

**«Болезнь с запахом
кленового сиропа мочи»
или лейциноз
Что делать?**

Памятка для родителей



Что такое «болезнь с запахом кленового сиропа мочи» или лейциноз?

- ◆ **«Болезнь с запахом кленового сиропа мочи» или лейциноз** – это редкое наследственное заболевание, при котором нарушаются процессы, связанные с расщеплением белка.
- ◆ Белки - важная составляющая часть питания. Они необходимы для роста и восстановления клеток нашего организма.
- ◆ Чтобы организм мог использовать белок из пищи, он должен расщепиться на более мелкие части – аминокислоты.
- ◆ Далее, благодаря специальным ферментам, эти аминокислоты расходуются на выполнение определенных функций.
- ◆ У пациентом с «болезнью с запахом кленового сиропа мочи» не работает фермент дегидрогеназа альфа-кетокислот с разветвленной цепью (BCKD), из-за чего организм не может расщепить аминокислоты лейцин, изолейцин и валин, в связи с чем они и их производные (органические кислоты) накапливаются в организме, оказывая на него токсическое воздействие.
- ◆ Высокий уровень определенных органических кислот может вызвать необычный сладкий запах мочи и пота, отсюда и название данного заболевания – «болезнь с запахом кленового сиропа мочи».
- ◆ Нарушение работы фермента может быть связано с изменениями в одном из генов, BCKDHA, BCKDHB, DBT или DLD.

«Болезнь с запахом кленового сиропа мочи»

Как наследуется?

- ◆ «Болезнь с запахом кленового сиропа мочи» наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Это значит, что болезнь проявляется только в том случае, если оба родителя являются носителями болезни и, хотя сами они не болеют, передают ребенку два пораженных гена.
- ◆ Большинство семей, где есть ребенок с этим заболеванием, не сталкивались раньше с подобной проблемой. Риск повторного рождения больного ребенка в семье, где уже есть больные дети, составляет 25% на каждую беременность.
- ◆ Братья и сестры больного ребенка, могут быть больными, даже если у них на момент диагностики членов семьи не было симптомов. В данном случае необходимо провести диагностику, чтобы как можно раньше начать терапию и избежать осложнений. Также они могут быть носителями, как их родители.
- ◆ Что касается других членов семьи, то им важно сообщить, что они могут быть носителями. Это значит, что и у них есть риск рождения ребенка с данным заболеванием.

«Болезнь с запахом кленового сиропа мочи»

Как наследуется?

- Все семьи с этим заболеванием должны обязательно пройти медико-генетическое консультирование и получить полную информацию от врача-генетика о риске повторного проявления данного заболевания в семье, обсудить со специалистом все вопросы, связанные с наследованием заболевания.
- В России медико-генетические консультации работают в каждом регионе.
- С целью проведения пренатальной и преимплантационной диагностики супружеской паре предварительно необходимо пройти обследование на носительство мутаций в одном из генов, которые отвечают за данное заболевание ВСКDНА, ВСКDНВ, DBT или DLD, обратившись в специализированные диагностические лаборатории и медицинские центры.
- Пренатальная диагностика проводится молекулярно-генетическими методами, путем исследования ДНК, выделенной из биоптата ворсин хориона и/или клеток амниотической жидкости и/или плодной крови.

Как врач устанавливает диагноз?

- ◆ На основании клинических симптомов врач может заподозрить диагноз «болезнь с запахом кленового сиропа мочи» и отправить пациента на лабораторное обследование.
- ◆ Методом тандемной масс-спектрометрии в крови определяют уровень таких соединений как карнитин, ацилкарнитины и аминокислоты, с помощью метода газовой хроматографии масс-спектрометрией – уровень органических кислот мочи.
- ◆ При «болезни с запахом кленового сиропа мочи» наблюдается повышение в крови концентрации лейцина, изолейцина и валина.
- ◆ В моче выявляют повышение концентрации 2-оксо-изокапроновой, 2-гидрокси-изокапроновой, 2-оксо-3-метилвалериановой, 2-оксо-изовалериановой, 2-гидрокси-изовалериановой и 2-гидрокси-3-метилвалериановой кислот.
- ◆ Пациентам с выявленными биохимическими изменениями, характерными для «болезни с запахом кленового сиропа мочи», для подтверждения диагноза проводят молекулярно-генетическое исследование с целью выявления мутации в генах BCKDHA, BCKDHB, DBT или DLD. Обычно для этого применяют исследование с помощью таргетных генетических панелей.

Как врач устанавливает диагноз?

Как проявляется «болезнь с запахом кленового сиропа мочи»?

- Основными симптомами заболевания у детей грудного возраста являются резкое ухудшение общего состояния через несколько дней (чаще от 7-14 дней) после начала кормления грудным молоком или молочной смесью, вялость или повышенная возбудимость, рвота, отказ от пищи.
- Возможны также судороги, нарушения сознания, кома, синюшная окраска кожи (цианоз), нарушение дыхания (апноэ).
- У детей старше одного года наблюдается задержка психомоторного развития, умственная отсталость, эритематозные высыпания на коже, частые инфекционные заболевания, судорожный синдром.

«Болезнь с запахом кленового сиропа мочи» - лечение

- ◆ **Основной принцип терапии** «болезни с запахом кленового сиропа мочи» – снизить поступление в организм аминокислот лейцина, изолейцина, валина для предотвращения повреждающего воздействия данных веществ на организм.
- ◆ Для этого в питании ограничивается натуральный белок, исключаются продукты с высоким содержанием белка: такие как мясо, рыба, яйца, молочные продукты, бобовые и др.
- ◆ Компенсация дефицита белка происходит за счет использования специализированных смесей на основе аминокислот без лейцина, изолейцина, валина, соответствующих возрастным потребностям ребенка в основных пищевых веществах и энергии.
- ◆ При отсутствии соответствующей терапии состояние пациента может резко ухудшиться, привести к развитию метаболического криза, необратимым последствиям вплоть до летального исхода.
- ◆ Необходим мультидисциплинарный подход к наблюдению и лечению пациентов с «болезнью с запахом кленового сиропа мочи» специалистами разных профилей с целью обеспечения комплексной терапии и своевременной её коррекции при необходимости.
- ◆ Для пациентов с болезнью с запахом кленового сиропа мочи» необходимы регулярные обследования по плану, составленному лечащим врачом.

«Болезнь с запахом кленового сиропа мочи» - метаболический криз

- ◆ При отсутствии соответствующей терапии состояние пациента может резко ухудшиться и привести к развитию метаболического криза с необратимыми последствиям вплоть до летального исхода.
- ◆ **Метаболический криз** может быть спровоцирован неблагоприятными факторами, такими как нарушение диеты, пренебрежение назначениями врача, вирусными и бактериальными инфекциями, стрессовыми ситуациями, травмами и хирургическими вмешательствами, эмоциональными и физическими нагрузками или возникнуть на фоне полного благополучия.
- ◆ **Предвестниками криза** является снижение эмоционального тонуса, вялость, сонливость, отказ от еды, может быть рвота, возможен подъем температуры, особенно при дебюте инфекционного заболевания.
- ◆ При первых симптомах метаболического криза необходимо срочно госпитализировать пациента, до приезда врача скорой помощи незамедлительно начать терапию на дому. У пациента при себе всегда должна находиться памятка с указанием неотложных мероприятий в период начинающегося метаболического криза.
- ◆ Не принимайте какие-либо лекарства или добавки, не посоветовавшись с вашим врачом. Крайне важно соблюдать все рекомендации врачей, чтобы максимально избежать развития метаболических кризов.

Как лечат пациентов в период метаболического криза?

- Следует временно прекратить потребление белка (на 24–48 часов). Полностью отменить белок невозможно, так как организм нуждается в поступлении белка и, если его будет поступать недостаточно активируются процессы катаболизма.
- Дома при первых признаках заболевания, особенно когда у ребенка снижен аппетит (например, при простуде, гриппоподобных симптомах, вирусных инфекциях, любых заболеваниях, сопряженных с температурой $>37^{\circ}\text{C}$, тонзиллите, гастроэнтерите) следует начать терапию по предотвращению развития криза.
- Если родители не уверены в появлении у ребенка первых признаков приближающегося заболевания (бледность, сонливость, раздражительность, потеря аппетита, лихорадка, головная боль, ломота и общая боль, кашель, боль в горле или ушах), то в качестве меры предосторожности ребенку следует дать выпить раствор один раз.
- Самыми ранними признаками обычно являются незначительные изменения в поведении, которые обычно легко замечают родители. Если ребенок относительно здоров и у него нет рвоты, а только слабость и небольшая сонливость можно поить его через рот раствором полимера глюкозы частыми небольшими порциями.

Как лечат пациентов в период метаболического криза?

- Точный рецепт/концентрация полимера глюкозы, рекомендованная для каждого ребенка, отличается, нужно узнать у лечащего врача что именно подходит вашему ребенку.
- Некоторым детям не нравится вкус полимера глюкозы, и они предпочитают напитки, которые продаются в супермаркетах, но концентрации углеводов в таких напитках ниже.
- Покупаемые напитки нужно применять с осторожностью. Низкокалорийные напитки и напитки без добавления сахара содержат очень мало или вовсе не содержат углеводов, поэтому их не следует использовать.
- Если у ребенка постоянная рвота и ему не становится лучше, родителям следует незамедлительно обратиться в больницу для обследования.
- Врачам скорой помощи необходимо передать выписку с заключением и рекомендациями врача по терапии в период метаболического криза.
- Родителям нужно взять с собой в больницу всю информацию об использованных растворах и желательно сами растворы.

Как пациенты получают лечение в Российской Федерации?

- «Болезнь с запахом кленового сиропа мочи» относится к числу редких наследственных болезней обмена веществ и входит в перечень редких (орфанных) заболеваний, лечение которых проводится за счет средств регионального бюджета.
- После установление диагноза необходимо включение пациента в региональный сегмент регистра по жизнеугрожающим редким (орфанным) заболеваниям, с целью дальнейшего обеспечения необходимым лечебным питанием и лекарственными препаратами.
- В разных регионах за ведение регистра отвечают разные специалисты, но чаще всего это врачи-генетики, поэтому после установления диагноза обязательно нужно обратиться к региональному врачу генетику.

Роль семьи пациента

- ◆ Не забывайте, что **от семьи также зависит успех лечения!**
- ◆ Нужно соблюдать рекомендации, ни при каких условиях не допускать «срывов» в диетотерапии, следует уделять внимание реабилитации и плановым обследованиям.
- ◆ Все члены семьи должны знать, что ребенок нуждается в особом питании, близкие родственники должны освоить навыки расчета диеты.
- ◆ Родители пациента с «болезнью с запахом кленового сиропа мочи», 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.
- ◆ Прогноз зависит от формы заболевания и терапии. При своевременном начале лечения прогноз, как правило, благоприятный. Диету больному необходимо соблюдать в течении всей жизни.

Пример экстренной памятки

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

Признаки декомпенсации:

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

Показания к госпитализации:

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

Пример экстренной памятки

При подозрении на метаболический криз:

1. Суточная калорийность рациона увеличивается на 25-50%.
2. Увеличение белка на 120% от обычной нормы за счет использования специализированных смесей на основе аминокислот, не содержащих лейцин.
3. Ограничить поступление лейцина на 50% или убрать полностью в зависимости от степени проявления симптомов на 24-48 ч.
4. Обеспечить частые кормления небольшими порциями в течение 24 ч.
5. При нахождении пациента дома, увеличить потребление углеводов для восполнения калорийности за счет раствора #декстрозы или мальтодекстрина (при их отсутствии – сладкий компот, кисель)

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.

Пример экстренной памятки

Соответствие между возрастом ребенка и дозой #декстрозы для энтерального применения при подозрении на метаболический криз.

Возраст (лет)	% мальтодекстрина	ккал/100мл	Объем (мл) в день через рот
До 0,5	10	40	Минимально 150 мл/кг
0,5-1	12	48	120 мл/кг
1-2	15	60	100 мл/кг
2-6	20	80	1200-1500 мл в сутки
6-10	20	80	1500-2000 мл в сутки
Старше 10	25	100	2000-2500 мл в сутки

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

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

Пример экстренной памятки

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, СРБ, калий, натрий, кальций, хлор)
- спектр аминокислот и ацилкарнитинов

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 200 ммоль/л у детей младше 5 лет, и 300 ммоль/л у детей старше 5 лет, ведение продуктов, содержащих натуральный белок из расчета $\frac{1}{4}$ необходимого суточного объема в первый день, $\frac{1}{2}$ - на 2-3-й день, $\frac{3}{4}$ - на 3-4-й день, далее в полном объеме