

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ  
СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ  
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ ГЕНЕТИКОВ**

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ  
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ  
ПОМОЩИ ДЕТЯМ  
С ИЗОВАЛЕРИАНОВОЙ АЦИДЕМИЕЙ**

**Главный внештатный  
специалист педиатр  
Минздрава России  
академик РАН  
А.А. Баранов**

**Москва**

**2015**

**Данные клинические рекомендации подготовлены профессиональными ассоциациями «Союз педиатров России» и «Российское общество медицинских генетиков», актуализированы, согласованы с Экспертным советом и главным внештатным специалистом по медицинской генетике Минздрава Российской Федерации д.м.н., проф. С.И. Куцевым. Утверждены на XVIII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 14 февраля 2015 г. и на VII Съезде Российского общества медицинских генетиков 19-23 мая 2015 г.**

Коллектив рабочей группы: Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (д.м.н., проф. П.В. Новиков, д.м.н. Е.А. Николаева), ФГБНУ «Научный центр здоровья детей» (член-корр. РАН, проф. Л.С. Намазова-Баранова, д.м.н., проф. Т.Э. Боровик, к.м.н. Т.В. Бушуева, д.м.н., проф. Л.М. Кузенкова, к.м.н. Н.Г. Звонкова), ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (д.м.н. проф. С.И. Куцев, д.м.н. Е.Ю. Захарова). ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России (д.м.н. С.В. Михайлова).

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

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Методология	4
Определение	6
Код МКБ-10 E71.0	6
Эпидемиология	6
Этиология	6
Патогенез	6
Классификация	7
Клиническая картина	7
Диагностика	8
Примеры формулировки диагнозов	10
Лечение	10
Ведение пациентов	21
Профилактика	22
Исходы и прогноз	22
Список литературы	23

## МЕТОДОЛОГИЯ

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

Клинические методические рекомендации составлены на основе методологии SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network; URL: <http://www.sign.ac.uk>). Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в MEDLINE, EMBASE, ORPHANET, Кокрановскую библиотеку, базу данных OMIM. Были использованы интернет данные, представленные на международных (<http://newenglandconsortium.org>) и национальных сайтах обществ редких болезней и общественных организаций. Глубина поиска составила с 1994 по 2014 гг.

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

Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой для оценки силы рекомендаций: качественно проведенные мета-анализы, систематические или рандомизированные контролируемые исследования с низким риском систематических ошибок; высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований; высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи. В соответствии с уровнем доказательности (качество доказательств, таблица 1) по ходу изложения текста представлена степень силы рекомендаций (таблица 2). Для оценки качества, силы доказательств и формулирования рекомендаций использовался консенсус экспертов.

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

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

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

Таблица 1. Градация уровня доказательности

Уровень доказательности	Тип доказательств
I	Доказательства получены в результате мета-анализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
II	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо спланированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д.
IV	Доказательства получены в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно корреляционные исследования и исследования клинических случаев.
V	Доказательства основаны на клинических случаях и примерах.

Таблица 2. Градация степени силы рекомендации

Степень	Градация
A	Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности.
B	Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными.
C	Доказательства II, III, IV уровня, но данные в целом неустойчивые.
D	Слабые или несистематические эмпирические доказательства.

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

## **ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

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

**КОД МКБ-10** E71.1 - Другие виды нарушения обмена аминокислот с разветвленной цепью.

## **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

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

## **ЭТИОЛОГИЯ**

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

## **ПАТОГЕНЕЗ**

Дефицит изовалерил-КоА дегидрогеназы ведет к блокированию обмена лейцина на уровне перехода изовалерил-КоА в 3-метилкротонил-КоА. В результате в тканях и биологических жидкостях происходит накопление органических кислот - изовалериановой, 3-гидроксиизовалериановой, что оказывает токсическое действие, главным образом, на ЦНС, печень, костный мозг, обуславливает развитие тяжелого метаболического кетоацидоза, вторичной гипераммониемии, гиперглицинемии, гипогликемии. Следствием

высокой почечной экскреции изовалерилкарнитина служит вторичная недостаточность карнитина (рисунок 1).

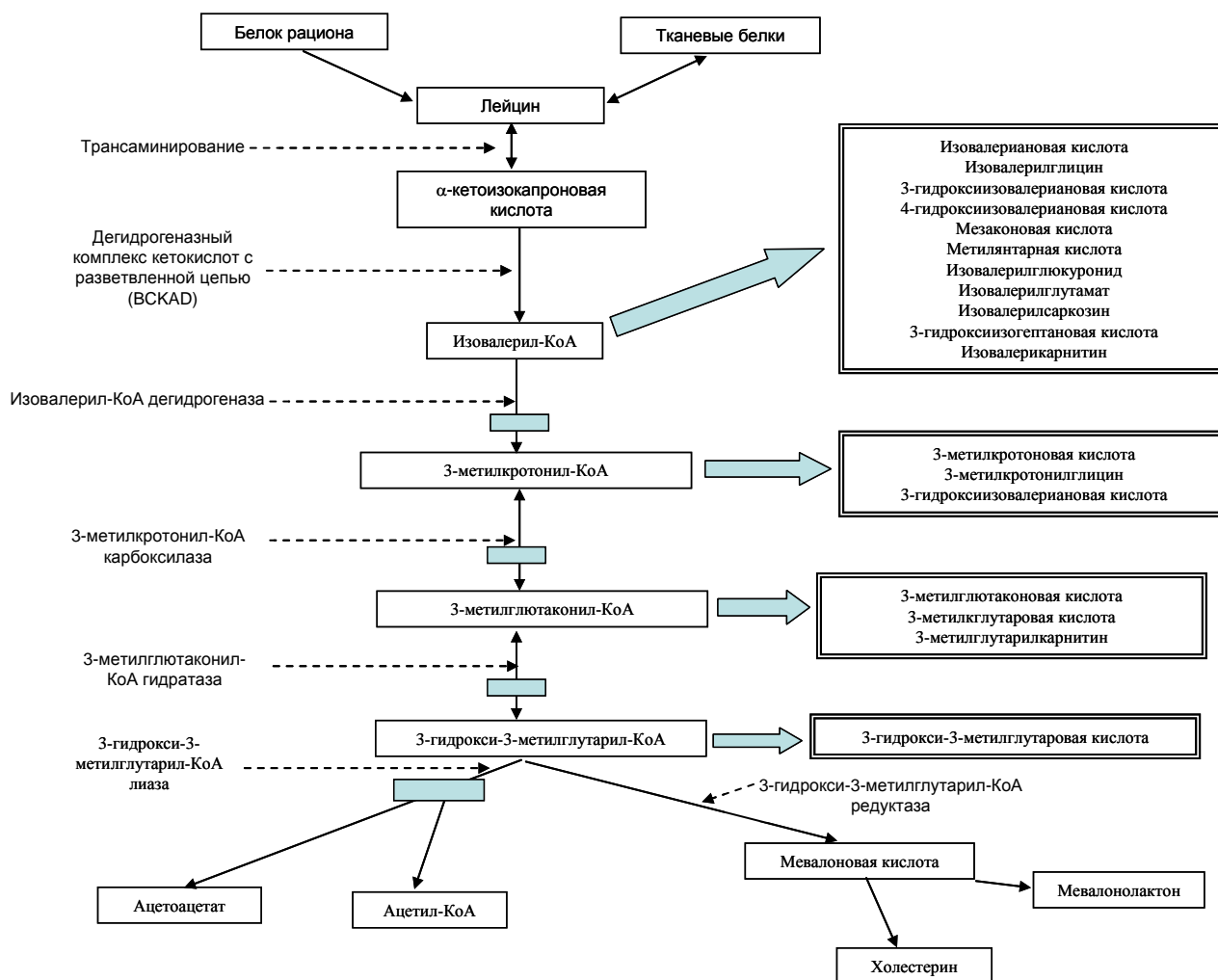


Рис.1 Схема метаболических процессов, приводящих к развитию различных вариантов изовалериановой ацидемии: метаболические блоки выделены голубым цветом, патологические метаболиты выделены двойной рамкой.

## КЛАССИФИКАЦИЯ

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

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В большинстве случаев заболевание протекает с тяжелыми кризами. Метаболический криз провоцируется факторами, ведущими к усилению процессов катаболизма: интеркуррентные инфекции, хирургическое вмешательство, прием больших количеств белка (D).

Острая неонатальная форма характеризуется манифестацией на первой неделе жизни: упорная рвота, отказ от еды, снижение массы тела, резкая вялость, сонливость, летаргия, угнетение ЦНС, судороги. Характерен необычный запах мочи типа «потных ног» или «сыра». Заболевание протекает тяжело и у 30% детей приводит к летальному исходу.

Хроническая интермиттирующая форма болезни отличается более поздней манифестацией от 2-недельного возраста до 2 лет. Она протекает с чередованием асимптомных периодов и кетоацидотических кризов различной степени тяжести, сопровождающихся рвотой, летаргией. С возрастом количество кризов, как правило, снижается. В редких случаях заболевание не имеет выраженного приступообразного течения (D-C).

Для большинства детей старшего возраста, не получивших своевременного лечения, характерна умственная отсталость в сочетании с симптоматической эпилепсией и другими неврологическими расстройствами, возможны кровоизлияния в мозг (C).

Может наблюдаться острый панкреатит, тубулярная дисфункция по типу синдрома Де Тони-Дебре–Фанкони.

В периоды метаболического криза у детей выявляют тяжелый кетоацидоз и гиперглицинемию, могут отмечаться анемия, лейко- и тромбоцитопения, гипераммониемия и гипогликемия. В крови резко повышено содержание изовалерилкарнитина (C5), в моче – изовалериановой, 3- и 4-гидроксиизовалериановой кислот и изовалерилглицина.

## **ДИАГНОСТИКА**

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

Основными методами подтверждения диагноза являются биохимические методы: тандемная масс-спектрометрия (МС/МС),



аминокислотный анализ, газовая хроматография-масс-спектрометрия (В). Для подтверждения диагноза и медико-генетического консультирования проводится молекулярное исследование гена *IVD* (С).

Обследованию на изовалериановую ацидурию подлежат следующие группы детей:

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

*Для установления диагноза изовалериановой ацидурии у пациентов с клиническими симптомами заболевания специфическими диагностическими тестами следует считать:*

- количественное определение изовалерилкарнитина (С5) в крови (В);
- количественное определение изовалериановой, 3-гидроксиизовалериановой кислот и изовалерилглицина в моче (В);
- выявление мутаций в гене *IVD* (С);
- определение активности фермента в культуре фибробластов (D);
- лактатацидоз, кетоацидоз, гипераммонемия (С).

#### *Биохимические методы диагностики*

*Методом тандемной масс-спектрометрии (МС/МС) в плазме крови, в пятнах высушенной крови определяют концентрацию аминокислот и ацилкарнитинов. При изовалериановой ацидемии наблюдается повышение концентрации С5 (изовалерилкарнитина), который обычно превышает 2*

мкмоль/л (норма до 0,4-0,6 в зависимости от возраста), часто повышены соотношение C5/C2 и уровень глицина.

*Аминокислотный анализ.* У многих пациентов в крови и моче увеличено содержание глицина. Однако это не является специфичным и может наблюдаться при других наследственных нарушениях обмена веществ.

*Методами газовой хроматографии и масс-спектрометрии* в моче пациентов выявляют повышение концентрации изовалериановой, 3-гидроксиизовалериановой кислот и изовалерилглицина. Кроме того, в моче могут присутствовать 3-гидроксимасляная, 3-гидроксиизомасляная, 2-метил-3-гидроксимасляная кислоты, отражающие состояние кетоза.

#### *Молекулярно-генетические методы*

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

Дифференциальная диагностика проводится с гипоксическими поражениями нервной системы, внутриутробными инфекциями, поствакцинальными осложнениями, наследственными нарушениями обмена веществ, в частности с другими формами органических ацидурий и с дефектами цикла синтеза мочевины.

## **ПРИМЕРЫ ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗОВ**

- Изовалериановая ацидурия
- Изовалериановая ацидемия
- Нарушения обмена аминокислот с разветвленной цепью (изовалериановая ацидемия)

## **ЛЕЧЕНИЕ**

Стратегия лечения больных заключается в снижении образования токсичных метаболитов лейцина, предупреждении развития кетоацидоза, гипераммониемии, токсического поражения тканей головного мозга и внутренних органов с обеспечением процессов анаболизма, нормального

роста и нутритивного статуса детей. Тактика лечения основана на следующих принципах.

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

После подтверждения диагноза тактика лечения основана на следующих принципах:

- ограничение поступления лейцина с пищей до минимальной потребности;
- обеспечение физиологической потребности в других аминокислотах и необходимых нутриентах для предупреждения их недостаточности и поддержания анаболизма;
- назначение левокарнитина и глицина для усиления связывания токсичного изовалерил-радикала;
- коррекция вторичной карнитиновой недостаточности;
- исключение голодания, предупреждение активации процессов катаболизма;
- контролирование кислотно-основного состояния крови, предотвращение развития ацидоза, поддержание водного баланса;
- усиление терапии в период метаболического криза.

Основными компонентами комплекса лечения больных служат низкобелковая диетотерапия, препараты левокарнитина и глицина. Терапию дополняют назначением витаминов группы В, по показаниям антиконвульсантов, симптоматических средств.

*Основные принципы диетического лечения:*

- строгое ограничение белка натуральных пищевых продуктов с целью сведения к необходимому минимуму поступление в организм аминокислоты лейцина. Для детей первого полугодия жизни ограничение распространяется на материнское молоко или детские молочные или соевые смеси, для детей второго полугодия жизни – запрет на введение в качестве прикорма высокобелковых продуктов (мяса, рыбы, творога, яиц, молочных продуктов, бобовых и т.д.), для пациентов старше одного года – строгие ограничения в использовании высокобелковых продуктов;
- обязательная компенсация дефицита белка за счет специализированных смесей на основе аминокислот, соответствующих возрастным потребностям ребенка в основных пищевых веществах и энергии, но не содержащих лейцин. В начале лечения и в период метаболических кризов в течение 24 – 72 часов (не более!) использовать только специализированную смесь аминокислот;
- с целью поддержания процессов анаболизма и предотвращения развития процессов катаболизма обеспечение достаточной энергетической ценности рациона в основном за счет углеводов;
- в качестве источника жира предпочтительнее использовать растительные масла, содержащие полиненасыщенные жирные кислоты (рапсовое, льняное, оливковое, подсолнечное и др.);
- обеспечить пациента достаточным количеством жидкости;
- обеспечить дробные кормления без длительных ночных перерывов во избежание голодания, особенно у детей грудного и раннего возраста;
- психологическая поддержка и обучение родителей правилам организации помощи и диетотерапии в межприступный период и в период угрозы метаболического криза;
- у родителей ребенка и при ребенке всегда должна быть памятка с указанием неотложных мероприятий в период угрозы и развития метаболического криза.

*В межприступный период диетотерапия осуществляется в соответствии с вышеописанными принципами:*

- общий белок лечебного рациона рассчитывается исходя из возрастных потребностей ребенка (МР 2.3.1.2432-08 Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации; (таблицы 3-4), а также с учетом толерантности пациента к белку в зависимости от формы заболевания и тяжести его течения;
- квота белка натуральных продуктов назначается с учетом минимальной потребности в патогенетически значимой аминокислоте – лейцине (таблица 5);
- рекомендуется пользоваться одними справочными материалами по химическому составу продуктов, так как в разных справочниках данные могут отличаться;
- повышенная потребность в глицине и карнитине удовлетворяется за счет специализированного продукта и медикаментозных препаратов (таблица 5);
- противопоказано использование препаратов бензойной кислоты и её производных, салицилатов, в т.ч. аспирин;
- следует избегать потребления продуктов, в которых в качестве пищевых добавок (консервантов) присутствуют бензойная кислота (E210) и её производные (E209, E211-E219);
- с целью компенсации дефицита белка используются специализированные продукты на основе аминокислот без лейцина (таблица 6).

Таблица 3. Среднесуточные нормы потребностей в основных пищевых веществах и энергии для детей первого года жизни (на кг массы тела)

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

4-6	115	2,6	6,0	13
7-12	110	2,9	5,5	13

Таблица 4. Нормы физиологической потребности в основных пищевых веществах и энергии для здоровых детей старше года\*

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

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

Таблица 5. Ориентировочная потребность в лейцине, глицине и карнитине у больных изовалериановой ацидезией в зависимости от возраста

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

Девушки 15- 18 лет	620-820	-	-
Юноши 11- 15 лет	1100-1500	-	-
Юноши 15- 18лет	1100-1500	-	-

Таблица 6. Специализированные продукты на основе аминокислот без лейцина\*.

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

\*-продукты зарегистрированы на территории государств Таможенного Союза.

В таблице 7 представлен суточный набор продуктов для детей дошкольного возраста с изовалериановой ацидезией.

С целью усиления связывания метаболитов лейцина и ликвидации карнитиновой недостаточности больным назначают большие дозы карнитина. Рекомендуется использовать только L-формы карнитина (элькар 30%, карнитен). Дети раннего возраста получают карнитин из расчета 100-150 мг/кг массы тела в сутки за 2-3 приема, дети более старшего возраста - 50-80 мг/кг/сут. Суточная доза не должна превышать 3 г. Терапия проводится непрерывно.

В комплекс лечения детей входит глицин, который, подобно карнитину, обладает способностью конъюгировать дериваты лейцина с образованием изовалерилглицина. На первом году жизни доза может достигать 150 мг/кг в сутки. В более старшем возрасте она в среднем составляет 60 мг/кг массы в течение длительного времени.

Дополнительно назначают витамины группы В в возрастных дозах. По показаниям используют антиконвульсанты; ноотропные препараты

применяют с осторожностью во избежание провокации эпилептических приступов.

Таблица 7. Примерный суточный набор продуктов, его химический состав и энергетическая ценность для детей дошкольного возраста с изовалериановой ацидемией

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



### *Лечение детей в период метаболического криза*

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

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

Ранними признаками метаболического криза служат вялость, сонливость или раздражительность, отказ от еды, рвота, нарушение походки. Появляются дыхательные нарушения, тахикардия. Неврологические расстройства прогрессируют вплоть до ступора или комы, обуславливая высокую летальность. Тяжесть состояния, главным образом, определяется выраженным метаболическим кетоацидозом. Часто отмечается гипогликемия (около 50% детей), гипераммониемия, обезвоживание. Состояние метаболического криза, особенно у детей раннего возраста, является показанием для госпитализации и основанием для проведения интенсивной терапии.

При угрозе или в случае развития метаболического криза лечение должно начинаться незамедлительно. Лечебные мероприятия направлены на купирование процессов катаболизма, прекращение образования и накопления токсичных органических соединений и выведение их из организма. Тактика лечения детей в период криза включает коррекцию диетотерапии, активацию связывания накапливающихся органических кислот путем увеличения дозы

глицина и L-карнитина, коррекцию метаболического ацидоза, гипераммониемии и водно-электролитных нарушений, дополнительное введение глюкозы для энергетической поддержки и уменьшения интенсивности процессов катаболизма.

*Диетотерапия детей в период метаболического криза:*

- перевести ребенка на питание исключительно смесью аминокислот без лейцина, но не более чем на 24-72 часа. Соблюдать режим дробных и частых кормлений с промежутками между кормлениями 2-3 часа, возможно непрерывное капельное вскармливание через инфузомат. При наличии срыгиваний, рвоты, отказа от еды – кормление через назогастральный/назодуоденальный зонд или гастростому (D);
- количество общего потребляемого белка должно быть не ниже безопасного уровня (таблица 8) (D);
- обеспечить высококалорийное питание (таблица 8) за счет использования 5-10% глюкозы, глюкозополимерных растворов (мальтодекстрин) в дополнение к смеси на основе аминокислот; расчет производится исходя из калорийности 1 г углеводов = 4 ккал, 1 г мальтодекстрина приравнивается к 1 г углеводов. Возможно парентеральное введение углеводов (5%-10% глюкозы), а также липидов до 1 г/кг/сутки;
- через 24-72 часа от начала лечения постепенно вводят продукты, содержащие натуральный белок, из расчета  $\frac{1}{4}$  необходимого суточного объема – в первый день,  $\frac{1}{2}$  - на 2-3-й день,  $\frac{3}{4}$  - 3-4-й день, далее в полном объеме. Источником натурального белка для детей первых шести месяцев жизни является материнское молоко/детская молочная смесь, для детей второго полугодия жизни – также низкобелковые продукты прикорма, для детей старше года - низкобелковые натуральные продукты (крупы, овощи, фрукты, растительные масла) и специализированные продукты на основе крахмалов;

- с целью поддержания соответствующей энергетической ценности рациона продолжают использовать мальтодекстрин, а также низкобелковые продукты на основе крахмала;
- в период выхода из метаболического криза пища должна иметь щадящую кулинарную обработку;
- последующее увеличение квоты натурального белка в рационе проводят по мере стабилизации метаболических нарушений, в соответствии с нутритивным статусом ребенка и его двигательной активностью.

Таблица 8. Диетические рекомендации в период метаболического криза

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

Суточную дозу карнитина увеличивают до 200 мг/кг (за 3 приема). Максимальная суточная доза не должна превышать 5 г. Предпочтительно внутривенное или внутримышечное введение препарата. При этом может происходить увеличение содержания свободного карнитина в крови выше нормальных значений, что рассматривается как благоприятный фактор и не служит основанием для перерыва терапии (D).

Дозу глицина увеличивают до 200-250 мг/кг (за 4-8 приемов). При использовании указанной дозы повышение уровня этой аминокислоты в крови также не является основанием для отмены препарата (D). В случае назначения более высокой дозы возможен неблагоприятный эффект в виде появления летаргии и атаксии, обусловленных чрезмерным накоплением

глицина, снижением экскреции изовалерилглицина вследствие ингибирования глицин-N-ацилазы.

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

*Коррекция водно-электролитных нарушений, гипераммониемии и энергетической недостаточности (D)*: для устранения гипогидратации назначают внутривенное введение физиологического раствора, используя следующий расчет в зависимости от массы ребенка: 100 мл/кг/сут (масса <10 кг); 1000 мл + 50 мл/кг на последующий килограмм после 10 кг (масса 10-20 кг); 1500 мл + 20 мл/кг на последующий килограмм после 20 кг (масса >20 кг). С целью устранения энергетического дефицита и снижения уровня аммиака в крови проводят внутривенное введение 10%-20% раствора глюкозы из расчета 20 мл/кг с инсулином (1 Ед/8 г глюкозы). После двухчасового введения рекомендуется контроль содержания лактата и глюкозы в крови; допустимо поддерживать уровень глюкозы выше 3,3 ммоль/л у новорожденных и 5,5 ммоль/л – у старших детей. При уровне аммиака в крови выше 200 мкмоль/л дополнительно для стимуляции синтеза мочевины показано введение аргинина (250-300 мг/кг) или цитруллина (350 мг/кг). Назначают фолиевую кислоту 0,1 мг/кг/сут, пиридоксин 5 мг/сут. Осуществляют обязательный контроль уровня натрия и калия в крови.

Пациентам в состоянии острого метаболического криза, при отсутствии быстрой положительной реакции на интенсивную терапию, сохраняющемся

кетонацидозе и гипераммониемии, для более эффективного выведения токсичных метаболитов проводят перитонеальный диализ или гемодиализ.

*В процессе комплексного лечения осуществляют контроль показателей* клинического анализа крови, уровня гемоглобина, общего белка, альбумина, глюкозы, сывороточного железа, лейцина, глицина, изовалерилкарнитина и свободного карнитина. Контролируют параметры кислотно-основного состояния крови. Проводят определение содержания 3-гидроксиизовалериановой кислоты и изовалерилглицина в моче. Кратность проведения анализов зависит от состояния ребенка, но в период инфекционных заболеваний, метаболического криза определение аминокислот и карнитинов осуществляют не реже 1 раза в 7-10 дней, КЩС – ежедневно до стабилизации показателей.

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

Уровни аминокислот в крови на фоне лечения должны быть приближены к референсным возрастным значениям. Показатель глицина может быть умеренно повышенным.

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

## **ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ**

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

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

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

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

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

## **ПРОФИЛАКТИКА**

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

Неонатальный скрининг в Российской Федерации не проводится.

## **ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ**

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

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Бушуева Т.В., Маслова О.И., Кузенкова Л.М., Журкова Н.В., Звонкова Н.Г., Тимофеева А.Г., Конь И.Я., Коновалова Л.С., Георгиева О.В., Новиков П.В. Диетотерапия при наследственных болезнях аминокислотного обмена Методическое письмо. Москва. 2013. 97 с.
2. МР 2.3.1.2432-08 "Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации" (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.).
3. Mathilde Nizon, Chris Ottolenghi<sup>1</sup>, Vassili Valayannopoulos, Jean-Baptiste Arnoux, Valérie Barbier, Florence Habarou, Isabelle Desguerre, Nathalie Boddaert, Jean-Paul Bonnefont, Cécile Acquaviva, Jean-François Benoist, Daniel Rabier, Guy Touati<sup>1</sup> and Pascale de Lonlay. Long-term neurological outcome of a cohort of 80 patients with classical organic acidurias. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013, 8:148. <http://www.ajrd.com/content/8/1/148>
4. Grünert SC, Wendel U, Lindner M, Leichsenring M, Schwab KO, Vockley J, Lehnert W, Ensenauer R: Clinical and neurocognitive outcome in symptomatic isovaleric acidemia. *Orphanet J Rare Dis* 2012, 7:9.
5. Dionisi-Vici C, Deodato F, Röschinger W, Rhead W, Wilcken B: "Classical" organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inher Metab Dis* 2006, 29:383–389.
6. Koekemoer G, Dercksen M, Allison J, Santana L, Reinecke CJ: Concurrent class analysis identifies discriminatory variables from metabolomics data on isovaleric acidemia. *Metabolomics* 2011, 8:17–28.
7. Vaidyanathan K, Narayanan MP, Vasudevan DM. Organic acidurias: an updated review. *Indian J Clin Biochem.* 2011 Oct;26(4):319-25.



8. Minkler PE, Hoppel CL. Quantification of carnitine and specific acylcarnitines by high-performance liquid chromatography: application to normal human urine and urine from patients with methylmalonic aciduria, isovaleric acidemia or medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Chromatogr.* 1993 Apr 2;613(2):203-21.
9. Narayanan MP, Kannan V, Vinayan KP, Vasudevan DM. Diagnosis of major organic acidurias in children: two years experience at a tertiary care centre. *Indian J Clin Biochem.* 2011 Oct;26(4):347-53.
10. Barends M, Pitt J, Morrissy S, Tzanakos N, Boneh A; Newborn Screening Laboratory Staff. Biochemical and molecular characteristics of patients with organic acidaemias and urea cycle disorders identified through newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2014 Sep-Oct; 113(1-2):46-52.
11. Han LS, Ye J, Qiu WJ, Gao XL, Wang Y, Gu XF. Selective screening for inborn errors of metabolism on clinical patients using tandem mass spectrometry in China: a four-year report. *J Inherit Metab Dis.* 2007 Aug;30(4):507-14.
12. Cho JM, Lee BH, Kim GH, Kim YM, Choi JH, Yoo HW. Chronic intermittent form of isovaleric aciduria in a 2-year-old boy. *Korean J Pediatr.* 2013 Aug;56(8):351-4.
13. Zeltner NA, Huemer M, Baumgartner MR, Landolt MA. Quality of life, psychological adjustment, and adaptive functioning of patients with intoxication-type inborn errors of metabolism - a systematic review. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Oct 25;9:159.
14. Singh RH, Rohr F, Splett PL. Bridging evidence and consensus methodology for inherited metabolic disorders: creating nutrition guidelines. *J Eval Clin Pract.* 2013 Aug;19(4):584-90.