



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

## Изовалериановая ацидемия у детей

МКБ 10: **E71.1**

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

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Союз педиатров России**

**Утверждены**

- **Союз 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.....	7
1.4 Кодирование по МКБ-10.....	7
1.5 Классификация .....	7
1.6. Примеры диагнозов .....	7
2. Диагностика .....	8
2.1 Жалобы и анамнез .....	8
2.2 Физикальное обследование .....	8
2.3 Лабораторная диагностика.....	9
2.4 Инструментальная диагностика.....	10
2.5 Иная диагностика .....	11
2.6. Дифференциальная диагностика.....	12
3. Лечение.....	12
3.1 Консервативное лечение .....	12
3.2 Лечение детей в период метаболического криза.....	15
3.3 Иное лечение .....	20
4. Реабилитация.....	20
5. Профилактика и диспансерное наблюдение .....	20
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.....	21
Критерии качества оценки медицинской помощи .....	21
Список литературы .....	22
Приложение А1. Состав рабочей группы .....	24
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	25
Приложение А3. Связанные документы Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента ....	27
Приложение В. Информация для пациента .....	29
Приложение Г1. Схема метаболических процессов при изовалериановой ацидемии.....	31
Приложение Г2. Нормы физиологической потребности в основных пищевых веществах и энергии для здоровых детей [1,2].....	32

Приложение Г3. Потребность в лейцине и глицине у пациентов с изовалериановой в зависимости от возраста .....	33
Приложение Г4. Примерный суточный набор продуктов для пациентов с изовалериановой ацидемией.....	34
жиры .....	34
Приложение Г5. Расшифровка примечаний .....	36

## Ключевые слова

- 3-гидроксиизовалериановая кислота
- 3-гидроксимасляная кислота
- Гипераммониемия
- Гиперглицинемия
- Диетическое лечение
- Изовалериановая ацидемия
- Изовалерилкарнитин
- Изовалерил-КоА
- Изовалерил-КоА дегидрогеназа
- Изовалерилглицин
- Лейцин
- Мальтодекстрин
- Медико-генетическое консультирование
- Метаболический кетоацидоз
- Метаболический криз
- Мутации в гене *IVD*
- Недостаточность карнитина
- Органические ацидемии
- Пренатальная диагностика
- Смесь аминокислот без лейцина

## Список сокращений

ИВА – изовалериановая ацидемия

КЩС – кислотно-щелочное состояние

КЩС – кислотно-щелочное состояние

МС/МС - Метод tandemной масс-спектрометрии

МС/МС – tandemная масс-спектрометрия

ТНАМ - трисамин

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦНС – центральная нервная система

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ - эхокардиография

## Термины и определения

**Метаболический криз** – критическое, угрожающее жизни состояние, спровоцированное неблагоприятными факторами, обуславливающими усиление процессов клеточного катаболизма с образованием токсичных производных лейцина и проявляющееся остро возникшей энцефалопатией, атаксией, приступами рвоты, тонико-клоническими судорогами.

## **1. Краткая информация**

### **1.1 Определение**

Изовалериановая ацидемия (ацидурия) – наследственное заболевание из группы органических ацидемий, обусловленное дефицитом изовалерил-КоА дегидрогеназы, участвующей в обмене лейцина.

### **1.2 Этиология и патогенез**

Изовалериановая ацидемия обусловлена мутациями гена IVD, кодирующего изовалерил-КоА дегидрогеназу, которая участвует в обмене лейцина и переводит изовалерил-КоА в 3-метилкротонил-КоА. Локализация гена IVD - 15q13-q15. Тип наследования заболевания - аутосомно-рецессивный.

Дефицит изовалерил-КоА дегидрогеназы ведет к блокированию обмена лейцина на уровне перехода изовалерил-КоА в 3-метилкротонил-КоА. В результате в тканях и биологических жидкостях происходит накопление органических кислот - изовалериановой, 3-гидроксиизовалериановой, что оказывает токсическое действие, главным образом, на ЦНС, печень, костный мозг, обуславливает развитие тяжелого метаболического кетоацидоза, вторичной гипераммониемии, гиперглицинемии, гипогликемии. Следствием высокой почечной экскреции изовалерилкарнитина служит вторичная недостаточность карнитина (рисунок в приложении Г1).

### **1.3 Эпидемиология**

Заболевание встречается в различных популяциях. Частота среди новорожденных в странах Европы и США по разным данным составляет 1:60000 - 1:150000. В Российской Федерации частота заболевания не определена.

### **1.4 Кодирование по МКБ-10**

E71.1 - Другие виды нарушения обмена аминокислот с разветвленной цепью.

### **1.5 Классификация**

Выделяют две клинические формы заболевания - острую неонатальную (у 60-70% больных) и хроническую интермиттирующую.

### **1.6. Примеры диагнозов**

- *изовалериановая ацидемия*
- *изовалериановая ацидурия*
- *нарушение обмена лейцина*

- нарушения обмена аминокислот с разветвленной цепью

## **2. Диагностика**

Диагностика изовалериановой ацидурии основана на анализе родословной, оценке данных анамнеза, клинических проявлений, результатах анализа содержания в крови изовалерилкарнитина (C5) и глицина, определении почечной экскреции изовалериановой, гидроксизовалериановой кислот и изовалерилглицина, выявлении мутаций в гене IVD.

### **2.1 Жалобы и анамнез**

Резкое ухудшение общего состояния, вялость или повышенная возбудимость, упорная рвота, отказ от пищи, возможны судороги, ацетонемическая рвота, специфический запах мочи. У детей старше 1 года – задержка психомоторного развития, умственная отсталость, эритематозные высыпания, частые инфекционные заболевания, судорожный синдром, нарушения функции почек, желудочно-кишечного тракта.

В анамнезе возможны указания на родственный брак, наличие sibсов с аналогичными клиническими признаками заболевания.

Метаболические кризы, ведущие к критическим, угрожаемым жизни состояниям, при изовалериановой ацидемии проявляются в виде остро возникающей энцефалопатии, атаксии, приступов рвоты, тонико-клонических судорог. Кризы обычно провоцируются неблагоприятными факторами, которые обуславливают усиление процессов клеточного катаболизма с образованием токсичных производных лейцина:

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

### **2.2 Физикальное обследование**

Специфические симптомы заболевания отсутствуют. Для неонатальной формы характерны быстрое фульминантное течение, сопровождающееся симптомами угнетения со стороны центральной нервной системы, рвотой, летаргией, быстрым развитием судорог, комой на фоне кетоацидоза. При хронической форме преобладают симптомы отставания в психомоторном развитии, судороги, нарушение функции почек, желудочно-кишечного тракта.



*Ранними признаками метаболического криза служат вялость, сонливость или раздражительность, отказ от еды, рвота, нарушение походки. Появляются дыхательные нарушения, тахикардия. Неврологические расстройства прогрессируют вплоть до ступора или комы, обуславливая высокую летальность. Тяжесть состояния, главным образом, определяется выраженным метаболическим кетоацидозом. Часто отмечается гипогликемия (около 50% детей), гипераммониемия, обезвоживание.*

- Обследовать на изовалериановую ацидурию рекомендовано следующие группы детей [1,3,4]:
  - дети любого возраста из семей, имеющих больных с данным заболеванием (в первую очередь, братья и сестры больного);
  - дети первых недель и месяцев жизни, у которых после некоторого периода (иногда очень короткого, в течение нескольких суток) удовлетворительного состояния появились рвота, отказ от еды, летаргия, гипотония, судороги, кома, метаболический ацидоз, кетонурия;
  - дети любого возраста с повторными приступами рвоты, вялости, сонливости, гипотонии, кетоацидоза;
  - дети, отстающие в психомоторном развитии, с эпилепсией, нарушением мышечного тонуса, кровоизлияниями в мозг, тубулярной дисфункцией, острым панкреатитом.

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

### **2.3 Лабораторная диагностика**

*Основными методами подтверждения диагноза являются биохимические методы: тандемная масс-спектрометрия (МС/МС), аминокислотный анализ, газовая хроматография-масс-спектрометрия. Для подтверждения диагноза и медико-генетического консультирования проводится молекулярное исследование гена IVD.*

- Рекомендовано определение кислотно-основного состояния крови, содержание аммиака [1,6,11].

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

**Комментарии:** В крови выявляются лактатацидоз, кетоацидоз, гипераммониемия.

- Рекомендовано количественное определение концентрации аминокислот и ацилкарнитинов в плазме крови, в пятнах высушенной крови определяют методом tandemной масс-спектрометрии (МС/МС) [1,6,10,11].

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

**Комментарии:** При изовалериановой ацидемии наблюдается повышение концентрации C5 (изовалерилкарнитина), который обычно превышает 2 мкмоль/л (норма до 0,4-0,6 в зависимости от возраста), часто повышены соотношение C5/C2 и уровень глицина.

- Рекомендовано количественное определение изовалериановой, 3-гидроксиизовалериановой кислот и изовалерилглицина в моче определяют методом tandemной масс-спектрометрии (МС/МС) или методами газовой хроматографии [1,6,8,10,11].

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

**Комментарии:** В моче пациентов выявляют повышение концентрации изовалериановой, 3-гидроксиизовалериановой кислот и изовалерилглицина. Кроме того, в моче могут присутствовать 3-гидроксимасляная, 3-гидроксиизомасляная, 2-метил-3-гидроксимасляная кислоты, отражающие состояние кетоза.

- Рекомендовано определение активности фермента изовалерил-КоА дегидрогеназы в культуре фибробластов [9].

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

- Рекомендована молекулярная (ДНК) диагностика с целью выявления мутаций в гене IVD [5,9,14,15]

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

**Комментарии:** С помощью стандартных молекулярно-генетических методов проводят исследование гена IVD, ответственного за развитие изовалериановой ацидемии. Проведение ДНК-диагностики строго показано для пренатальной или преимплантационной диагностики.

#### **2.4 Инструментальная диагностика**

- Рекомендовано проведение компьютерной и магнитно-резонансной томографии для выявления кортикальной атрофии, расширения желудочков мозга, задержки миелинизации, повышения интенсивности сигнала в области базальных ганглиев в T2-взвешенном изображении [3,4,7].

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

- Рекомендовано проведение рентгенографии органов грудной клетки, электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек, офтальмоскопия проводятся по показаниям [1,12].

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

### **2.5 Иная диагностика**

*Консультативная помощь специалистов офтальмолога, невропатолога, ортопеда, кардиолога, гематолога, генетика, диетолога, психолога.*

*Консультативная помощь специалистов пациентам с подозрением на изовалериановую ацидурию рекомендуется по показаниям.*

- Рекомендуется консультация психоневролога [1,3,4].

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

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

- Рекомендуется консультация диетолога [1,14].

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

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

- Рекомендуется консультация ортопеда [1,12,13].

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

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

- Рекомендуется консультация врача-генетика [1,9,10].

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

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

- Рекомендуется консультация офтальмолога [1,9].

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

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

- Рекомендуется консультация кардиолога [1,9,10].

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

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

- Рекомендуется консультация аллерголога [1,5].

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

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

- Рекомендуется консультация психолога и логопеда-дефектолога [1,13].

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

**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, внутриутробными инфекциями, поствакцинальными осложнениями, наследственными нарушениями обмена веществ, в частности с другими формами органических ацидурий и с дефектами цикла синтеза мочевины [8,11].

## **3. Лечение**

### **3.1 Консервативное лечение**

- Рекомендуется при подозрении на наследственное нарушение обмена аминокислот и органических кислот, включая ИВА, начинать диетическое лечение сразу после взятия анализов, не дожидаясь их результатов [1,14].

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

**Комментарии:** Следует ограничить поступление белка: для детей первого полугодия жизни – грудное вскармливание или вскармливание детскими молочными смесями с низким содержанием белка (1,2 -1,3 г/100 мл восстановленного продукта). Для детей старше 6 месяцев - исключение высокобелковых продуктов (мясо, творог, рыба) из рациона.

После подтверждения диагноза тактика лечения основана на следующих принципах:

- Рекомендовано ограничение поступления лейцина с пищей до минимальной потребности [1,14].

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

**Комментарии:** *Строгое ограничение белка натуральных пищевых продуктов с целью сведения к необходимому минимуму поступление в организм аминокислоты лейцина. Для детей первого полугодия жизни ограничение распространяется на материнское молоко или детские молочные или соевые смеси, для детей второго полугодия жизни – запрет на введение в качестве прикорма высокобелковых продуктов (мяса, рыбы, творога, яиц, молочных продуктов, бобовых и т.д.), для пациентов старше одного года – строгие ограничения в использовании высокобелковых продуктов.*

- Рекомендовано обеспечение физиологической потребности в других аминокислотах и необходимых нутриентах для предупреждения их недостаточности и поддержания анаболизма [1,14].

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

**Комментарии:** *Обязательная компенсация дефицита белка за счет специализированных смесей на основе аминокислот, соответствующих возрастным потребностям ребенка в основных пищевых веществах и энергии, но не содержащих лейцин. В начале лечения и в период метаболических кризов в течение 24 – 72 часов (не более!) использовать только специализированную смесь аминокислот (Приложение Г3). В Приложении Г4 представлен суточный набор продуктов для детей дошкольного возраста с изовалериановой ацидезией. Общий белок лечебного рациона рассчитывается исходя из возрастных потребностей ребенка (Приложение Г2), а также с учетом толерантности пациента к белку в зависимости от формы заболевания и тяжести его течения; квота белка натуральных продуктов назначается с учетом минимальной потребности в патогенетически значимой аминокислоте – лейцине (Приложение Г3);*

- Рекомендовано назначение левокарнитина и глицина<sup>ж</sup> для усиления связывания токсичного изовалерил-радикала, коррекция вторичной карнитиновой недостаточности [1,14].

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

**Комментарии:** *Повышенная потребность в глицине и карнитине удовлетворяется за счет специализированного продукта и медикаментозных препаратов (Приложение Г3). С целью усиления связывания метаболитов лейцина и ликвидации*

*карнитиновой недостаточности больным назначают большие дозы L-карнитина. Дети раннего возраста получают карнитин из расчета 100-150 мг/кг массы тела в сутки за 2-3 приема, дети более старшего возраста - 50-80 мг/кг/сут. Суточная доза не должна превышать 3 г. Терапия проводится непрерывно. Глицин подобно карнитину обладает способностью конъюгировать дериваты лейцина с образованием изовалерилглицина. На первом году жизни доза глицина может достигать 150 мг/кг в сутки. У детей старшего возраста она в течение длительного времени может составлять в среднем 60 мг/кг массы.*

- Рекомендовано обеспечение достаточной энергетической ценности рациона в основном за счет углеводов с целью поддержания процессов анаболизма и предотвращения развития процессов катаболизма [1,14].

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

- Рекомендовано в качестве источника жира использовать растительные масла, содержащие полиненасыщенные жирные кислоты (рапсовое, льняное, оливковое, подсолнечное и др.) [1,14].

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

- Рекомендовано обеспечение пациента достаточным количеством жидкости [1,14].

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

- Рекомендовано дробное кормление без длительных ночных перерывов во избежание голодания, особенно у детей грудного и раннего возраста (перерыв между кормлениями, включая ночные, не более 3 часов) [1,14].

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

- В межприступный период рекомендовано осуществлять диетотерапию в соответствии с вышеописанными принципами [1,14].

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

**Комментарии:** *общий белок лечебного рациона рассчитывается исходя из возрастных потребностей ребенка (Приложение Г2), а также с учетом толерантности пациента к белку в зависимости от формы и тяжести течения заболевания [1,14]:*

- *квота белка натуральных продуктов назначается с учетом минимальной потребности в патогенетически значимых аминокислотах – метионине, треонине, валине, изолейцине (Приложение Г3);*

- с целью компенсации дефицита белка используются специализированные продукты на основе аминокислот без метионина, треонина, валина, изолейцина (Приложение Г3).
- Рекомендовано пользоваться одними справочными материалами по химическому составу продуктов, так как в разных справочниках данные могут отличаться [1,14].  
**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**  
**Комментарии:** в Приложение Г4 представлен суточный набор продуктов для детей дошкольного возраста с изовалериановой ацидезией.
- Не рекомендуется использование препаратов бензойной кислоты и её производных, салицилатов, в т.ч. аспирин [1].  
**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**
- Не рекомендуется использование продуктов, в которых в качестве пищевых добавок (консервантов) присутствуют бензойная кислота (E210) и её производные (E209, E211-E219).  
**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**
- Рекомендована психологическая поддержка и обучение родителей правилам организации помощи и диетотерапии в межприступный период и в период угрозы метаболического криза [13].  
**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**  
**Комментарии:** Родители ребенка должны быть информированы о характере и тяжести заболевания, последствиях при невыполнении врачебных назначений. У родителей пациента и при ребенке всегда должна быть памятка с указанием неотложных мероприятий в период угрозы и развития метаболического криза.
- Рекомендовано по показаниям назначение витаминов группы В в возрастных дозах [1,14].  
**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**
- Рекомендовано по показаниям использовать антиконвульсанты [3, 4,13].  
**(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)**  
**Комментарии:** Во избежание провокации эпилептических приступов ноотропные препараты применяют с осторожностью.

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

*Состояние метаболического криза, особенно у детей раннего возраста, является показанием для госпитализации и основанием для проведения интенсивной терапии.*

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

*Стратегия лечения детей в период криза направлена на купирование процессов катаболизма, прекращение образования и накопления токсичных органических соединений и выведение их из организма, включает коррекцию диетотерапии, активацию связывания накапливающихся органических кислот путем увеличения дозы глицина и L-карнитина, коррекцию метаболического ацидоза, гипераммониемии и водно-электролитных нарушений, дополнительное введение глюкозы для энергетической поддержки и уменьшения интенсивности процессов катаболизма. Лечебные мероприятия:*

*Диетотерапия детей в период метаболического криза:*

- Рекомендовано перевести ребенка на питание исключительно смесью аминокислот без лейцина, но не более чем на 24-72 часа [1,14].

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

- Рекомендовано соблюдать режим дробных и частых кормлений с промежутками между кормлениями 2-3 часа, возможно непрерывное капельное вскармливание через инфузomat [1,14].

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

- Рекомендовано при наличии срыгиваний, рвоты, отказа от еды – кормление через назогастральный/назодуоденальный зонд или гастростому [1, 14].

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

- Рекомендовано, чтобы количество общего потребляемого белка должно быть не ниже безопасного уровня на фоне обеспечения высококалорийного питания за счет использования 5-10% декстрозы<sup>ж</sup>, глюкозополимерных растворов (мальтодекстрин) [1,14].

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

**Комментарии:** *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 1)

**Таблица 1** - Диетические рекомендации в период метаболического криза

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

Через 24-72 часа от начала лечения постепенно вводят продукты, содержащие натуральный белок, из расчета  $\frac{1}{4}$  необходимого суточного объема – в первый день,  $\frac{1}{2}$  - на 2-3-й день,  $\frac{3}{4}$  - 3-4-й день, далее в полном объеме. Источником натурального белка для детей первых шести месяцев жизни является материнское молоко/детская молочная смесь, для детей второго полугодия жизни – также низкобелковые продукты прикорма, для детей старше года - низкобелковые натуральные продукты (крупы, овощи, фрукты, растительные масла) и специализированные продукты на основе крахмалов; последующее увеличение квоты натурального белка в рационе проводят по мере стабилизации метаболических нарушений, в соответствии с нутритивным статусом ребенка и его двигательной активностью. В период выхода из метаболического криза пища должна иметь щадящую кулинарную обработку; с целью поддержания соответствующей энергетической ценности рациона продолжают использовать мальтодекстрин, а также низкобелковые продукты на основе крахмала.

*Медикаментозная терапия в период метаболического криза.*

- Рекомендовано увеличить суточную дозу карнитина до 200 мг/кг/сутки (дают в 3 приема) [1,14].

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

**Комментарии:** Максимальная суточная доза не должна превышать 5 г. Предпочтительно внутривенное или внутримышечное введение препарата. При этом может происходить увеличение содержания свободного карнитина в крови выше нормальных значений, что рассматривается как благоприятный фактор и не служит основанием для перерыва терапии.

- Рекомендовано увеличить суточную дозу глицина до 200-250 мг/кг (за 4-8 приемов) [1,14].

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

**Комментарии:** При использовании указанной дозы глицина повышение его уровня в крови также не является основанием для отмены препарата. Снижение дозы необходимо при появлении неблагоприятного эффекта в виде появления летаргии и атаксии, обусловленных чрезмерным накоплением глицина, снижением экскреции изовалерилглицина вследствие ингибирования глицин-N-ацилазы.

- Рекомендована коррекция метаболического ацидоза [1,14].

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

**Комментарии:** Коррекцию ацидоза осуществляют путем внутривенного введения щелочных растворов гидрокарбоната натрия<sup>жс</sup>, Калия хлорид+Натрия гидрокарбонат+Натрия хлорид или (трис-буфера) трисамин (ТНАМ). Гидрокарбонат натрия применяется в виде 8,4% и 4,2% раствора для удобства перерасчета на ммоль NaHCO. Его дозировка (ммоль) определяется по формуле:  $(-BE) \times \text{масса тела (кг)} \times 0,3$ . Кроме того, больным рекомендуется щелочное питье – раствор соды из расчета ½-1 чайная ложка на 200 мл воды, щелочные минеральные воды. Можно использовать введение соды в виде ректальных свечей. Регулярно (каждые 6-12 часов в зависимости от тяжести состояния) контролируют показатели кислотно-основного состояния крови.

- Рекомендована коррекция водно-электролитных нарушений, гипераммониемии и энергетической недостаточности [7,14].

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

**Комментарии:** Для устранения гипогидратации назначают внутривенное введение физиологического раствора<sup>жс</sup> (код АТХ - В05ХА), используя следующий расчет в зависимости от массы ребенка: 100 мл/кг/сут (масса <10 кг); 1000 мл + 50 мл/кг на последующий килограмм после 10 кг (масса 10-20 кг); 1500 мл + 20 мл/кг на последующий килограмм после 20 кг (масса >20 кг).

- Рекомендовано устранение энергетического дефицита [1,14].

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

**Комментарии:** Коррекцию проводят путем внутривенного введения 10%-20% раствора декстрозы<sup>жс</sup> (код АТХ - В05ХА), из расчета 20 мл/кг с инсулином (1 Ед/8 г глюкозы). После двухчасового введения рекомендуется контроль содержания

лактата и глюкозы в крови; допустимо поддерживать уровень глюкозы выше 3,3 ммоль/л у новорожденных и 5,5 ммоль/л – у старших детей.

- Рекомендовано снижение уровня аммиака в крови [1,14].

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

**Комментарии:** При уровне аммиака в крови выше 200 мкмоль/л дополнительно для стимуляции синтеза мочевины показано введение аргинина (250-300 мг/кг) или цитруллина (350 мг/кг). Назначают фолиевую кислоту 0,1 мг/кг/сут, пиридоксин<sup>жс</sup> (код АТХ – А11НА), 5 мг/сут.

- Рекомендовано проведение контроля показателей клинического анализа крови, уровня гемоглобина, общего белка, альбумина, глюкозы, сывороточного железа, лейцина, глицина, изовалерилкарнитина и свободного карнитина, параметры кислотно-основного состояния крови [1,14].

**Сила рекомендации А; уровень убедительности доказательств II)**

**Комментарии:** В процессе комплексного лечения проводят определение содержания 3-гидроксиизовалериановой кислоты и изовалерилглицина в моче. Кратность проведения анализов зависит от состояния ребенка, но в период инфекционных заболеваний, метаболического криза определение аминокислот и карнитинов осуществляют не реже 1 раза в 7-10 дней, КЩС – ежедневно до стабилизации показателей. Уровни аминокислот в крови на фоне лечения должны быть приближены к референсным возрастным значениям. Показатель глицина может быть умеренно повышенным.

Снижение уровня гемоглобина, железа, общего белка, альбумина и аминокислот указывает на недостаточность нутритивной поддержки. Уменьшение содержания свободного карнитина, глюкозы, тенденция к снижению рН крови, дефициту оснований, нарастание содержания изовалерилкарнитина в крови, мочевой экскреции 3-гидроксиизовалериановой кислоты, изовалерилглицина, 3-гидроксимасляной кислоты – неблагоприятные лабораторные признаки, свидетельствующие о начале развития метаболического криза.

- Рекомендовано осуществлять контроль нутритивного статуса с коррекцией питания в зависимости от состояния ребенка и его толерантности к белку [1,14].

**Сила рекомендации А; уровень убедительности доказательств II)**

**Комментарии:** 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.*

### **3.3 Иное лечение**

- Для пациентов в состоянии острого метаболического криза, при отсутствии быстрой положительной реакции на интенсивную терапию, сохраняющемся кетоацидозе и гипераммониемии, с целью более эффективного выведения токсичных метаболитов рекомендовано проведение перитонеального диализа или гемодиализа [1,5].

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

**Комментарии:** *Решение принимается коллегиально консилиумом врачей специалистов.*

## **4. Реабилитация**

- Пациентам с изовалериановой ацидемией рекомендовано проведение реабилитационных мероприятий, направленных на поддержание функции ЦНС.
- Рекомендовано проведение психологической поддержки и обучения родителей правилам организации помощи и диетотерапии в межприступный период и в период угрозы метаболического криза.

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

- Рекомендована психолого-педагогическая поддержка больных с ИВА и их семей [1,13,15].

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

## **5. Профилактика и диспансерное наблюдение.**

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

*Неонатальный скрининг в Российской Федерации не проводится.*

*Дети с изовалериановой ацидемией часто попадают в отделение патологии детей раннего возраста, инфекционное отделение или реанимацию в состоянии метаболического криза, развившегося на фоне метаболического ацидоза, отека мозга, гипогликемии.*

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

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

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

*Родители должны быть обучены правилам организации терапии в межприступный период и в период угрозы метаболического криза. У ребенка при себе всегда должна находиться памятка с указанием неотложных мероприятий в период начинающегося метаболического криза.*

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

Прогноз состояния и уровня психического развития больных зависит от тяжести заболевания и сроков начала специализированной терапии. При ранней диагностике (до 5-недельного возраста) около 85% пациентов в старшем возрасте не имеют нарушений интеллекта и неврологических расстройств, при поздней диагностике – около 45%.

Прогноз заболевания относительно благоприятный для жизни при ранней диагностике и тщательном метаболическом контроле.

### **Критерии качества оценки медицинской помощи**

<b>№</b>	<b>Критерии качества</b>	<b>Сила рекомендаций</b>	<b>Уровень убедительности доказательств</b>
1	Выполнено определение уровня аминокислот и органических кислот в сыворотке крови и	A	I

	патологических метаболитов в моче методом тандемной масс-спектрометрии (при постановке диагноза и далее не реже 1 раза в год)		
2	Проведена диетотерапия (при установленном диагнозе, далее не реже 1 раза в 6 мес в межприступном периоде, ежедневно в период метаболического криза)	С	II
3	Выполнено назначение карнитина (при отсутствии медицинских противопоказаний)	В	II
4	Выполнено назначение глицина (при отсутствии медицинских противопоказаний)	В	II
6	Выполнены мероприятия по коррекции диетотерапии и проведению интенсивной терапии при метаболическом кризе	С	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., Тимофеева А.Г., Конь И.Я., Коновалова Л.С., Георгиева О.В., Новиков П.В. 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. Mathilde Nizon, Chris Ottolenghi1, Vassili Valayannopoulos, Jean-Baptiste Arnoux, Valérie Barbier, Florence Habarou, Isabelle Desguerre, Nathalie Boddaert, Jean-Paul Bonnefont, Cécile Acquaviva, Jean-François Benoist, Daniel Rabier, Guy Touati1 and Pascale de Lonlay. Long-term neurological outcome of a cohort of 80 patients with classical organic acidurias. Orphanet Journal of Rare Diseases 2013, 8:148. <http://www.ajrd.com/content/8/1/148>
4. Grünert SC, Wendel U, Lindner M, Leichsenring M, Schwab KO, Vockley J, Lehnert W, Ensenauer R: Clinical and neurocognitive outcome in symptomatic isovaleric acidemia. Orphanet J Rare Dis 2012, 7:9.
5. Dionisi-Vici C, Deodato F, Röschinger W, Rhead W, Wilcken B: "Classical" organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. J Inherit Metab Dis 2006, 29:383–389.

6. Koekemoer G, Dercksen M, Allison J, Santana L, Reinecke CJ: Concurrent class analysis identifies discriminatory variables from metabolomics data on isovaleric acidemia. *Metabolomics* 2011, 8:17–28.
7. Vaidyanathan K, Narayanan MP, Vasudevan DM. Organic acidurias: an updated review. *Indian J Clin Biochem.* 2011 Oct;26(4):319-25.
8. Minkler PE, Hoppel CL. Quantification of carnitine and specific acylcarnitines by high-performance liquid chromatography: application to normal human urine and urine from patients with methylmalonic aciduria, isovaleric acidemia or medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Chromatogr.* 1993 Apr 2;613(2):203-21.
9. Narayanan MP, Kannan V, Vinayan KP, Vasudevan DM. Diagnosis of major organic acidurias in children: two years experience at a tertiary care centre. *Indian J Clin Biochem.* 2011 Oct;26(4):347-53.
10. Barends M, Pitt J, Morrissy S, Tzanakos N, Boneh A; Newborn Screening Laboratory Staff. Biochemical and molecular characteristics of patients with organic acidaemias and urea cycle disorders identified through newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2014 Sep-Oct; 113(1-2):46-52.
11. Han LS, Ye J, Qiu WJ, Gao XL, Wang Y, Gu XF. Selective screening for inborn errors of metabolism on clinical patients using tandem mass spectrometry in China: a four-year report. *J Inherit Metab Dis.* 2007 Aug;30(4):507-14.
12. Cho JM, Lee BH, Kim GH, Kim YM, Choi JH, Yoo HW. Chronic intermittent form of isovaleric aciduria in a 2-year-old boy. *Korean J Pediatr.* 2013 Aug;56(8):351-4.
13. Zeltner NA, Huemer M, Baumgartner MR, Landolt MA. Quality of life, psychological adjustment, and adaptive functioning of patients with intoxication-type inborn errors of metabolism - a systematic review. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Oct 25;9:159.
14. 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.
15. Picca S, Bartuli A, Dionisi-Vici C: Medical management and dialysis therapy for the infant with an inborn error of metabolism. *Semin Nephrol* 2008, 28:477–480

### **Приложение А1. Состав рабочей группы**

1. **Баранов А.А.** – академик РАН, профессор, д.м.н., Председатель Исполкома Союза педиатров России.
2. **Намазова-Баранова Л.С.** - член-корр. РАН, проф., д.м.н. заместитель Председателя Исполкома Союза педиатров России.
3. **Боровик Т.Э.** – д.м.н., проф., член Исполкома Союза педиатров России.
4. **Бушуева Т.В.** – д.м.н., член Союза педиатров России.
5. **Воскобоева Е.Ю.** – к.м.н., член Российского общества медицинских генетиков
6. **Глоба О.В.** - к.м.н., член Союза педиатров России.
7. **Журкова Н.В.** – к.м.н., член Союза педиатров России.
8. **Захарова Е.Ю.** – д.м.н., проф., член Российского общества медицинских генетиков
9. **Звонкова Н.Г.** - к.м.н., член Союза педиатров России.
10. **Кузенкова Л.М.** - д.м.н., проф., член Исполкома Союза педиатров России.
11. **Куцев С.И.** - член-корр. РАН, проф., д.м.н., член правления Российского общества медицинских генетиков
12. **Михайлова С.В.** – д.м.н., член Российского общества медицинских генетиков
13. **Николаева Е.А.** - д.м.н., проф., член Российского общества медицинских генетиков
14. **Новиков П.В.** - д.м.н., проф., член Российского общества медицинских генетиков
15. **Пушков А.А.** - к.б.н., член Союза педиатров России.
16. **Савостьянов К.В.** - к.б.н., член Союза педиатров России.

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



## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

### Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- педиатры (код специальности 31.05.02),
- 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	Источник доказательств
<b>I (1)</b>	<p>Проспективные рандомизированные контролируемые исследования</p> <p>Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого количества пациентов и получением большого количества данных</p> <p>Крупные мета-анализы</p> <p>Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование</p> <p>Репрезентативная выборка пациентов</p>
<b>II (2)</b>	<p>Проспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данных</p> <p>Несколько исследований с небольшим количеством пациентов</p> <p>Хорошо организованное проспективное исследование когорты</p> <p>Мета-анализы ограничены, но проведены на хорошем уровне</p> <p>Результаты не презентативны в отношении целевой популяции</p> <p>Хорошо организованные исследования «случай-контроль»</p>
<b>III (3)</b>	<p>Нерандомизированные контролируемые исследования</p> <p>Исследования с недостаточным контролем</p> <p>Рандомизированные клинические исследования с как минимум 1 значительной или как минимум 3 незначительными методологическими ошибками</p> <p>Ретроспективные или наблюдательные исследования</p> <p>Серия клинических наблюдений</p> <p>Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию</p>
<b>IV (4)</b>	<p>Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные</p>

Таблица П2 – Сила рекомендаций

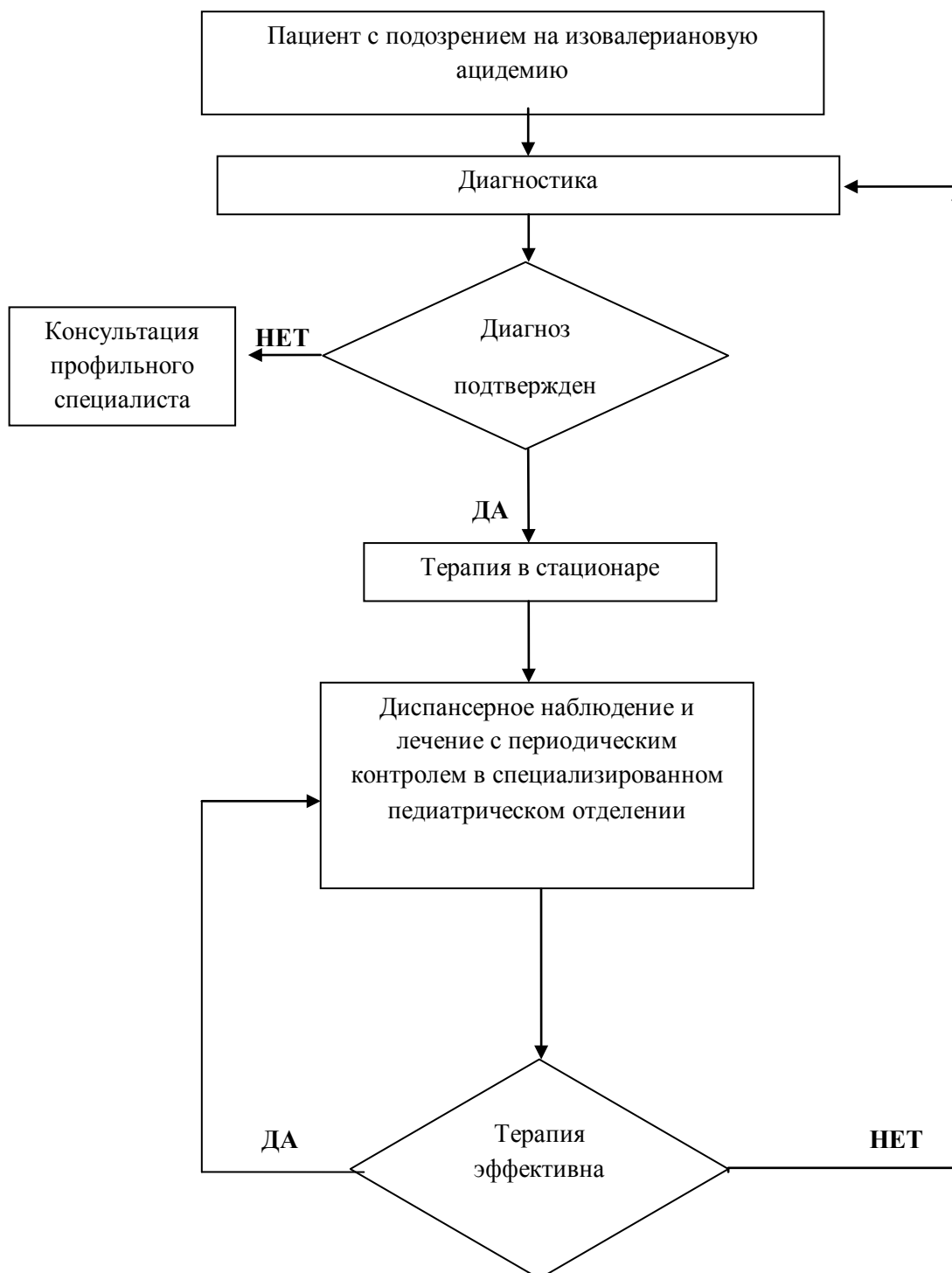
Сила рекомендаций	Описание	Расшифровка
<b>A</b>	Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация I уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия первой линии; либо в сочетании со стандартной методикой/терапией
<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

## Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента



## Приложение В. Информация для пациента

Изовалериановая ацидурия (ацидемия) – наследственное нарушение обмена аминокислоты лейцин.

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

Наиболее опасными для жизни состояниями, ведущими при отсутствии лечения к необратимым последствиям вплоть до летального исхода, являются метаболические кризы

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

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/сутки, обеспечивают достаточное поступление жидкости, при этом используют раствор глюкозы и мальтодекстрин (при их отсутствии - сладкий компот, кисель) в объемах, указанных в таблице 1.

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/кг/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 ИВА, 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 при изовалериановой ацидемии

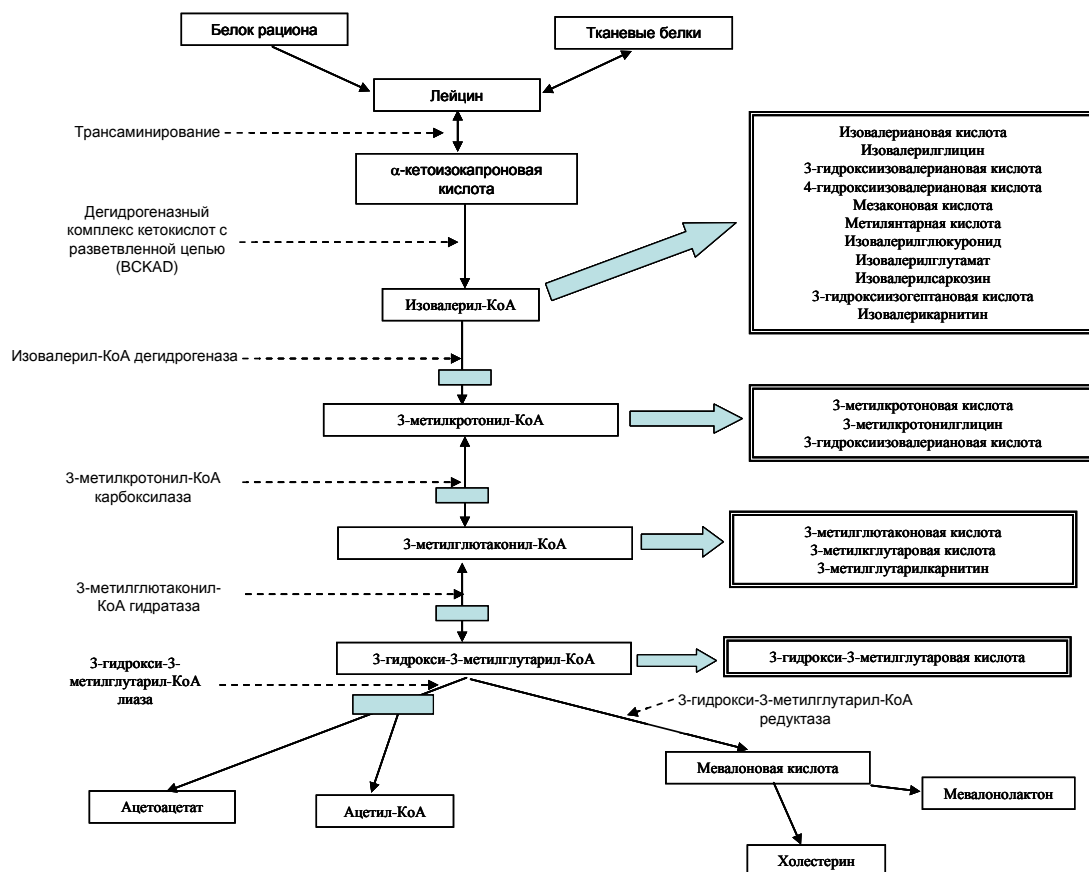


Рис.1 Схема метаболических процессов, приводящих к развитию различных вариантов изовалериановой ацидемии: метаболические блоки выделены голубым цветом, патологические метаболиты выделены двойной рамкой.

## Приложение Г2. Нормы физиологической потребности в основных пищевых веществах и энергии для здоровых детей [1,2]

**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 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 изовалериановой ацидемией 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. Потребность в лейцине и глицине у пациентов с  
изовалериановой в зависимости от возраста**

Таблица 1- Ориентировочная потребность в лейцине, глицине и карнитине у больных  
изовалериановой ацидезией в зависимости от возраста

Возраст больных	Суточная потребность		
	Лейцин	Глицин	Карнитин
Дети грудного возраста	мг/кг массы тела		
0 - 3 мес	80-150	150	150
3 - 6 мес	70-140		
6 - 9 мес	60-130		
9 - 12 мес	50-120		
Дети старше 1 года	мг/сут		
1 –4 года	500-900	1400	1250
4 –7 лет	600-900		
7 –11 лет	700-900		
Подростки и взрослые	мг/сут		
Девушки 11- 15 лет	700-900	-	-
Девушки 15- 18 лет	620-820	-	-
Юноши 11- 15 лет	1100-1500	-	-
Юноши 15- 18лет	1100-1500	-	-

Таблица 2 - Специализированные продукты на основе аминокислот без лейцина\*.

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

\*-продукты зарегистрированы на территории государств Таможенного Союза.

**Приложение Г4. Примерный суточный набор продуктов для пациентов  
с изовалериановой ацидемией**

**Таблица 1** - Примерный суточный набор продуктов, его химический состав и энергетическая ценность для детей дошкольного возраста с изовалериановой ацидемией

Продукты	Количество, г (мл)	Химический состав, г			Энергоценность, ккал
		белки	жиры	углеводы	
Хлеб низкобелковый	140	1,06	3,5	84,2	378
Хлебобулочные изделия	30	0,23	2,7	19,4	105
Сухая смесь низкобелковая	54	0,87	1,8	50	79,3
Вермишель низкобелковая	13,7	0,12	0,08	11,2	47,9
Крупа низкобелковая	25	1,7			
Сухой безбелковый напиток	24		5,0	17,2	114
Масло сливочное	20	0,1	16,5	0,16	149
Масло топленое	10	0,03	9,8	0,06	88,7
Масло растительное	15	-	14,9	-	134,8
Сахар	30	-	-	29,9	113,7
Варенье	20	-	-	14,0	56
Картофель	100/70	1,4	0,28	11,4	56
Капуста свежая	55/44	0,79	0,05	2,1	11,9
Морковь	95/76	0,98	0,07	4,8	25,8
Свекла	60/48	0,72	0,05	4,32	20,2
Кабачки	25/19	0,12	0,06	1,0	4,75
Огурцы	5/4	0,03	-	0,11	0,65
Салат	10/9	0,12	-	0,18	1,4
Помидоры	15/13	1,3	0,03	0,49	3,0
Томат-паста	8/7	0,35	-	1,33	7
Лук репчатый	5/4	0,05	-	0,32	1,45
Клюква	10	0,05	-	0,38	2,6
Соки	100	0,5	-	11,7	47
Фрукты свежие	200/170	0,9	0,5	16,6	78,17
Фрукты сухие	10	0,3	-	5,05	22,7
За счет натуральных продуктов питания		9,5	70	258	1700



### **Приложение Г5. 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)