



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

## Болезнь «кленового сиропа» у детей

МКБ 10: **E71.0**

Год утверждения (частота пересмотра): **2016 (пересмотр каждые 3 года)**

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Союз педиатров России**

**Утверждены**

**Союзом педиатров России**

**Согласованы**

Научным советом Министерства

Здравоохранения Российской Федерации

— \_\_\_\_\_ 201\_ г.

## Оглавление

Ключевые слова .....	4
Список сокращений.....	5
Термины и определения.....	6
1. Краткая информация .....	7
1.1 Определение .....	7
1.2 Этиология и патогенез.....	7
1.3 Эпидемиология .....	8
1.4 Кодирование по МКБ-10.....	8
1.5 Классификация.....	8
1.6. Примеры формулировки диагнозов .....	8
2. Диагностика .....	8
2.1 Жалобы и анамнез.....	8
2.2 Физикальное обследование.....	9
2.3 Лабораторная диагностика.....	9
2.4 Инструментальная диагностика .....	11
2.5 Иная диагностика (консультативная помощь).....	11
2.6. Дифференциальная диагностика .....	12
3. Лечение.....	12
3.1 Консервативное лечения .....	13
3.2 Лечение в период метаболического криза.....	16
3.3 Хирургическое лечение.....	20
3.4 Иное лечение .....	20
4. Реабилитация .....	21
5. Профилактика и диспансерное наблюдение.....	21
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.....	22
Критерии качества оказания медицинской помощи детям с болезнью кленового сиропа..	23
Список литературы.....	24
Приложение А1. Состав рабочей группы .....	25
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	26
Приложение А3. Связанные документы .....	28
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента .....	29
Приложение В. Информация для пациента .....	30

Приложение Г1. Схема метаболических процессов, приводящих к развитию болезни «кленового сиропа» .....	32
Приложение Г2. Основные принципы специализированной диетотерапии .....	<b>Ошибка!</b>
<b>Закладка не определена.</b>	
Приложение Г3. Диетотерапия в межприступный период .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
Приложение Г4. Примерный суточный набор продуктов, его химический состав и энергетическая ценность для детей с болезнью «кленового сиропа» дошкольного возраста .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
Приложение Г5. Расшифровка примечаний .....	33

## Ключевые слова

- L-аллоизолейцин
- Болезнь кленового сиропа
- Валин
- Гемодиализ
- Гидроксиизовалериановая кислота
- Гипераммониемия
- Изолейцин
- Кетоацидоз
- Лвокарнитин
- Лейцин
- Метаболический криз
- Метаболический кетоацидоз
- Перитонеальный диализ
- Пренатальная диагностика
- Смеси аминокислот без валина, лейцина, изолейцина
- Тиамин

## Список сокращений

БКС - болезнь кленового сиропа

КЩС – кислотно-щелочное состояние

ДНФГ-тест – тест с динитрофенилгидразином

МРТ – магнитно-резонансная томография

МС/МС – тандемная масс-спектрометрия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ - эхокардиография

## **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.

# 1. Краткая информация

## 1.1 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.

## 1.2 Этиология и патогенез

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> (α и β-субъединицы), E<sub>2</sub> и E<sub>3</sub>. Коферментом E<sub>1</sub> β-субъединицы служит тиамин пирофосфат. Установлена локализация генов, кодирующих отдельные компоненты данного энзимного 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 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.

Схема метаболических нарушений, наблюдающихся при «болезни кленового сиропа», представлена в Приложении Г1.

### **1.3 Эпидемиология**

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

### **1.4 Кодирование по МКБ-10**

E71.0 – Болезнь «кленового сиропа».

### **1.5 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).

### **1.6. Примеры формулировки диагнозов**

- *Болезнь «кленового сиропа»*
- *Лейциноз*

## **2. Диагностика**

### **2.1 Жалобы и анамнез**

*У детей грудного возраста - резкое ухудшение общего состояния после кормления грудным молоком или молочной смесью (нередко с первых недель жизни), вялость или повышенная возбудимость, упорная рвота, отказ от пищи, возможны судороги, потеря сознания, коматозное состояние, цианоз, нарушение дыхания.*

*У детей старше 1 года – задержка психомоторного развития, умственная отсталость, эритематозные высыпания, частые инфекционные заболевания, судорожный синдром. Для большинства больных характерен специфический запах мочи.*

*В анамнезе возможны указания на родственный брак, наличие sibсов с аналогичными клиническими признаками заболевания, наличие провоцирующих факторов:*

- *употребление большого количества белковой пищи больным с еще неустановленным диагнозом или прием пищевого натурального белка (нарушение*



диеты), превышающую толерантность ребенка с подтвержденным диагнозом БКС;

- длительное голодание, неоправданные ограничения в диете, низкая калорийность пищевого рациона,
- интеркуррентные респираторные или желудочно-кишечные инфекционные заболевания;
- физическая или психоэмоциональная нагрузка.
- невыполнение ранее назначенных врачом мероприятий.

## **2.2 Физикальное обследование**

Классическая форма характеризуется тяжелым общим состоянием, 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. 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).

В дальнейшем дети значительно отстают в психомоторном развитии. В неврологическом статусе определяется мышечная дистония, пирамидные нарушения, судорожный синдром.

## **2.3 Лабораторная 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.

- Рекомендуется определение кислотно-щелочного состояния крови (cito!)

**(Сила рекомендации А; уровень убедительности доказательств I)**

**Комментарии:** при поступлении ребенка в тяжелом состоянии в крови определяется метаболический кетоацидоз, гипонатриемия, гипогликемия, сопровождающиеся угрозой отека мозга и требующие интенсивной коррекции выявленных нарушений [1,3,5,6].

- Рекомендуется исследование содержания аминокислот, органических кислот, ацилкарнитинов в крови и моче при подозрении на наследственное нарушение аминокислотного обмена и до начала лечения [1,3,5,6].

**(Сила рекомендации А; уровень убедительности доказательств I)**

**Комментарий:** показано определение уровня аминокислот лейцина, изолейцина, валина в крови с подсчетом соотношения лейцин/аланин, определение почечной экскреции органических кислот - 2-кетоизокaproновой, 2-кето-3-метилвалериановой, 2-кетоизовалериановой. Возможные колебания концентрации аминокислот в плазме крови представлены в таблице 1.

**Таблица 1** - Разброс концентраций аминокислот с разветвленной цепью в плазме крови условно здоровых и больных БКС детей

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

- Рекомендуется определение высокоспецифичных маркеров заболевания L-аллоизолейцин и гидроксиизовалериановая кислота (производные накапливающихся продуктов аномального обмена L-изолейцина и кетоизовалериановой кислоты), которые обнаруживают в крови больных детей [1,3].

**(Сила рекомендации А; уровень убедительности доказательств I)**

- Рекомендуется в качестве основных методов подтверждения диагноза использовать тандемную масс-спектрометрию (МС/МС), аминокислотный анализ с помощью газовой хроматографии.

**(Сила рекомендации А; уровень убедительности доказательств I)**

- Не рекомендуется строго обязательное молекулярно-генетическое обследование всех пациентов [3,5].

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

- Рекомендуется определение первичного молекулярно-генетического дефекта в плане пренатальной и преимплантационной диагностики в информативных семьях [3,5].

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

**Комментарий:** для подтверждения диагноза проводится молекулярно-генетическое исследование в области генов:

- *BCKDHA (MSUD тип 1A);*
- *BCKDHB (MSUD тип 1B);*
- *DBT (MSUD тип 2).*
- *DLD (MSUD тип 3)*

*Наиболее часто встречаются мутации в гене BCKDHB (~60% всех случаев).*

*Мутации в гене DLD ведут к особой форме болезни, которая рассматривается как митохондриальное заболевание. [1,3,4,5].*

#### **2.4 Инструментальная диагностика**

- Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга для выявления признаков диффузного отека мозговой ткани (особенно в острый период), изменения белого вещества мозга, мозжечка и базальных ганглиев, в частности, белого шара, таламуса, ствола мозга, внутренней и наружной капсулы [1,3,5].

**(Сила рекомендации В; уровень убедительности доказательств II)**

- Рекомендуются рентгенография, электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и почек, офтальмоскопия проводятся по показаниям [1,6].

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

#### **2.5 Иная диагностика (консультативная помощь)**

*Консультативная помощь специалистов пациентам с подозрением на болезнь кленового сиропа рекомендуется по показаниям [1,6].*

**(Сила рекомендаций С; достоверность доказательств II)**

- Рекомендуется консультация психоневролога [1,8]

**Комментарии:** *необходима всем детям с БКС для уточнения тяжести поражения ЦНС и определения тактики лечебно-реабилитационных мероприятий.*

- Рекомендуется консультация диетолога.

**Комментарии:** *необходима всем детям с БКС для назначения патогенетической диетотерапии.*

- Рекомендуется консультация ортопеда [1,6].

**Комментарии:** показана при подозрении на наличие у ребенка скелетной патологии.

- Рекомендуется консультация врача-генетика [1,6].

**Комментарии:** показана семьям, имеющим родственников с БКС

- Рекомендуется консультация офтальмолога [1,6].

**Комментарии:** показана при подозрении у ребенка патологии органа зрения.

- Рекомендуется консультация кардиолога [1,6].

**Комментарии:** показана при подозрении у ребенка патологии сердечно-сосудистой системы

- Рекомендуется консультация гастроэнтеролога [1,6].

**Комментарии:** показана при подозрении у ребенка патологии желудочнокишечного тракта

- Рекомендуется консультация аллерголога [1,6].

**Комментарии:** показана при наличии у ребенка клинических признаков аллергических заболеваний.

- Рекомендуется консультация психолога и логопеда-дефектолога [1,4,6].

**Комментарии:** показана для планирования индивидуальной реабилитационной программы психолого-педагогической поддержки больным детям и их семьям.

## **2.6. Дифференциальная диагностика**

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

## **3. 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.

### 3.1 Консервативное лечения

- Рекомендуется диетическое лечение, которое начинают при подозрении на наследственное нарушение аминокислотного обмена сразу после взятия анализов, не дожидаясь их результатов [1, 3, 4, 5].

**(Сила рекомендации А; уровень убедительности доказательств I)**

**Комментарии:** 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 [1, 3, 5, 6].

- Рекомендуется специализированная диетотерапия после подтверждения диагноза [1, 3, 4, 5].

**(Сила рекомендации А; уровень убедительности доказательств I)**

**Комментарии:** Основные принципы специализированной диетотерапии включают:

- 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 ;

- *обучение родителей правилам организации диетотерапии в межприступный период и в период угрозы метаболического криза.*
- **Общий белок лечебного рациона в межприступный период рекомендовано рассчитывать исходя из возрастных потребностей ребенка (Приложение Г2), а также с учетом толерантности пациента к белку в зависимости от формы заболевания и тяжести его течения.**

**(Сила рекомендации В; уровень убедительности доказательств II)**

**Комментарии:**

- *квота белка натуральных продуктов назначается с учетом минимальной потребности в патогенетически значимых аминокислотах - лейцине, валине, изолейцине (табл. 2) 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 низкобелковых круп и продуктов на основе крахмала);*
- *с целью компенсации дефицита белка используются специализированные продукты на основе аминокислот без лейцина, изолейцина и валина (табл. 3) и добавки отдельных аминокислот валина и изолейцина;*

**Таблица 2** - Ориентировочная потребность в изолейцине, лейцине и валине у детей с болезнью «кленового сиропа» в зависимости от возраста\*

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

\*- адаптировано из [3].

**Таблица 3** - Специализированные продукты на основе аминокислот без лейцина, изолейцина и валина\*.

Наименование продукта	Белок (экв.) г	Жир, г	Углеводы, г	Энергетическая ценность, ккал	Возраст применения

Нутриген 14 -val,- ile,- leu	14	23	50,4	470	от 0 до 1 г.
Нутриген 20 -val,- ile,- leu	20	18	50,3	443	старше 1 г.
Нутриген 40 -val,- ile,- leu	40	13,1	31,3	401	старше 1 г.
Нутриген 70 -val,- ile,- leu	70	0	3,9	296	старше 1 года
MSUD Anamix infant	13,1	23	49,8	466	от 0 до 1 г.
MSUD Махамайд	25	<0,5	51	309	старше 1 г.
MSUD Махамум	39	<0,5	34	297	старше 1 г.

\*- все продукты зарегистрированы на территории РФ.

- *содержание лейцина в продуктах отличается вариабельностью. Рекомендуется пользоваться одними справочными материалами по химическому составу продуктов, так как в разных справочниках данные могут отличаться;*
- *для облегчения расчетов лейцина в продуктах целесообразно применять стандартные таблицы, содержащие данные о количестве продукта, соответствующего 50 мг лейцина (табл. 4).*

**Таблица 4** - 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

*Примерный суточный набор продуктов для ребенка дошкольного возраста приведен в Приложении ГЗ.*

- Рекомендуется компенсация дефицита изолейцина и валина с помощью монодобавок соответствующих аминокислот [1,3,4,5].

**(Сила рекомендации В; уровень убедительности доказательств II)**

**Комментарии.** Потребность в изолейцине и валине ниже, чем в лейцине. Если наблюдается резкое снижение изолейцина и валина в плазме крови, то могут развиваться тяжелый энтеропатический акродерматит и мегалобластическая

*анемия. Начальная доза изолейцина и/или валина 50-100 мг в сутки (в два приема) с целью поддержания их уровня в сыворотке крови не ниже 200-400 мкмоль/л*

- Рекомендуется назначение тиамина в лечебных дозировках при тиаминзависимой форме заболевания.

**(Сила рекомендации В; уровень убедительности доказательств II)**

**Комментарии:** для диагностики тиамин-зависимой формы заболевания проводят пробное лечение тиамином, который назначается в дозе 10 мг/кг/сут сроком на 2 недели. Нормализация уровня разветвленно-цепочечных аминокислот и их метаболитов в крови и моче дает основание для подтверждения тиамин-зависимой формы БКС. В дальнейшем дети продолжают получать тиамин<sup>жс</sup> (A11DA) в дозе 50-300 мг/сут, дополнительно назначают диетическое лечение с умеренным ограничением белка натуральных продуктов [1,3,4]

- Рекомендуется назначение левокарнитина всем больным с БКС.

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

**Комментарии:** левокарнитин назначается с целью усиления связывания метаболитов аминокислот с разветвленной цепью больным на длительный срок (3-6 мес.) в зависимости от возраста назначают левокарнитин из расчета 50-75 мг/кг/сут (в 2-3 приема в течение суток) [1,3,5,6].

- Рекомендуется по показаниям назначение антиконвульсантов и ноотропных препаратов [1,8].

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

**Комментарии:** препараты применяют с осторожностью во избежание провокации эпилептических приступов под наблюдением психоневролога.

- Рекомендуется назначение витаминов группы «В» в возрастных дозах в комплексе лечения детей с БКС [1,3,5,6]

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

### **3.2 Лечение в период метаболического криза**

*Лечебные мероприятия направлены на быстрое прекращение накопления и усиление выведения из организма разветвленно-цепочечных аминокислот (в первую очередь, лейцина) и их токсичных производных.*



- Рекомендуется проводить лечение в условиях отделения реанимации или палаты интенсивной терапии [1,3,5,6].

**(Сила рекомендации А; уровень убедительности доказательств I)**

**Комментарии:** *Лечение метаболического криза должно начинаться незамедлительно.*

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

- Рекомендуется коррекция диетического лечения [1,3,5,6].

**(Сила рекомендации А; уровень убедительности доказательств I)**

**Комментарии к проведению диетотерапии 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 рекомендовано не ниже безопасного уровня (табл. 5) [1,2,4].

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

**Таблица 5** - Потребности в белке, жидкости и энергии у детей с болезнью «кленового сиропа» в период метаболического криза

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

- Рекомендовано обеспечить высококалорийное питание (табл. 2) за счет использования 5-10% глюкозы (декстрозы)<sup>ж</sup>, глюкозополимерных растворов (мальтодекстрин) в дополнение к смеси на основе аминокислот; расчет

производится, исходя из калорийности 1 г углеводов = 4 ккал, 1 г мальтодекстрина приравнивается к 1 г углеводов [1,3,5,6].

**(Сила рекомендации В; уровень убедительности доказательств I)**

- Рекомендовано рассмотреть возможное парентеральное введение углеводов (5%-10% глюкозы), а также липидов до 1 г/кг/сутки, при необходимости - введение инсулина [1,3,5,6].

**(Сила рекомендации В; уровень убедительности доказательств I)**

- Рекомендовано 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

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II) [1,2,3]**

- Рекомендовано увеличение квоты натурального белка проводить в соответствии с нутритивным статусом ребенка, для детей первого года жизни следует учитывать, что содержание лейцина в грудном молоке составляет 1 мг/мл

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II) [1,3,5,6]**

- В тяжелых случаях рекомендовано назначение парентерального питания с использованием аминокислотных смесей, липидов, растворов глюкозы для в/в введения.

**(Сила рекомендации В; уровень убедительности доказательств I) [1,3,5,6].**

- При отсутствии эффекта от интенсивной терапии рекомендовано рассмотреть возможность проведения гемодиализа или перитонеального диализа.

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II I) [1,3,5,6].**

**Комментарий:** 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.

- Рекомендуется назначать ондансетрон<sup>ж,вк</sup> по показаниям [1,3,5,6].

**(Сила рекомендации В; уровень убедительности доказательств I)**

**Комментарии:** с целью устранения повторных приступов рвоты ондансетрон<sup>жс,вк</sup> назначается 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*.

- Рекомендуется коррекция метаболического кетоацидоза путем внутривенного введения щелочных растворов [1,3,5,6].

**(Сила рекомендации В; уровень убедительности доказательств I)**

**Комментарии:** для коррекции метаболического кетоацидоза используются растворы гидрокарбоната натрия<sup>жс</sup> (код АТХ - В05ХА), Калия хлорид+Натрия гидрокарбонат+Натрия хлорид. Гидрокарбонат натрия применяется в виде 8,4% и 4,2% раствора для удобства перерасчета на ммоль NaHCO. Его дозировка (ммоль) определяется по формуле:  $(-BE) \times \text{масса тела (кг)} \times 0,3$ . Кроме того, больным рекомендуется щелочное питье – раствор соды из расчета ½-1 чайная ложка на 200 мл воды, щелочные минеральные воды. При этом показатели кислотно-основного состояния крови регулярно (каждые 6-12 часов в зависимости от тяжести состояния) контролируют (В. I).

- Рекомендуются мероприятия по предотвращению гипонатриемии и профилактике /устранению отека мозга [1,3,5,6].

**(Сила рекомендации А; уровень убедительности доказательств I)**

**Комментарии:** для устранения гипонатриемии назначают внутривенное введение 5-10% гипертонического раствора хлорида натрия<sup>жс</sup> (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<sup>жс</sup>. Препарат вводят внутривенно в суточной дозе 0,5-1,5 г/кг (за 2-3 введения в течение 10-20 мин). Доза для детей первого года жизни составляет 5-15 г/сут, для детей младшего возраста - 15-30 г/сут, в старшем возрасте - 30-75 г/сут. Осмолярность плазмы рекомендуется сохранять на уровне 300-320 мОсм/л. Для усиления

дегидратационного эффекта, торможения тубулярной реабсорбции натрия и хлора назначают фуросемид<sup>жс,вк</sup> 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.

- Рекомендуется увеличение суточной дозы левокарнитина [1,3,5].

**(Сила рекомендации В; уровень убедительности доказательств I)**

**Комментарии:** Для активации связывания накапливающихся органических кислот суточную дозу левокарнитина увеличивают до 100-150 мг/кг. Предпочтительно внутривенное или внутримышечное введение препарата.

### **3.3 Хирургическое лечение**

- Рекомендуется рассмотреть проведение перитонеального диализа или гемодиализа при отсутствии быстрой положительной реакции на интенсивную терапию, сохраняющемся кетоацидозе и гипераммониемии, для более эффективного выведения токсичных метаболитов [1,3,5].

**(Сила рекомендации В; уровень убедительности доказательств II)**

- При низкой эффективности длительно проводимого консервативного лечения рекомендована трансплантация печени.

**Комментарий:** Для этого необходимо:

- подготовить кандидатов для трансплантации и обеспечить хороший метаболический контроль путем диетотерапии [7]

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

*предотвратить метаболическую декомпенсацию в периоперационный период [7]*

**(Сила рекомендации В; уровень убедительности доказательств I)**

- Для больных, успешно перенесших трансплантацию печени, рекомендуется расширить диету и обеспечить помощь в переходе на расширенную диету с мониторингом антропометрических показателей и нутритивного статуса [1,3].

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

### **3.4 Иное лечение**

- Рекомендуется психолого-педагогическая поддержка больных с БКС [1,3].

**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**

## 4. Реабилитация

- Пациентам с БКС рекомендуется проведение реабилитационных мероприятий, направленных на поддержание функции ЦНС.

## 5. Профилактика и диспансерное наблюдение

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

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

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

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

*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. 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.*

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

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

*Профилактические меры включают медико-генетическое консультирование, пренатальную диагностику, включая молекулярно-генетическое исследование биоптата хориона с выявлением мутации соответствующего гена или определения органических кислот в амниотической жидкости.*

*Обследованию на болезнь кленового сиропа подлежат дети любого возраста из семей, имеющих больных с данным заболеванием (в первую очередь, братья и сестры больного).*

*Медико-генетический риск повторного рождения больного ребенка в семье составляет 25%.*

*Неонатальный скрининг в Российской Федерации не проводится.*

## **6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания**

Прогноз состояния и уровня психического развития больных 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.

## **Критерии качества оказания медицинской помощи детям с болезнью кленового сиропа**

**Таблица 1** - Организационно-технические условия оказания медицинской помощи.

<b>Вид медицинской помощи</b>	специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь
<b>Возрастная группа</b>	дети
<b>Условия оказания медицинской помощи</b>	стационарно, в дневном стационаре
<b>Форма оказания медицинской помощи</b>	плановая

**Таблица 2** - Критерии качества оценки медицинской помощи

<b>№</b>	<b>Критерии качества</b>	<b>Сила рекомендаций</b>	<b>Уровень убедительности рекомендаций</b>
1	Выполнено определение уровня аминокислот, органических кислот, ацилкарнитинов в плазме крови и в моче методом тандемной масс-спектрометрии при установлении диагноза, далее – для контроля лечения не реже 1 р/год	С	II
2	Проведена диетотерапия при установленном диагнозе болезнь «кленового сиропа», далее контроль не реже 1 раза в год	С	II
3	Выполнено лечение левокарнитином при наличии медицинских показаний и отсутствии противопоказаний	С	II
4	Выполнено пробное лечение тиаминном для диагностики тиаминзависимой формы БКС	В	II
5	Выполнено лечение тиаминном при тиаминзависимой форме	В	II
6	Выполнены мероприятия интенсивной терапии при метаболическом кризе	В	II

## 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. Frazier DM, Allgeier C, Homer C, Marriage BJ, Ogata B, Rohr F, Splett PL, Stenbridge A, Singh RH. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab.* 2014 Jul;112(3):210-7.
4. D. Chuang, R. Wynn, V. Shih, Maple Syrup Urine Disease (Branched-chain Ketoaciduria), in: D. Valle, A. Beaudet, B. Vogelstein, K. Kinzler, et al., (Eds.), McGraw Hill, New York, 2008.
5. K. Strauss, E. Puffenberger, D. Morton. Maple syrup urine disease, in: R. Pagon, M. Adam, T. Bird, et al., (Eds.), Gene Reviews, University of Washington, Seattle, WA, Jan. 30, 2006, pp. 1993–2013, (Updated 2013 May 9).
6. Singh RH, Rohr F, Splett PL. Bridging evidence and consensus methodology for inherited metabolic disorders: creating nutrition guidelines. *J Eval Clin Pract.* 2013 Aug;19(4):584-90.
7. Badell IR, Hanish SI, Hughes CB, Hewitt WR, Chung RT, Spivey JR, Knechtle SJ. Domino liver transplantation in maple syrup urine disease: a case report and review of the literature. *Transplant Proc.* 2013 Mar;45(2):806-9.
8. Sitta A, Ribas GS, Mescka CP, Barschak AG, Wajner M, Vargas CR. Neurological damage in MSUD: the role of oxidative stress. *Cell Mol Neurobiol.* 2014 Mar;34(2):157-65.



## Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Баранов А.А.** – академик РАН, профессор, д.м.н., председатель Исполкома Союза педиатров России.
2. **Боровик Т.Э.** – д.м.н., проф., член Исполкома Союза педиатров России.
3. **Бушуева Т.В.** – д.м.н., член Союза педиатров России.
4. **Воскобоева Е.Ю.** – к.б.н., ст.н.с. лаборатории патологии обмена веществ, Медико-генетический научный центр.
5. **Глоба О.В.** - к.м.н., член Союза педиатров России.
6. **Журкова Н.В.** – к.м.н., член Союза педиатров России.
7. **Захарова Е.Ю.** – д.м.н., проф.
8. **Звонкова Н.Г.** - к.м.н., член Союза педиатров России.
9. **Кузенкова Л.М.** - д.м.н., проф., член Исполкома Союза педиатров России.
10. **Куцев С.И.** – член-корр. РАН, Главный внештатный специалист по мед.генетике МЗРФ
11. **Михайлова С.В.** – д.м.н.
12. **Намазова-Баранова Л.С.** - академик РАН, заместитель председателя Исполкома Союза педиатров России.
13. **Николаева Е.А.** - д.м.н., проф.
14. **Новиков П.В.** - д.м.н., проф.
15. **Пушков А.А.** - к.б.н., член Союза педиатров России.
16. **Савостьянов К.В.** - к.б.н., член Союза педиатров России.
17. **Семячкина А.Н.** – д.м.н.

**Конфликт интересов** отсутствует.

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

### Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- педиатры (код специальности 31.08.19);
- врачи общей семейной практики (семейная медицина) (код специальности 31.08.54);
- генетики (код специальности 31.08.30);
- диетологи (код специальности 31.08.34);
- неврологи (код специальности 31.08.42);
- медицинские психологи (код специальности 19.00.04);
- дефектологи (код специальности 44.03.03);
- студенты медицинских ВУЗов, интерны, ординаторы.

Таблица П1 - Уровни убедительности доказательств

Уровень убедительности доказательств	Источник доказательств
<b>I (1)</b>	Проспективные рандомизированные контролируемые исследования Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого количества пациентов и получением большого количества данных Крупные мета-анализы Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование Репрезентативная выборка пациентов
<b>II (2)</b>	Проспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данных Несколько исследований с небольшим количеством пациентов Хорошо организованное проспективное исследование когорты Мета-анализы ограничены, но проведены на хорошем уровне Результаты не презентативны в отношении целевой популяции Хорошо организованные исследования «случай-контроль»
<b>III (3)</b>	Нерандомизированные контролируемые исследования Исследования с недостаточным контролем Рандомизированные клинические исследования с как минимум 1 значительной или как минимум 3 незначительными методологическими ошибками Ретроспективные или наблюдательные исследования Серия клинических наблюдений Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию
<b>IV (4)</b>	Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные

**Таблица П2 - Сила рекомендаций**

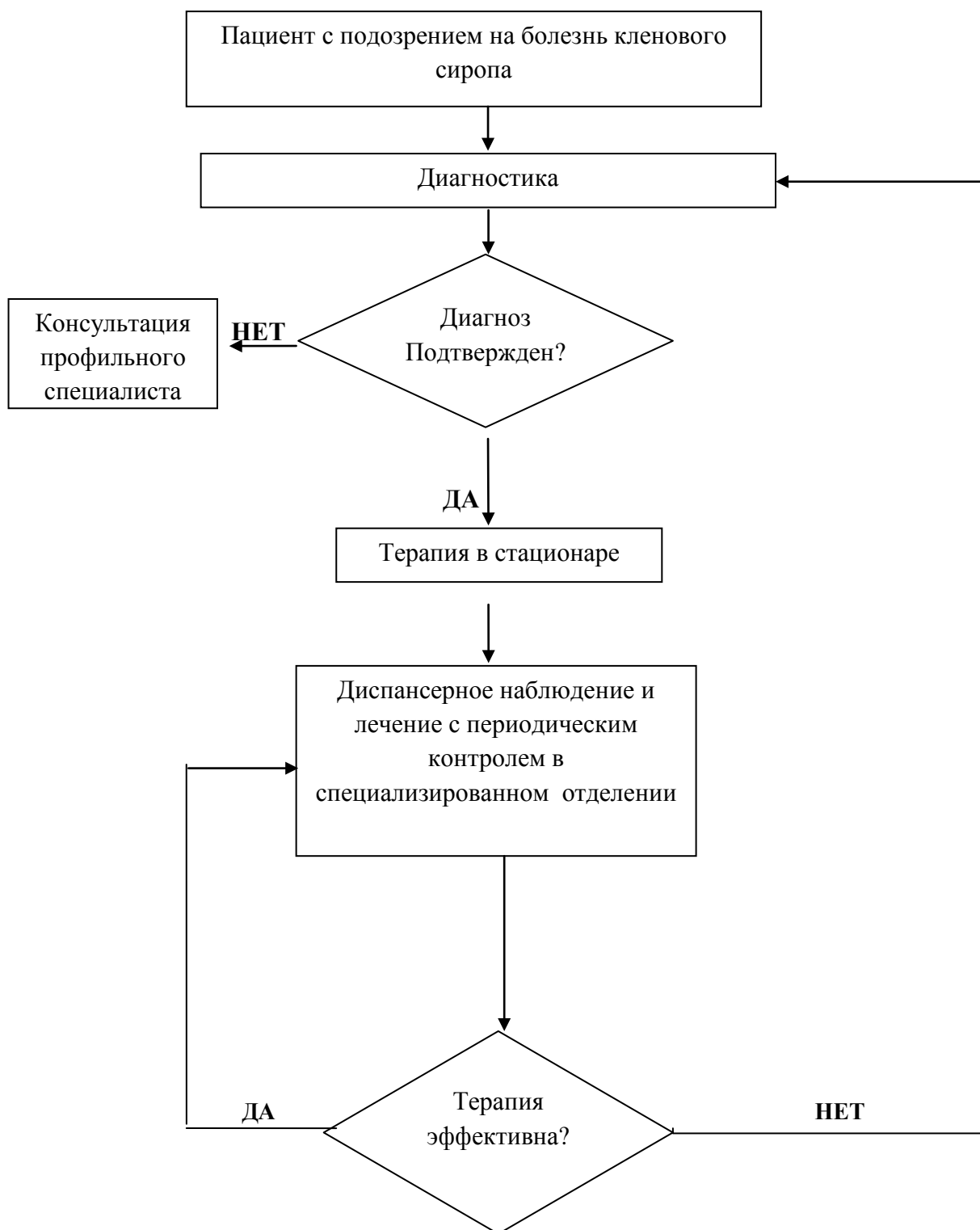
<b>Сила рекомендации</b>	<b>Описание</b>	<b>Расшифровка</b>
<b>A</b>	Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация I уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия первой линии; либо в сочетании со стандартной методикой/терапией
<b>B</b>	Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия второй линии; либо при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуется мониторинг побочных явлений
<b>C</b>	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) <i>или</i> нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске)	Нет возражений против данного метода/терапии или нет возражений против продолжения данного метода/терапии Рекомендовано при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии, при условии отсутствия побочных эффектов
<b>D</b>	Отсутствие убедительных публикаций I, II или III уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском, либо убедительные публикации I, II или III уровня доказательности, показывающие значительное превосходство риска над пользой	Не рекомендовано

**Актуализация данных клинических рекомендаций будет проводиться не реже, чем один раз в три года. Принятие решения об обновлении будет принято на основании предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями с учётом результатов комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результатов клинической апробации.**

### **Приложение А3. Связанные документы**

1. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 185 от 22.03.2006 года «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания»,
2. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями" от 15 ноября 2012 г. N 917н
4. Постановление Правительства Российской Федерации от 9 апреля 2015 года №333 "Об утверждении Правил формирования перечня специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов"

## Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента



## Приложение В. Информация для пациента

Болезнь кленового сиропа – наследственное нарушение обмена. Наиболее распространено в изолированных популяциях с высокой частотой родственных браков. Заболеванию имеет несколько форм, включая тяжелые неонатальные и менее тяжелые, которые могут впервые проявиться в более старшем возрасте.

Дети с подозрением на БКС требуют тщательного обследования и наблюдения. Семьи, в которых есть больные с установленным диагнозом БКС, должны пройти медико-генетическое консультирование, так как риск повторного рождения больного ребенка в семье составляет 25%.

Метаболические кризы – наиболее опасные для жизни состояния, ведущие при отсутствии лечения к необратимым последствиям вплоть до летального исхода.

Кризы обычно провоцируются такими неблагоприятными факторами, как нарушение диеты, пренебрежение назначениями врача, вирусные и бактериальные инфекции, стрессовые ситуации, травмы и, хирургические вмешательства, эмоциональные и физические нагрузки.

Предвестниками криза является снижение эмоционального тонуса, вялость, сонливость, далее ребенок отказывается от еды, может быть рвота, возможен подъем температуры, особенно при дебюте инфекционного заболевания.

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

### *Терапия на дому*

При наличии фебрильной лихорадки ниже 38,5<sup>0</sup>С и отсутствии таких симптомов как, рвота, отказ от еды и различных неврологических нарушений показано продолжение основной метаболической терапии и максимальное ограничение поступления натурального белка с пищей на срок до 12 часов, госпитализация больного.

При наличии температуры выше 38,5<sup>0</sup>С дают жаропонижающие средства, в том числе, ибупрофен, в дозе 10-15 мг/кг/сутки, максимальное назначение препарата до 3-4 раз в сутки и не более чем 60 мг/кг/сутки, обеспечивают достаточное поступление жидкости, при этом используют раствор глюкозы и мальтодекстрин (при их отсутствии - сладкий компот, кисель) в объемах, указанных в таблице 13.

При стабильном состоянии пациента на протяжении всего наблюдаемого периода продолжают плановую метаболическую терапию и постепенно вводят натуральный белок до разрешенной нормы в течение 24-48 часов..

С появлением первых признаков метаболического криза, не дожидаясь прихода врача, следует увеличить дозу перорального (через рот) L карнитина до 200 мг/мг/сутки.

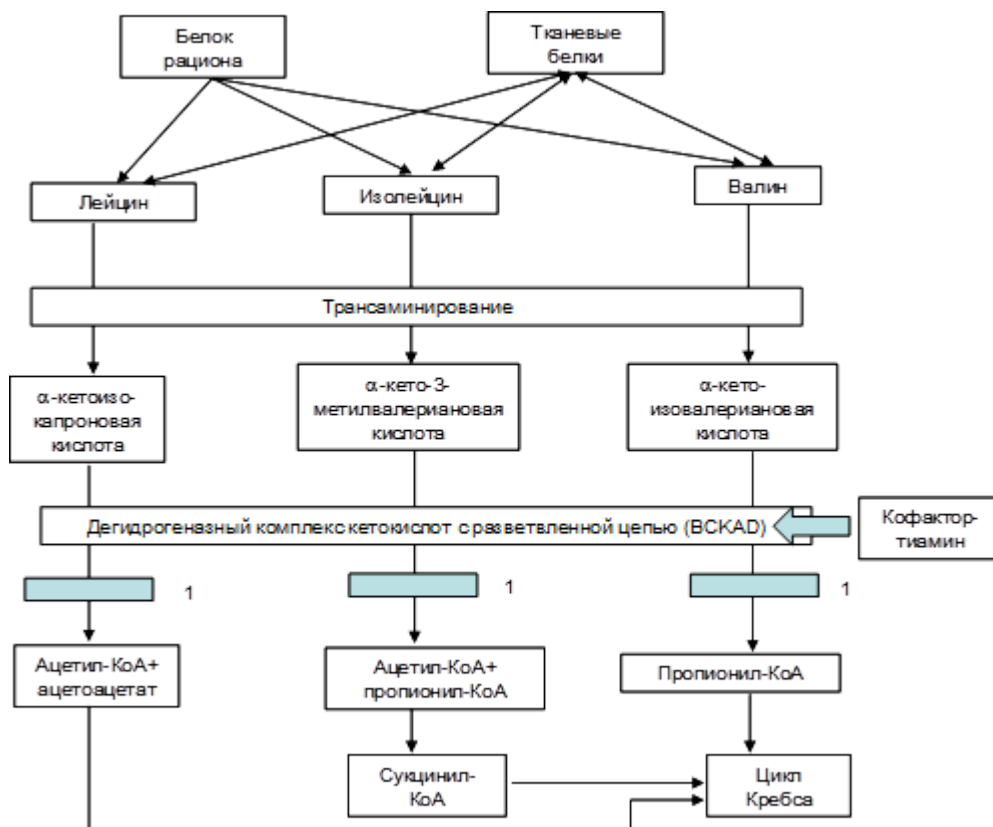
**Таблица 1** - Основные принципы терапии на дому

А. Углеводы	Мальтодекстрин
Возраст	Объем жидкости (мл) в день через рот
0-1	Минимально. 150 мл/кг
1-2	120 мл/кг
2-6	1200-1500 в сутки
Старше 6	Интенсивная терапия продолжается в том же объеме, что и в возрасте 0-6 лет, возможна индивидуальная адаптация объема и дозы.

Родители больного БКС, 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.**

## Приложение Г1. Схема метаболических процессов, приводящих к развитию болезни «кленового сиропа»



цифрой «1» обозначен метаболический блок.



## **Приложение Г2. Нормы физиологической потребности в основных пищевых веществах и энергии**

**Таблица 1** - 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 2** - Нормы физиологической потребности в основных пищевых веществах и энергии для детей старше года\*

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

\* -для детей с болезнью «кленового сиропа» старше года потребление белка по сравнению с указанными в таблице уменьшается на 10-25% в зависимости от формы заболевания, тяжести состояния и нутритивного статуса ребенка.

**Приложение Г3. 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 - lei</b>	43,8	17,5	-	6,97	-	-
<b>Всего</b>		27	70	267	1800	465

#### **Приложение Г4. Расшифровка примечаний**

...<sup>ж</sup> – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

...<sup>вк</sup> – лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)