 дней.

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

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

Снижение уровня гемоглобина, железа, общего белка, альбумина и аминокислот указывает на недостаточность нутритивной поддержки. Особенно опасно уменьшение содержания изолейцина в сыворотке крови, свидетельствующее о дефиците этой аминокислоты, что ведет к проявлениям тяжелого акродерматита. Кроме того, следует не допускать уменьшения содержания в крови таких аминокислот, как тирозин, аланин, глутамин. Для коррекции выявленных нарушений дополнительно в рацион больных вводят соответствующие L-аминокислоты в дозе 50-100 мг/сут в зависимости от степени дефицита. В таблице 8 в качестве примера представлены показатели аминокислот в крови у ребенка с болезнью кленового сиропа при установлении диагноза (в возрасте 8 нед.) и на фоне стабильного состояния, обеспеченного адекватной терапией.

Тенденция к снижению рН крови, дефициту оснований, уменьшение содержания свободного карнитина, глюкозы, нарастание уровня лейцина, изолейцина, валина и соотношения лейцин/аланин (или лейцин/тирозин), увеличение мочевой экскреции метаболитов кетокислот служат предвестниками развития кетоацидотического криза.

Таблица 8. Содержание аминокислот в крови (мкмоль/л) у ребенка с классической формой болезни кленового сиропа при диагностике заболевания и на фоне комплексного лечения.

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

## ПРОГНОЗ

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

## ПРОФИЛАКТИКА

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