

Клинические рекомендации

Болезнь «кленового сиропа»

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: E71.0

Возрастная группа: дети/взрослые

Год утверждения: 20_

Разработчик клинической рекомендации:

- **Союз педиатров России**
- **Ассоциация медицинских генетиков**

Оглавление

Список сокращений	3
Термины и определения	4
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	5
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	5
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	5
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.4 Особенности кодирования по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10)	6
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	8
2.1 Жалобы и анамнез	8
2.2 Физикальное обследование	9
2.3 Лабораторные диагностические исследования	10
2.4 Инструментальные диагностические исследования	12
2.5 Иные диагностические исследования	13
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	13
3.1 Консервативное лечение	14
3.1.1 Общие принципы консервативного лечения	14
3.1.2 Лечение в период метаболического криза	16
3.2 Хирургическое лечение	20
3.2 Иное лечение	21
3.2 Плановое оперативное вмешательство, анестезия.	21
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	22
Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	Ошибка! Закладка не определена.
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	22
5.1. Профилактика	22
5.2 Диспансерное наблюдение	23
–6. Организация оказания медицинской помощи	28
6.1 Показания для госпитализации в медицинскую организацию	28

6.2 Показания к выписке пациента из медицинской организации	28
1.13 Принципы организации медицинской помощи пациентам с БКС	28
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	30
8. Критерии качества оказания медицинской помощи детям с болезнью кленового сиропа	31
Список литературы	32
Приложение А1. Состав рабочей группы	35
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	40
Приложение Б. Алгоритмы действия врача	43
Приложение Б Алгоритм действия врача при БКС в период метаболического криза.	44
Приложение В1. Информация для пациента	45
Приложение В2. Пример «экстренной памятки»	46
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	49
Приложение Г1. Схема метаболических процессов, приводящих к развитию болезни «кленового сиропа»	49
Приложение Г2 Нормы физиологической потребности в основных пищевых веществах и энергии для здоровых детей	50
Приложение Г3 Расчет питания, химический состав и энергетическая ценность для детей с болезнью «кленового сиропа»	52
Приложение Г4 Расчет диеты. Пример.	53
Приложение Г5 Рекомендуемое содержание аминокислот в плазме крови	54
Приложение Г6. Разброс концентраций аминокислот с разветвленной цепью в плазме крови условно здоровых и пациентов детского возраста с БКС	54
Приложение Г7. Расшифровка примечаний	54

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 по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

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

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

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

головном мозге, что ведет к нейромедиаторным расстройствам. Большую роль в патогенезе играет кетоацидоз, осмотическая дисрегуляция, гипонатриемия, отек и атрофия ткани мозга, вторичная гипераммониемия, недостаточность глюконеогенеза и гипогликемия, а также дисфункция митохондриальной дыхательной цепи и окислительного фосфорилирования.

При заболевании, связанном с дефектом E₃-протеина, патогенез более сложен. Указанная субъединица служит компонентом нескольких мультиферментных комплексов: дегидрогеназы кетокислот с разветвленной цепью, пируватдегидрогеназного комплекса и α-кетоглутаратдегидрогеназного комплекса, принимающих участие в метаболизме пирувата и функционировании цикла Кребса. Следствием дефекта этих комплексов являются расстройства клеточной биоэнергетики и лактат-ацидоз, поэтому данный вариант обычно классифицируют как митохондриальное заболевание [6,8,10].

Схема метаболических нарушений, наблюдающихся при БКС, представлена в Приложении Г1.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

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

1.4 Особенности кодирования по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10)

E71.0 – Болезнь «кленового сиропа».

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

- классическая, или неонатальная (наиболее частая);
- промежуточная;
- интермиттирующая;
- тиамин-зависимая;
- обусловленная дефицитом E₃-протеина и сопровождающаяся лактат-ацидозом

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

Классическая форма заболевания и вариант обусловленный дефицитом E₃-протеина обычно дебютируют в неонатальный период, в то время как остальные формы могут манифестировать в любом возрасте с декомпенсацией в периоды повышенного катаболизма, интеркуррентных инфекциях. Клинические признаки классической формы БКС, как правило, проявляются на первой неделе жизни. При манифестации эта форма характеризуется генерализованными судорогами, повышенной возбудимостью (резкий крик), отказом от пищи, упорной рвотой, мышечным гипертонусом, признаками обезвоживания. Возбуждение сменяется вялостью, угнетением центральной нервной системы, сомноленцией, комой, появляется парадоксальное дыхание, слабый пульс. Периоды мышечного гипертонуса чередуются с выраженной гипотонией. Характерны стереотипные движения, такие как «фехтование» и «езда на велосипеде». Заболевание протекает очень тяжело и нередко приводит к летальному исходу в раннем детском возрасте (основной причиной смерти является отек мозга).

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

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

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

Точно неизвестно, существуют ли форма болезни полностью чувствительная к тиамину и не нуждающаяся в диетотерапии. Считается, что эти пациенты имеют высокую остаточную активность фермента BCKD ex vivo до 40% от нормы и клиническое течение,

аналогичное промежуточной форме. На сегодняшний день ни один пациент с «тиамин-чувствительным» БКС не получал лечение только тиамином. Терапия включает комбинацию тиамина (дозы от 10 до 1000 мг / день) и диетическим ограничением разветвленных аминокислот [15,16,24].

Клиническая картина при форме заболевания, обусловленной дефицитом E₃-протеина, схожа с промежуточной формой болезни «кленового сиропа» за исключением рано выявляемого лактат-ацидоза. Заболевание имеет широкий фенотипический спектр от ранней неврологической манифестации до изолированного поражения печени, проявляющегося во взрослом возрасте.

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

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

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

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

Диагностика БКС основана на анализе родословной, оценке данных анамнеза, клинических проявлений, результатах биохимического и молекулярно-генетического исследований.

2.1 Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза и жалоб рекомендовано обратить внимание на:

- отягощенный семейный анамнез (наличие в семье больного с подтвержденным диагнозом БКС, наличие в семье случая синдрома «внезапной смерти младенца»)*
- внезапное ухудшение состояния на фоне полного здоровья или ОРВИ,*
- нарушения вскармливания;*

- частые срыгивания;
- рвоту;
- угнетение сознания;
- вялость, слабость, сонливость;
- судороги;
- беспокойное поведение, плаксивость;
- повышенное потоотделение;
- мышечную гипотонию/мышечный гипертонус;
- произвольные/насильственные движения («фехтование» и «езда на велосипеде»);
- сладковатый запах мочи/тела;

Начало заболевания в детском возрасте может связано со следующими факторами:

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

2.2 Физикальное обследование

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

При осмотре необходимо обратить внимание на основные физикальные проявления:

неонатальный период

- вялость, сонливость;
- нарушение сознания (сопор, кома);
- судороги;
- рвота, отказ от еды;
- задержка физического развития;
- задержка моторного развития;
- мышечная гипотония;

- пирамидные нарушения (повышение сухожильных рефлексов, наличие патологических стопных знаков);
- тремор;
- произвольные/насиленные движения («фехтование» и «езда на велосипеде»).

Дети первых лет жизни

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

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

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении на БКС определение кислотно-щелочного состояния крови (исследование уровня водородных ионов (рН) крови, исследование уровня буферных веществ в крови), уровня глюкозы в крови, уровня натрия в крови, уровня лактата в крови, кетоновых тел в моче экспресс-методом с целью диагностики метаболических нарушений их коррекции и определения тактики дальнейшего ведения [3,6,8].

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

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

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

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

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

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

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

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

- **Рекомендуется** комплексное определение концентрации аминокислот и ацилкарнитинов в крови методом тандемной масс-спектрометрии, комплексное определение содержания органических кислот в моче пациентам с клиническими проявлениями БКС с целью биохимического подтверждения диагноза [6,8].

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

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

- **Рекомендуется** проведение молекулярно-генетического обследования всем пациентам с БКС с целью молекулярно-генетического подтверждения диагноза [3,5].

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

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

2.4 Инструментальные диагностические исследования

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

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

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: в том числе ЭЭГ с видеомониторингом.

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** оценка состояния почек пациентам с БКС для выявления структурных нарушений.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.5 Иные диагностические исследования

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

Рекомендуются в ведении пациентов с БКС использовать мультидисциплинарный подход в виду того, что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей.

- **Рекомендуется** консультация врача-генетика и/или врача-диетолога всем пациентам с БКС для назначения патогенетической диетотерапии при первичном подтверждении диагноза [1,6].

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

- **Рекомендуется** консультация врача-невролога всем пациентам с БКС при первичном подтверждении диагноза с целью оценки неврологического статуса и назначения симптоматической терапии [1,6].

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

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

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

3.1 Консервативное лечение

3.1.1 Общие принципы консервативного лечения

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

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

Комментарии: поскольку развитие метаболического криза может привести к необратимым изменениям со стороны нервной системы, при подозрении на БКС следует собрать биоматериал для проведения биохимического тестирования и затем перевести пациента на вскармливание с низким содержанием белка (минимальный безопасный уровень белка представлен в приложении Г2) при этом обеспечить достаточное количество калорий. Для детей первого полугодия жизни применяется грудное вскармливание или вскармливание детскими молочными смесями с низким содержанием белка (1,2 -1,3 г/100 мл восстановленного продукта), для детей старше 6 месяцев – исключение высокобелковых продуктов (мясо, творог, рыба) из рациона. Биохимические тесты проводятся в течении 3-7 дней, а Молекулярно-генетические исследования могут потребовать около 2- 3 недель. Поэтому, необходимо чтобы в этот период ребенок находился на низкобелковой диете [1,2,8]

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

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

Комментарии: Основные принципы специализированной диетотерапии включают:

- строгое ограничение белка натуральных пищевых продуктов с целью сведения к необходимому минимальному поступление в организм аминокислот лейцина, изолейцина, валина. Для детей первого полугодия жизни ограничение распространяется на материнское молоко, адаптированные молочные или соевые смеси, для детей второго полугодия жизни и старше – запрет на введение в качестве прикорма высокобелковых продуктов (мяса, рыбы, творога, яиц, молочных продуктов, бобовых и т.д.);

- *обязательная компенсация дефицита белка за счет использования специализированных смесей на основе аминокислот без лейцина, изолейцина, валина, соответствующих возрастным потребностям ребенка в основных пищевых веществах и энергии. В начале лечения и в период метаболических кризов в течение 24 – 48 часов (не более!) использовать только специализированную смесь аминокислот [15];*
 - *обеспечение достаточной энергетической ценности рациона для поддержания процессов анаболизма и предотвращения активации катаболизма;*
 - *обеспечение пациента достаточным количеством жидкости;*
 - *дробные кормления без длительных перерывов во избежание голодания, особенно у детей грудного и раннего возраста;*
 - *обучение родителей правилам организации диетотерапии в межприступный период и в период угрозы метаболического криза.*
- **Рекомендуется** общий белок лечебного рациона в межприступный период пациентам с БКС рассчитывать исходя из возрастных потребностей ребенка (Приложение Г2), а также с учетом толерантности пациента к белку в зависимости от формы заболевания и тяжести его течения [1,8]

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

Комментарии:

- *квота белка натуральных продуктов назначается с учетом минимальной потребности в патогенетически значимых аминокислотах – лейцине, валине, изолейцине (Приложение Г2) и с учетом содержания лейцина в натуральных продуктах (1 г натурального белка содержит от 50 до 80 мг лейцина) и обеспечивается за счет низкобелковых продуктов (овощей, фруктов, специализированных низкобелковых круп и продуктов на основе крахмала). Коэффициент конверсии лейцина представлен в приложении Г3;*
- *с целью компенсации дефицита белка используются специализированные продукты на основе аминокислот без лейцина, изолейцина и валина (приложение Г3) и добавки отдельных аминокислот валина и изолейцина;*

Примерный суточный набор продуктов для ребенка дошкольного возраста приведен в Приложении Г3.

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

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

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

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

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

Комментарии: Терапия включает комбинацию тиамина (дозы от 10 до 1000 мг / день) и диетическим ограничением разветвленных аминокислот

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

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

Комментарии: левокарнитин назначается 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) [1,8,10].

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

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

Комментарии: Лечение метаболического криза должно начинаться незамедлительно при появлении симптомов. Метаболические кризы, ведущие к критическим, угрожаемым жизни состояниям, при болезни кленового сиропа характеризуются остро возникающей энцефалопатией, сопровождающейся судорогами, приступами многократной рвоты, признаками отека головного мозга. Состояние детей быстро ухудшается, вплоть до комы. Может иметь место гипогликемия, гипонатриемия, признаки метаболического

ацидоза. Провоцирующими неблагоприятными факторами, которые обуславливают развитие у пациентов с БКС метаболического криза:

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

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

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

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

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

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

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

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

Комментарии: *белки вводятся из расчета $\frac{1}{4}$ 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/адаптированная 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.

- **Рекомендуется** при подозрении на метаболический криз и отсутствии рвоты обеспечить высококалорийное энтеральное питание за счет использования растворов декстрозы, глюкозополимерных растворов (мальтодекстрин) в дополнение к смеси на основе аминокислот с целью предотвращения катаболизма (приложение Г4) [22,24].

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

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

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

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

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

- **Рекомендовано:** внутривенное введение раствора декстрозы под контролем ее уровня в крови при развитии метаболического криза, а также липидов и инсулина при необходимости, с целью восполнения энергетического и предотвращения развития неврологических нарушений [1,2,3,22,24,25].

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

Комментарии: *Внутривенное введение 10% раствора декстрозы из расчета новорожденные и дети до 3-х лет 10-12мг/кг/мин, от 3 до 10 лет 8-10 мг/кг/мин, старше 10 лет 5-8 мг/кг/мин. Для предотвращения катаболизма и коррекции метаболических нарушений.*

С целью обеспечения достаточной калорийности и предотвращения чрезмерной гидратации и гемодилюции, возможно введение липидов до 2г/кг/сутки (0,4мл/кг/час 20% р-ра)

Если у пациента развивается значительная гипергликемия (например, уровень глюкозы в крови больше 250 мг/дл) с глюкозурией и имеются признаки метаболической

декомпенсации, то следует рассмотреть возможность начала инфузии инсулина (инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный) **) вместо снижения скорости инфузии , декстрозы**, способствуя анаболическому состоянию. Начальная доза для инфузии инсулина составляет 0,01 МЕ/кг/мин. Уровень инсулина следует титровать, чтобы поддерживать уровень глюкозы в крови между 100 и 150 мг/дл.

- **Рекомендуется** назначать ондансетрон** при метаболическом кризе на фоне БКС по показаниям с целью устранения повторных приступов рвоты [1,10].

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

Комментарии: ондансетрон** 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 при метаболическом кризе на фоне БКС путем внутривенного введения щелочных растворов [1,10].

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

Комментарии: для коррекции метаболического кетоацидоза используются растворы гидрокарбоната натрия**^{жс} (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, пациентам рекомендуется щелочное питье – раствор соды из расчета 1/2-1 чайная ложка на 200 мл воды, щелочные минеральные воды.

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

- **Рекомендуются** мероприятия по предотвращению гипонатриемии и профилактике/устранению отека мозга при метаболическом кризе на фоне БКС [1,3,8,10].

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

Комментарии: для устранения гипонатриемии назначают внутривенное введение 5-10% гипертонического раствора хлорида натрия**^{жс} (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**^{жс}. 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**^{ж,вк} 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 при метаболическом кризе на фоне БКС для активации связывания накапливающихся органических кислот [1,3,6,10].

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

Комментарии: суточную дозу левокарнитина увеличивают до 100-150 мг/кг. Предпочтительно внутривенное или внутримышечное введение препарата.

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

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

Комментарии: При уровне аммиака в крови выше 200 мкмоль/л назначаются препараты способствующие элиминации NH₃, например бензоат натрия из расчета 250мг/кг/сут (максимально до 500мг/кг/сут, если масса тела превышает 20кг до 5,5г/м²/сут),

3.2 Хирургическое лечение

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

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

Комментарий: БКС относится к наследственным болезням обмена веществ, которые можно корректировать трансплантацией печени. Трансплантация печени, предотвращает катастрофические повреждения мозга, которые могут возникнуть во время метаболической интоксикации, и останавливает прогрессирование нейрокогнитивных нарушений, но не корректирует ранее существовавшие когнитивные нарушения [8]. Риски хирургического вмешательства и подавления иммунитета не отличались от таковых для других педиатрических пациентов, перенесших трансплантацию [27]. Для пациентов, успешно перенесших трансплантацию печени,

рекомендуется расширить диету и обеспечить помощь в переходе на расширенную диету с мониторингом антропометрических показателей и нутритивного статуса [1,3].

3.2 Иное лечение

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

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

- **Рекомендуется** терапия эпилептических приступов с индивидуальным подбором противосудорожных препаратов пациентам с БКС с целью коррекции симптоматики

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

3.2 Плановое оперативное вмешательство, анестезия.

- **Рекомендуется** пациентам с БКС перед проведением оперативного вмешательства, анестезии, контроль общего анализа крови, КЩС с целью исключения метаболической декомпенсации [25]

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

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

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

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

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

5.1. Профилактика

Неонатальный скрининг в Российской Федерации проводится в г.Москва и Приморском крае.

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

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

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

5.2 Диспансерное наблюдение

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении на БКС определение кислотно-щелочного состояния крови (исследование уровня водородных ионов (рН) крови, исследование уровня буферных веществ в крови), уровня глюкозы в крови, уровня натрия в крови, лактата в крови, кетоновых тел в моче экспресс-методом с целью диагностики метаболических нарушений их коррекции и определения тактики дальнейшего ведения [3,6,8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

Уровни аминокислот должны быть приближены к референсным возрастным значениям. Содержание лейцина, изолейцина и валина в крови рекомендуется поддерживать на уровне, слегка превышающем нормальные параметры. Оптимальным считается уровень лейцина 75-200 мкмоль/л (у детей до 5 лет) и 75-300 мкмоль/л (у детей старше 5 лет), при выведении ребенка из метаболического криза указанный уровень лейцина служит показанием для начала введения натурального белка. Оптимальный уровень валина и изолейцина от 200 до 400 мкмоль/л [15,24].

Свободный L-карнитин в крови рекомендовано 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 до 100-150мг/кг/сут.

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.

- **Рекомендуется** регулярный контроль экскреции кетокислот с разветвленной цепью с мочой (Комплексное определение содержания органических кислот в моче) [6,8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Кратность проведения анализов определяется состоянием ребенка (в среднем – 1 раз в год)*

Ежегодно пациенты должны проходить углубленное обследование в условиях стационара (длительность госпитализации не менее 10 суток), где также осуществляются необходимые реабилитационные мероприятия.

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

Контроль фактического питания (химического состава рациона) для предупреждения развития дефицитных состояний проводят у детей в реанимационном периоде – ежедневно, у детей первого года жизни – не реже 1 раза в 7-10 дней, у пациентов старше 1 года– 1 раз в 1-3 месяца.

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *показаны повторные консультации врача-генетика, врача-офтальмолога, врача-невролога, врача-гастроэнтеролога, врача-эндокринолога, врача-кардиолога, врача-детского кардиолога, врача-нефролога, врача-педиатра, врача-терапевта, а также врачей других специальностей пациентам с БКС, имеющим нарушения функций соответствующих органов и систем*

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *У родителей ребенка всегда должна быть памятка с указанием неотложных мероприятий в период начинающегося метаболического криза (Приложение В).*

–6. Организация оказания медицинской помощи

6.1 Показания для госпитализации в медицинскую организацию

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

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

Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию:

1. острые угрожающие для жизни и развития осложнений состояния, в том числе метаболический криз, требующие неотложного лечения, в том числе интенсивной терапии, а также круглосуточного медицинского наблюдения и проведения специальных видов обследования и лечения.

6.2 Показания к выписке пациента из медицинской организации

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

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

1.13 Принципы организации медицинской помощи пациентам с БКС

Постановка диагноза БКС ставит много вопросов перед родственниками пациента и перед специалистами, работающими с такими пациентами. Многочисленные

проблемы, возникающие при обнаружении и развитии заболевания, для решения которых требуется грамотная организация процесса помощи при участии мультидисциплинарной команды специалистов и соблюдение основных принципов и подходов к ее оказанию.

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

- 1) Пациент и его представители должны получать полную информацию о заболевании, его течении, патогенезе, прогнозах, осложнениях и методах возможной терапии.
- 2) Диагноз БКС подразумевает возможность оказания первичной, специализированной и паллиативной помощи на всех этапах заболевания.
- 3) При постановке диагноза БКС, семья должна быть направлена к специалисту, имеющему опыт работы с пациентами с БКС, обладающего современной информацией о течении заболевания и возможности участия в клинических испытаниях (новых лекарственных препаратов и/или технических устройств). Также важным является информирование семей о существующих общественных организациях, работающих с этой группой пациентов.
- 4) К наблюдению за пациентом с БКС должна быть привлечена мультидисциплинарная команда специалистов в составе: педиатр/терапевт, врач-генетик, врач-диетолог, врач-невролог, медицинский психолог, врач-эндокринолог, врач-психиатр, врач-кардиолог, врач-физиотерапевт, врач-гастроэнтеролог. Другие специалисты должны привлекаться по мере возникновения специфических проблем.

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

препараты, диетотерапию и др. в соответствии с выявленными потребностями пациента

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

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

8. Критерии качества оказания медицинской помощи детям с болезнью кленового сиропа

Критерии качества	Оценка выполнения критерия
Выполнено определение уровня аминокислот, ацилкарнитинов в крови методом tandemной масс-спектрометрии при первичной диагностике, далее – для контроля лечения не реже 1 р/6мес.	Да/нет
Комплексное определение содержания органических кислот в моче (при первичной диагностике).	Да/нет
Выполнена молекулярная ДНК-диагностика (исследование кодирующих и прилегающих интронных областей генов BCKDHA, BCKDHB, DBT и DLD) при первичной диагностике.	Да/нет
Проведена консультация врача- генетика при первичной диагностике	Да/нет
Проведена консультация врача-невролога при первичной диагностике, далее по показаниям, не реже 1 раза в год.	Да/нет
Выполнена магнитно-резонансная томография и/или компьютерная томография головного мозга (при первичной диагностике и при подозрении на метаболический криз)	Да/нет
Назначена диетотерапия с ограничением аминокислот лейцина, изолейцина, валина.	Да/нет
Назначена терапия тиамином при тиаминзависимой форме заболевания	Да/нет
Проведено исследование уровня водородных ионов (pH) крови, исследование уровня буферных веществ в крови, уровня глюкозы в крови, лактата, уровня натрия в крови, кетоновых тел в моче экспресс-методом при первичной диагностике, при подозрении и в период метаболического криза.	Да/нет
Выполнена госпитализация в стационар в случае наличия симптомов метаболического криза	Да/нет
Выполнены мероприятия интенсивной терапии при метаболическом кризе	Да/нет

Список литературы

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Бушуева Т.В., Маслова О.И., Кузенкова Л.М., Журкова Н.В., Звонкова Н.Г. и др. Диетотерапия при наследственных болезнях аминокислотного обмена Методическое письмо. Москва. 2013. 97 с.
2. МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.).
3. Михайлова, С. В. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков / Михайлова С. В. , Захарова Е. Ю., Петрухин А. С. – Москва: Литтерра, 2017. – 368 с. (Серия «Практические руководства»)-ISBN978-5-4235-0254-6.- Текст:электронный//URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785423502546.html> (дата обращения: 05.04.2021)
4. Царева ЮА, Зрячкин НИ, Кузнецова МА, Богачева ЕВ. Лейциноз – болезнь кленового сиропа (лекция с описанием клинического наблюдения). Альманах клинической медицины. 2020;48(4):254–62. Doi: 10.18786/2072-0505- 2020-48-018. Поступила 19.12.2019; доработана 04.03.2020; принята к публикации 05.03.2020; опубликована онлайн 28.04.2020
5. Николаева Е.А., Семячкина А.Н. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018;63(4):6-14. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-4-6-14>
6. G. L Defendi, M. L Windle, L. J Starr, Maple Syrup Urine Disease, <https://emedicine.medscape.com/article/946234-overview>, [Accesed: May 02, 2018]
7. Harris-Haman P, Brown L, Massey S, Ramamoorthy S. Implications of Maple Syrup Urine Disease in Newborns. Nurs Womens Health. 2017 Jun-Jul;21(3):196-206. Doi: 10.1016/j.nwh.2017.04.009. PMID: 28599741.
8. Strauss KA, Carson VJ, Soltys K, Young ME, Bowser LE, Puffenberger EG, Brigatti KW, Williams KB, Robinson DL, Hendrickson C, Beiler K, Taylor CM, Haas-Givler B, Chopko S, Hailey J, Muelly ER, Shellmer DA, Radcliff Z, Rodrigues A, Loeven K, Heaps AD, Mazariegos GV, Morton DH. Branched-chain α -ketoacid dehydrogenase deficiency (maple syrup urine disease): Treatment, biomarkers, and outcomes. Mol

- Genet Metab. 2020 Mar;129(3):193-206. Doi: 10.1016/j.ymgme.2020.01.006. Epub 2020 Jan 16. PMID: 31980395.
9. Yıldız Y, Akcan Yıldız L, Dursun A, Tokatlı A, Coşkun T, Tekşam Ö, Sivri HS. Predictors of acute metabolic decompensation in children with maple syrup urine disease at the emergency department. *Eur J Pediatr.* 2020 Jul;179(7):1107-1114. Doi: 10.1007/s00431-020-03602-x. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32048023.
 10. Blackburn PR, Gass JM, Vairo FPE, Farnham KM, Atwal HK, Macklin S, Klee EW, Atwal PS. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. *Appl Clin Genet.* 2017 Sep 6;10:57-66. Doi: 10.2147/TACG.S125962. PMID: 28919799; PMCID: PMC5593394.
 11. Xu J, Jakher Y, Ahrens-Nicklas RC. Brain Branched-Chain Amino Acids in Maple Syrup Urine Disease: Implications for Neurological Disorders. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 11;21(20):7490. Doi: 10.3390/ijms21207490. PMID: 33050626; PMCID: PMC7590055.
 12. Cheng A, Han L, Feng Y, Li H, Yao R, Wang D, Jin B. MRI and clinical features of maple syrup urine disease: preliminary results in 10 cases. *Diagn Interv Radiol.* 2017 Sep-Oct;23(5):398-402. Doi: 10.5152/dir.2017.16466. PMID: 28830848; PMCID: PMC5602367.
 13. Cardoen L, Schiff M, Lambron J, Rega A, Virlovet AL, Biran V, Eleni Dit Trolli S, Elmaleh-Bergès M, Alison M. Leucinose à 33elevation néonatale [Neonatal presentation of maple syrup urine disease]. *Arch Pediatr.* 2016 Dec;23(12):1291-1294. French. Doi: 10.1016/j.arcped.2016.09.011. Epub 2016 Nov 2. PMID: 27816400.
 14. Pode-Shakked N, Korman SH, Pode-Shakked B, Landau Y, Kneller K, Abraham S, Shaag A, Ulanovsky I, Daas S, Saraf-Levy T, Reznik-Wolf H, Vivante A, Pras E, Almashanu S, Anikster Y. Clues and challenges in the diagnosis of intermittent maple syrup urine disease. *Eur J Med Genet.* 2020 Jun;63(6):103901. Doi: 10.1016/j.ejmg.2020.103901. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32151765.
 15. Frazier DM, Allgeier C, Homer C, Marriage BJ, Ogata B, Rohr F, Splett PL, Stembridge 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.
 16. 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.
 17. 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).

18. 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.
19. 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.
20. 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
21. Patrick R Blackburn, Jennifer M Gass, Filippo Pinto e Vairo, Kristen M Farnham, Herjot K Atwal, Sarah Macklin, Eric W Klee, and Paldeep S Atwal. Maple syrup urine disease: mechanisms and management 2017 Sep 6. Doi: 10.2147/TACG.S125962.
22. BIMDG protocol – Maple syrup Urine disease MSUD -ACUTE DECOMPENSATION 2008
23. Yılmaz Yıldız1, Leman Akcan Yıldız, Ali Dursun, Ayşegül Tokatlı 1, Turgay Coşkun1, Özlem Tekşam, Hatice Serap Sivri. Predictors of acute metabolic decompensation in children with maple syrup urine disease at the emergency department. 3 November 2019
24. «Nutrition Management of inherited Metabolic Diseases» Laurie E. Bern, Fran Rohr, Joanna R. Helm 2015 DOI 10.1007/978-3-319-14621-8
25. orphananesthesia1 Anaesthesia recommendations for patients suffering from Maple syrup urine disease
26. Muelly ER, Moore GJ, Bunce SC, Mack J, Bigler DC, Morton DH, Strauss KA. Biochemical correlates of neuropsychiatric illness in maple syrup urine disease. *J Clin Invest.* 2013;123:1809–1820. doi: 10.1172/JCI67217.
27. Strauss KA, Mazariegos GV, Sindhi R, et al: Elective liver transplantation for the treatment of classical maple syrup urine disease. *Am J Transplant.* 2006; 6: 557
28. Kingsley, J. D., Varman, M., Chatterjee, A., Kingsley, R. A., & Roth, K. S. (2006). Immunizations for Patients With Metabolic Disorders. *PEDIATRICS*, 118(2), e460–e470. doi:10.1542/peds.2005-1257
29. Rodan, L. H., Aldubayan, S. H., Berry, G. T., & Levy, H. L. (2018). Acute Illness Protocol for Maple Syrup Urine Disease. *Pediatric Emergency Care*, 34(1), 64–67. Doi:10.1097/pec.0000000000001299
30. Kingsley, J. D., Varman, M., Chatterjee, A., Kingsley, R. A., & Roth, K. S. (2006). Immunizations for Patients With Metabolic Disorders. *PEDIATRICS*, 118(2), e460–e470. doi:10.1542/peds.2005-1257

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Баранов А.А.** – акад. РАН, профессор, д.м.н.; почетный президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, главный внештатный специалист педиатр Минздрава России
2. **Боровик Т.Э.** – профессор, д.м.н., заведующая лабораторией питания здорового и больного ребенка ФГАУ «Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).
3. **Бушуева Т.В.** – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка ФГАУ «Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).
4. **Вишнева Е.А.** – д.м.н., заместитель руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Минобрнауки по научной работе, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза Педиатров России
5. **Гребенкин Д.И.** – врач-генетик отделения медицинской генетики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)
6. **Глоба О.В.** – к.м.н., член Ассоциации медицинских генетиков.
7. **Гребенкин Д.И.** – врач-генетик отделения медицинской генетики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)
8. **Давыдова Ю.И.** – врач-генетик отделения медицинской генетики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)
9. **Журкова Н.В.** – к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела Отдел орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний, врач-генетик НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ), член Союза педиатров России.
10. **Зарубина В.В.** – врач-генетик медико-генетического отделения Морозовской ДГКБ ДЗМ
11. **Захарова Е.Ю.** – д.м.н., заведующая лабораторией наследственных болезней обмена ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова», член Российского общества медицинских генетиков, член европейского общества по изучению наследственных болезней обмена веществ (SSIEM).
12. **Звонкова Н.Г.** – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка ФГАУ «Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).

13. **Кондакова О.Б.** – к.м.н., врач-генетик, заведующая отделением медицинской генетики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)
14. **Кузенкова Л.М.** – профессор, д.м.н., начальник Центра детской психоневрологии, заведующая отделением психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).
15. **Куцев С.И.** – чл.-корр РАН, профессор, д.м.н., директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова», Президент Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).
16. **Лялина А.А.** – врач-генетик отделения медицинской генетики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)
17. **Михайлова С.В.** – д.м.н. д.м.н., заведующая отделением ФГБУ «Российская Детская Клиническая Больница» МЗ РФ
18. **Намазова-Баранова Л.С.**, акад. РАН, профессор, д.м.н., президент Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России
19. **Николаева Е.А.** – д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отделения наследственных и врожденных заболеваний с нарушением психики Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени акад. Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).
20. **Пак Л. А.** – д.м.н., врач-невролог, начальник Центра редких болезней ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России
21. **Пушков А.А.** – к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)
22. **Репина С.А.** – к.м.н., врач-генетик отдела организации медицинской помощи ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова "
23. **Савостьянов К.В.** – к.б.н., начальник Центра фундаментальных исследований в педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).

24. **Селимзянова Л.Р.** - к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
25. **Федосеенко М.В.**- к.м.н., заведующая отделом разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями, ведущий научный сотрудник, врач-педиатр НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России
26. **Фисенко А.П.** – д.м.н., проф., директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

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

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

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

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

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

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

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

исследования) или мнение экспертов

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

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

Порядок обновления клинических рекомендаций.

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

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

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»
5. **Информация о лекарственных средствах:** <https://grls.rosminzdrav.ru>
7. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10);
8. Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012г. № 1183н «Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников».
9. Приказ МЗ РФ от 23 июля 2010 г. № 541н. Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения.
10. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций».
11. Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации».
12. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».

13. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 27 августа 2019 г. N 585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы»;
14. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» от 9 августа 2005 г. № 494
15. Информационное письмо Минздрава России по возможности закупки лекарственного препарата по торговому наименованию (<https://www.rosminzdrav.ru/news/2019/12/18/13043-minzdrav-podgotovil-informatsionnoe-pismo-po-vozmozhnosti-zakupki-lekarstvennogo-preparata-po-torgovomu-naimenovaniyu>);
16. Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2020 год, Распоряжение Правительства Российской Федерации от 11 декабря 2019 года № 2984-р

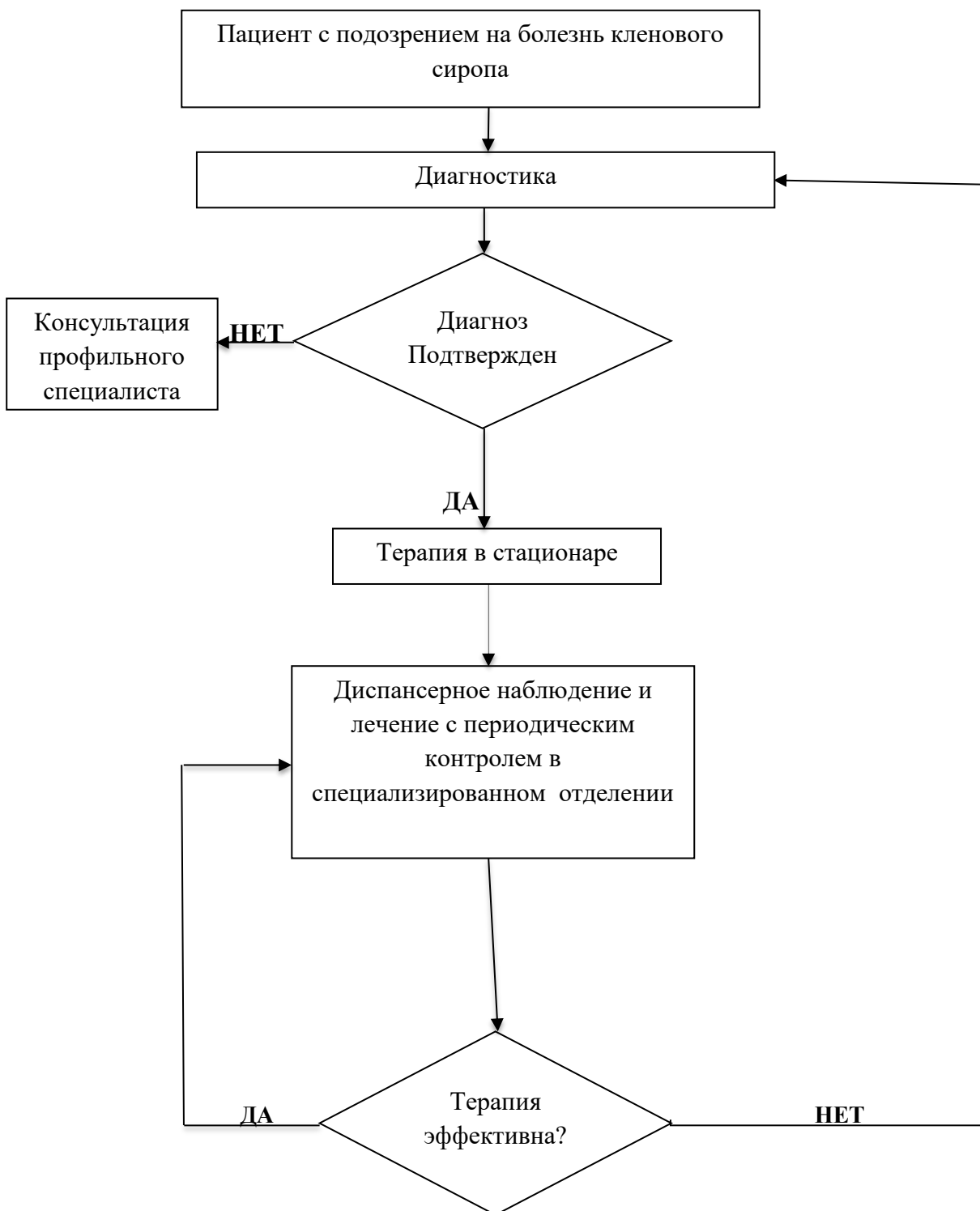
Основные нормативно-правовые акты, регулирующие оказание паллиативной медицинской помощи

1. Федеральный закон «О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи» от 06.03.2019 № 18-ФЗ.
2. Приказ Минздрава России № 345н, Минтруда России от 31.05.2019 № 372н «Об утверждении положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья».
3. Приказ Минздрава России № 348н от 31 мая 2019 года «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания органов и систем организма человека, предоставляемых для использования на дому».
4. Приказ Минздрава России № 505н от 10 июля 2019 года «Об утверждении Порядка передачи от медицинской организации пациенту (его законному представителю) медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, для использования на дому при оказании паллиативной медицинской помощи».
5. Приказ МЗ РФ № 831 от 3 октября 2019 года «Об утверждении ведомственной целевой программы «Развитие системы оказания паллиативной медицинской помощи».

Примеры формулировки диагнозов

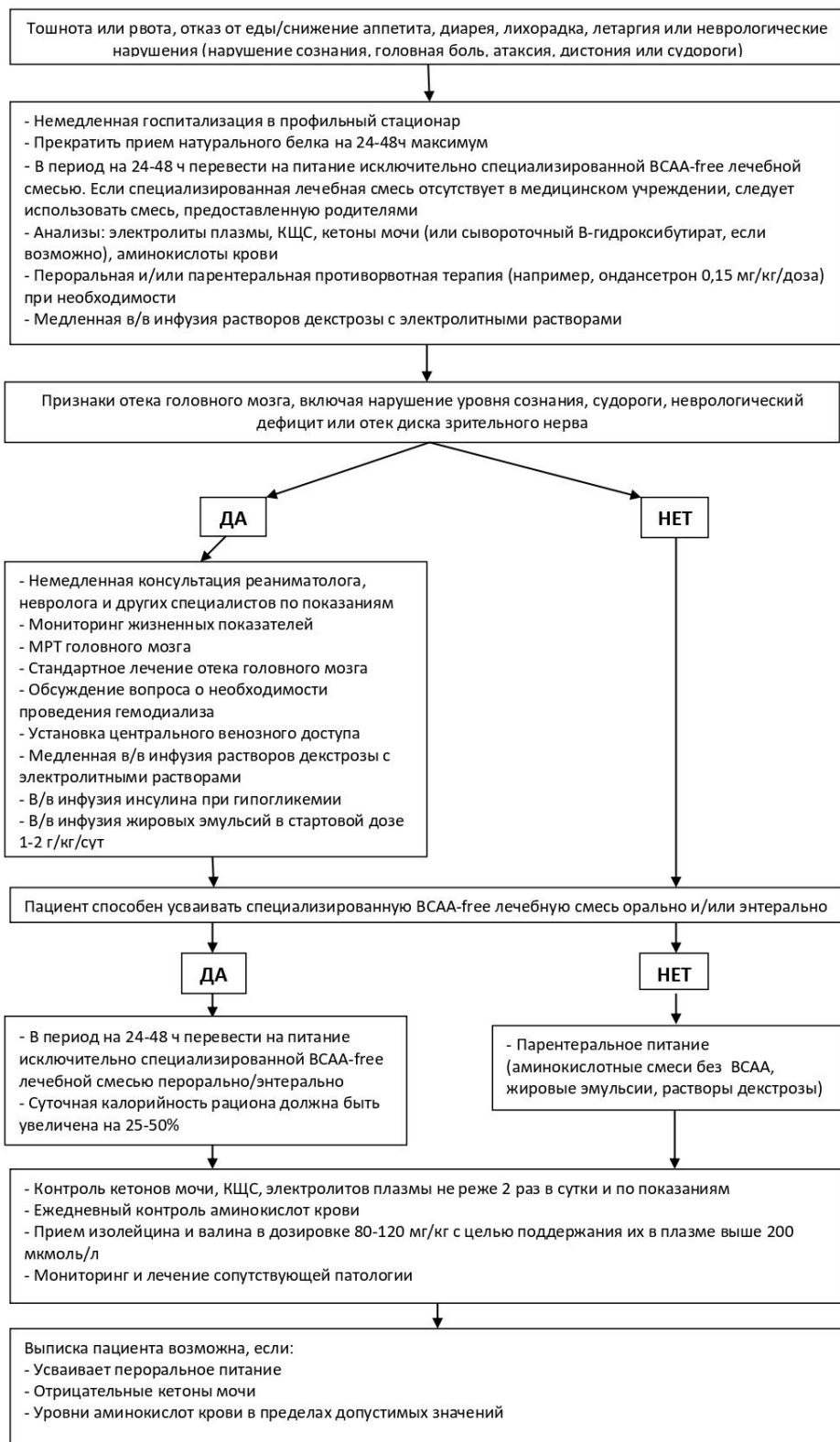
- о Болезнь «кленового сиропа»
- о Лейциноз

Приложение Б. Алгоритмы действия врача



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

[29]



Приложение В1. Информация для пациента

Болезнь кленового сиропа – наследственное нарушение обмена. Наиболее распространено в изолированных популяциях с высокой частотой родственных браков. Заболевание 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 пациенты с установленным диагнозом БКС, должны пройти медико-генетическое консультирование, так как риск повторного рождения ребенка с БКС 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 38,5⁰С 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 (далее согласно рекомендациям врача), госпитализация пациента.

При наличии температуры выше 38,5⁰С 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 30 мг/кг/сутки, обеспечивают достаточное поступление жидкости, при этом используют раствор глюкозы и мальтодекстрин (при их отсутствии – сладкий компот, кисель). Доза и объем декстрозы для оральной регидратации представлена в табл 1 приложения В2

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.

Родители пациента 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 В2. Пример «экстренной памятки»

Экстренная памятка

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

1. Признаки декомпенсации:

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

2. Показания к госпитализации:

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

3. План действия:

При подозрении на метаболический криз:

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

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

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

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

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

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

[24]

возраст	Р-р декстрозы (%)	Доза мл/кг/ч	Доза мл/кг/сут	Энергия ккал/кг/сут
0-6мес.	15	7,7	183	110
6-12мес.	15	7,0	168	100
1-3г.	20	4,5	110	90
3-6л.	25	3,3	80	80
6-12л.	25	2,6	65	65
Или 6-12л.	30	2,25	54	65
12-15лет	30	1,8	42	50
>15лет	30	1,6	38	45

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

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

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

3.8 Контроль анализов:

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

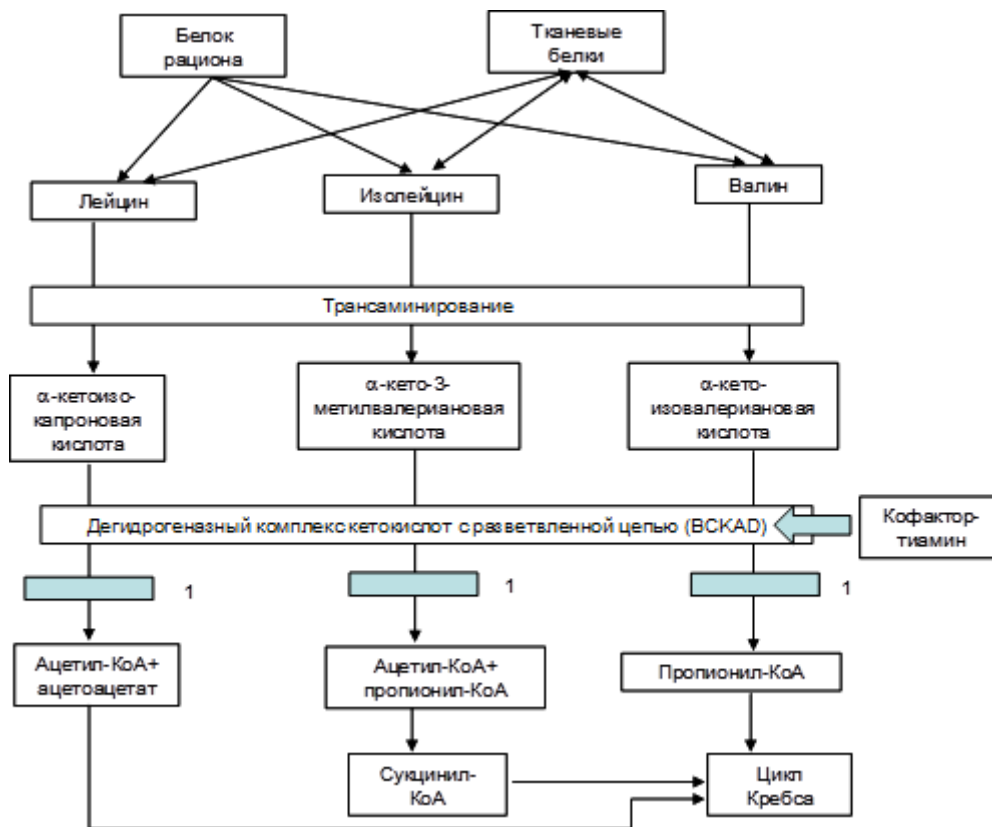
4. Ведение пациента после неотложной ситуации:

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

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

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

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



Примечание: цифрой «1» обозначен метаболический блок.

Приложение Г2 Нормы физиологической потребности в основных пищевых веществах и энергии для здоровых детей

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

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

- Мужчины и женщины вне периода беременности и лактации

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

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

Таблица №3

Рекомендуемая суточная норма питательных веществ для пациентов с БКС в острый и бессимптомный период (сводные данные)

	Острый период	Бессимптомный период
Энергия (ккал/кг)	120–140	100–120
Жиры (% от энергии)	40–50 %	Норма для здорового населения
Белок (г/кг)	3–4	2-35
Лейцин (мг/кг)	0	40–100 mg/kg
Изолейцин (мг/кг)	80–120	30–95
Валин(мг/кг)	80–120	30–95

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

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

Приложение Г3 Расчет питания, химический состав и энергетическая ценность для детей с болезнью «кленового сиропа»

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

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.
«Milupa® MSUD 2 Prima»	60	0	12,8	291	Дети 1 - 8 лет
«Milupa® MSUD 2 Secunda»	70	0	4,1	296	Дети 8 – 15 лет
«Milupa® MSUD 3 Advanta»	70	0	4,2	297	пациенты старше 15 лет, взрослые включая беременных

*- 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 2 коэффициент конверсии лейцина

Группа продуктов	коэффициент	Замена лейцина белком 1г. белка =70мг лейцина
Фрукты	35	

Овощи	53	
Картофельные продукты	66	
Молочные продукты	104	
Хлеб	81	
Зерновые продукты	79	
Мясные продукты	90	

Таблица 3 - 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

Приложение Г4 Расчет диеты. Пример.

Пример №1:

Возраст 3 мес, масса тела 5,9 кг.

Уровень лейцина сыворотки 1700 ммоль/л

1. Потребность белка: $2,5 \text{ г/кг веса} = 2,5 \times 5,9 = 14,75 \text{ г}$

Лейцина: 40-100 мг/кг веса, но так как уровень лейцина сыворотки повышен, следует установить более низкое потребление лейцина – $40 \text{ мг/кг веса} = 40 \times 5,9 = 236 \text{ мг}$.

Калорийность: 95 ккал/кг веса.

2. 1-й этап: необходимая норма потребления лейцина 236 мг/сут, грудное молоко или адаптированная молочная смесь содержит примерно 1,2 г белка в 100 мл, что соответствует 124,8 мг лейцина (в 1 г белка молочных продуктов содержится 104 мг лейцина). Ежедневный объем грудного молока или адаптированной молочной смеси будет равен:

$$124,8 \text{ мг} - 100 \text{ мл}$$

$$236 \text{ мг} - x \text{ мл}$$

$$x = 236 \times 100 / 124,8 = 190 \text{ (189,1) мл грудного молока или адаптированной молочной смеси.}$$

3. 2-й этап: ежедневное общее потребление белка 14,75 г, соответственно объем белка в 190 мл грудного молока или адаптированной молочной смеси составит:

$$1,2 \text{ г} - 100 \text{ мл}$$

$$x \text{ г} - 190 \text{ мл}$$

$$x = 1,2 \times 190 / 100 = 2,28 \text{ г}$$

Соответственно, из специализированной лечебной смеси MSUD Anamix Infant ребенок должен получить $14,75 \text{ г} - 2,28 \text{ г} = 12,47 \text{ г}$ белка (белкового эквивалента).

4. 3-й этап: если специализированная лечебная смесь MSUD Anamix Infant содержит 2 г белкового эквивалента в 100 мл, то ее необходимый объем:

$$2 \text{ г} - 100 \text{ мл}$$

12,47 г - х мл

$X = 12,47 \times 100 / 2 = 623,5$ мл специализированной лечебной смеси MSUD Anamix Infant.

5. Так же возможно использовать глюкозу для достижения необходимой калорийности (10 г глюкозы = 40 ккал), L-изолейцин примерно 300 мг/сут (133 мг из грудного молока или адаптированной молочной смеси, потребность 531 мг)

Пример №2:

3 года, вес 14 кг

1. Переносимая потребность лейцина – 40 мг/кг, что соответствует 560 мг лейцина. Суточная норма потребления белка 1,5 г/кг – 21 г.
2. В среднем в 1 грамме натурального белка содержится 70 мг лейцина. $560 / 70 = 8$ г натурального белка.
3. Соответственно, количество белкового эквивалента специализированной смеси: $21 - 8 = 13$ г.
4. Калорийность рациона $80 \times 14 = 1120$ ккал в сутки

Приложение Г5 Рекомендуемое содержание аминокислот в плазме крови

Аминокислота	ммоль/л	мг/дл	Норма (ммоль/л)
лейцин	100–300*	1.3–3.9	50–215
валин	200–400	2.3–4.6	85–200
изолейцин	100–300	1.3–3.9	5–90

*Рекомендуемая максимальная концентрация в крови составляет 200 мкмоль / л для младенцев и детей младше 5 лет и 300 мкмоль / л для детей старше 5 лет

Приложение Г6. Разброс концентраций аминокислот с разветвленной цепью в плазме крови условно здоровых и пациентов детского возраста с БКС

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

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

Приложение Г7. Расшифровка примечаний

...** – препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных

препаратов (Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи»

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