

© Коллектив авторов, 2015

А.М. Никонов, А.Н. Давыдова, Т.М. Маряшина

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ЛЕЧЕБНОГО ПИТАНИЯ АМИНОКИСЛОТНЫМИ СМЕСЯМИ МДМИЛ ФКУ НА НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОЕ И ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ БОЛЬНЫХ ФЕНИЛКЕТОНУРИЕЙ АЛТАЙСКОГО КРАЯ

КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края», Алтайская межрегиональная медико-генетическая консультация, г. Барнаул, РФ

A.M. Nikonov, A.N. Davydova, T.M. Maryashina

INFLUENCE OF SPECIALIZED CLINICAL NUTRITION WITH AMINO ACID MIXTURES MDMIL PKU ON NEURO-PSYCHOLOGICAL AND PHYSICAL DEVELOPMENT OF PATIENTS WITH PHENYLKETONURIA IN ALTAI TERRITORY

Diagnostic Center of the Altai Territory, Altai Interregional medical and genetic counseling, Barnaul, Russia

Фенилкетонурия (ФКУ) — наследственное нарушение обмена аминокислоты фенилаланина (ФА), без лечения приводящее к тяжелому поражению ЦНС. На сегодняшний день единственным методом лечения ФКУ является диетотерапия с применением специальных аминокислотных смесей. Цель исследования: изучить влияние аминокислотных смесей без ФА серии МДмил ФКУ производства компании HERO Испания на уровень ФА в крови, а также физическое и умственное развитие пациентов, больных ФКУ. В исследование включены 154 пациента с ФКУ в возрасте от 1 мес до 44 лет, находившихся на учете в медико-генетической консультации (МГК). У 102 пациентов ФКУ выявлена в результате неонатального скрининга, 90 из них получают специализированное лечение с 1-го месяца жизни, родители 12 пациентов от лечения отказались. 52 пациента родились до начала массового обследования на ФКУ, заболевание у них выявлено в возрасте от 1,5 до 3 лет, с этого времени они получают специализированное лечение. Уровень ФА в крови 142 пациентов, получающих специализированное лечение, сравнивали (статистический метод t-критерий Стьюдента) с концентрацией его в крови у 12 пациентов без этой терапии. Нервно-психическое и физическое развитие оценивали в 4 группах пациентов с ФКУ в зависимости от времени выявления у них заболевания и строгости соблюдения диетотерапии. Оценка физического развития проводили по региональным таблицам. Для оценки нервно-психического развития в зависимости от возраста использовали соответствующие методы. Разница между средними величинами уровня ФА в крови у пациентов, получавших и не получавших специализированные лечебные продукты МДмил ФКУ, оказалась статистически достоверной ($p < 0,01$). Оценка нервно-психического и физического развития показала, что нарушение специализированного диетического лечения приводит к значительным отклонениям нервно-психического развития, особенно в тех случаях, когда лечение совсем не проводится. Использование аминокислотных смесей МДмил ФКУ позволяет поддерживать в крови пациентов с ФКУ требуемый уровень ФА, что способствует их нормальному развитию.

Контактная информация:

Никонов Александр Михайлович — к.м.н., зав. медико-генетической консультации КГБУЗ «ДЦАК»
Адрес: Россия, 656038, г. Барнаул, пр. Комсомольский, 75а
Тел.: (3852) 54-29-16, E-mail: nikonovam@list.ru
Статья поступила 30.10.15, принята к печати 16.11.15.

Contact Information:

Nikonov Alexander Mikhailovich — Ph.D., Head of Medical and genetic counseling, Diagnostic Center of the Altai Territory
Address: Russia, 656038, Barnaul, Komsomolskiy pr., 75a
Tel.: (3852) 54-29-16, E-mail: nikonovam@list.ru
Received on Oct. 30, 2015, submitted for publication on Nov. 16, 2015.

Ключевые слова: фенилкетонурия, фенилаланин, нервно-психическое и физические развитие, диетотерапия, специализированные аминокислотные смеси.

Phenylketonuria (PKU) is an inherited disorder of amino acid phenylalanine (PA) metabolism that without proper treatment leads to severe damage of CNS. Today the only treatment for PKU is a diet therapy with special amino acid mixtures. Objective of this research – to study the effect of amino acid mixtures without PA, produced by HERO, Spain, on PA level in blood and physical and mental development of patients with PKU. The study included 154 patients with PKU aged from 1 month to 44 years, registered in medical and genetic counseling (MGC). In 102 patients PKU was identified during neonatal screening, 90 of them receive specialized treatment from the 1st month of life, parents of 12 patients abandoned treatment. 52 patients were born before the beginning of mass PKU screening, disease was diagnosed at the age of 1,5 to 3 years, after that they receive specialized treatment. PA level in blood of 142 patients receiving specialized treatment was compared (statistical method Student's t-test) with its concentration in blood of 12 patients without treatment. Neuro-psychological and physical development was evaluated in 4 groups of patients with PKU depending on time since diagnosis and dietary compliance. Physical development was estimated by the regional tables. Appropriate methods were used for assessment of neuro-psychological development in different age groups. The difference between average PA level in blood of patients receiving and not receiving specialized medical products MDmil PKU, is statistically significant ($p < 0,01$). Evaluation of mental and physical development showed that violation of specialized dietary treatment leads to significant deviations of mental development, particularly in cases without any treatment. Using of amino acid mixtures MDmil PKU helps patients with PKU to keep the required level of the PA in blood, that contributes normal development.

Keywords: phenylketonuria, phenylalanine, neuro-psychological and physical development, nutritional therapy, specialized amino acid mixtures.

Фенилкетонурия (ФКУ) — наследственное заболевание группы ферментопатий, связанное с нарушением метаболизма аминокислот, главным образом фенилаланина (ФА). Заболевание сопровождается накоплением ФА и его токсических продуктов, что приводит к тяжелому поражению ЦНС, проявляющемуся, в частности, в виде нарушения умственного развития.

С целью раннего выявления этого врожденного дефекта обмена веществ в Российской Федерации с 90-х годов прошлого столетия осуществляют неонатальный скрининг на ФКУ как самый эффективный метод профилактики осложнений при этом заболевании [1, 2].

При классической ФКУ патогенетически обоснованным и единственно эффективным методом лечения является диетотерапия, состоящая в ограничении потребления ФА с пищей [3, 4]. Биохимические нарушения, происходящие в организме больного ФКУ в отсутствие лечения, приводят к различным последствиям, в первую очередь к поражению ЦНС, нарушению психического и физического развития. Раннее выявление ФКУ у новорожденных, своевременное начало диетического лечения и правильный выбор специализированных продуктов для ведения таких больных с первых дней жизни имеют решающее значение для предупреждения задержки умственного развития детей, адекватного формирования их психосоматического, интеллектуального и социального статуса.

Цель исследования: проанализировать влияние аминокислотных смесей без ФА серии МДмил ФКУ производства компании HERO Испания на уровень ФА в крови, а также физическое и умственное развитие пациентов, больных ФКУ.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 154 пациента с ФКУ в возрасте от 1 мес до 44 лет, находившихся на учете в медико-генетической консультации (МГК). У 102 пациентов ФКУ выявлена в результате неонатального скрининга, 90 из них получали специализированное лечение с 1-го месяца жизни, родители 12 пациентов от лечения отказались. 52 пациента, включенных в исследование, родились до начала массового обследования на ФКУ. Заболевание у них выявлено в возрасте от 1,5 до 3 лет, с этого времени они получают специализированное диетическое лечение.

При выборе аминокислотных смесей в качестве лечебного продукта мы основывались на результатах специальных исследований [5, 6]. Так, для больных первого года жизни мы выбрали аминокислотную смесь МДмил ФКУ-0 с белковым эквивалентом 13 г белка в 100 г сухого вещества. Детям с 1 года до 7 лет назначали аминокислотную смесь МДмил ФКУ-2 с белковым эквивалентом 40 г/100 г сухого вещества, а пациентам с 7 лет – МДмил ФКУ-3 и МДмил ФКУ-Премиум с белковым эквивалентом 69,1 г/100 г сухого вещества.

В связи с тем, что у МДмил ФКУ существуют препараты с различным эквивалентом белка, адаптированные к разным возрастным периодам, перевод ребенка на продукт с более высоким содержанием эквивалента белка проходит без затруднений. Дозу назначаемой лечебной смеси рассчитывают индивидуально в зависимости от возраста и массы тела пациента. Все вышеперечисленные аминокислотные смеси являются продуктами лечебного питания, сбалансированными по основным пищевым веществам, содер-

жат витамины, микроэлементы, учитывают возрастные особенности организма и имеют хорошие органолептические свойства.

Неонатальный скрининг на ФКУ в Алтайском крае осуществляется с 1993 г. За этот период были обследованы 625 668 новорожденных, выявлены 102 ребенка с ФКУ. Частота ФКУ по Алтайскому краю составила 1:6134.

Из 102 выявленных детей с ФКУ 37 получали МДмил ФКУ-0, 55 – МДмил ФКУ-2, 43 – МДмил ФКУ-3 и 13 – МДмил ФКУ-Премиум. За это время 12 больных не получали диетотерапию по разным причинам.

Уровень ФА в крови 142 пациентов, получающих специализированное лечение, сравнивали с концентрацией его в крови у 12 пациентов без этой терапии. Количественное определение ФА в крови пациентов проводили на аппарате Victor-2 (PRYBORI OY) наборами Иммуноскрин ФА-флуор.

Использовали статистический метод оценки достоверности различий (t-критерий Стьюдента).

С целью оценки нервно-психического и физического развития были сформированы 4 группы пациентов с ФКУ в зависимости от времени выявления у них заболевания и строгости соблюдения диетотерапии.

1-я группа (n=52) – пациенты, заболевание у которых было выявлено клинически до появления в крае массового скрининга новорожденных. Возраст начала диетотерапии составлял 1 год и позже, когда уже были признаки задержки нервно-психического развития или умственная отсталость и/или судорожный синдром. Имело место частое нарушение диетотерапии.

2-я группа (n=12) – пациенты, не получающие специализированное лечение. В нее включены больные, выявленные по массовому скринингу новорожденных, но по разным причинам не получавших диетотерапию. Так, родители двух детей сразу отказались от лечения. Остальным 10 детям родители начали проводить диетотерапию, однако спустя 6–18 месяцев ее прекратили в связи с различными обстоятельствами, в основном социально-личностного характера.

3-я группа (n=8) включала пациентов, выявленных по массовому скринингу новорожденных до 1-го месяца жизни, с ранним началом диетотерапии. В процессе лечения этой группы пациентов отмечались частые длительные нарушения диетотерапии.

4-я группа (n=82) включала пациентов, выявленных по массовому скринингу новорожденных, преимущественно в 1-й месяц жизни, получающих специализированные продукты без ФА серии МДмил ФКУ, строго соблюдающих диетотерапию, с постоянно нормальным уровнем ФА в крови по данным динамического мониторинга.

В каждой группе проводили оценку физического (оценивали только вес, показатель роста не учитывали по причине отсутствия данных), умственного (нервно-психического) развития и наличие судорож-



*Лучшее
- для будущего*

Полный спектр
специализированного
лечебного питания для
больных фенилкетонурией



HERO

Производитель: HERO ESPANA, S.A., Испания

Официальный дистрибьютор:

ООО «КОСМОФАРМ»

Россия, 107076, г. Москва,

ул. Стромынка, д. 19, корп. 2.

Тел.: (495) 644-00-31

Горячая линия: 8-800-100-53-24

Email: mdmil-pku@cosmopharm.ru

Уровень ФА в крови пациентов, принимавших и не принимавших аминокислотные смеси МДмил ФКУ

Аминокислотные смеси	Кол-во больных	Средний уровень ФА в крови, мг% ($\bar{x} \pm s_x$)	Достоверность разницы уровня ФА в крови по сравнению с больными, не получавшими смеси
МДмил ФКУ-0	37	4,20±3,77	<0,01
МДмил ФКУ-2	55	6,55±4,50	<0,01
МДмил ФКУ-3	43	9,80±4,10	<0,01
МДмил ФКУ-Премиум	13	9,80±4,10	<0,01
Больные, не получавшие лечение аминокислотными смесями	12	20,03±4,09	

ного синдрома. Для оценки физического развития по весовому показателю применяли региональные центильные таблицы. Оценку умственного (нервно-психического) развития проводили следующими методами: для новорожденных и детей до 1 года [7], для детей от 1 года до 5 лет [8], для детей с 5 лет и старше [9]. Оценку состояния пациентов 1-й группы производили исключительно ретроспективно – путем анализа их медицинских карт и данных осмотров профильных специалистов (невролог, психиатр).

Результаты и их обсуждение

В табл. 1 представлены данные анализа уровня ФА в крови больных ФКУ, выявленных в рамках неонатального скрининга и получавших лечение, в сравнении с этим показателем у больных, не получавших лечение.

Как видно из табл. 1, разница между средними величинами уровня ФА в крови у пациентов с ФКУ, получавших специализированные лечебные продукты МДмил ФКУ и не получавших, оказалась высоко достоверной ($p < 0,01$).

При оценке нервно-психического и физического развития было выявлено следующее (табл. 2).

В 1-й группе после назначения аминокислотных смесей без ФА была отмечена положительная динамика в отношении некоторых неврологических симптомов: ускорение темпов психомоторного развития, уменьшение частоты и интенсивности судорожных приступов, уменьшение гиперактивности. Однако сформировав-

шийся ранее когнитивный дефект полностью преодолеть не удалось. Так, 61,5% пациентов имели легкую степень когнитивных расстройств (дебильность), 23,1% – среднюю (имбецильность). Нормальное интеллектуальное развитие имели 15,4% пациентов. Избыточный вес был у одного (1,9%) пациента, у остальных вес соответствовал возрасту.

Во 2-й группе на момент обследования только у одного пациента нервно-психическое развитие оценено как соответствующее возрасту. У остальных отмечена когнитивная недостаточность разной степени выраженности. Больше половины (7 из 12 пациентов) имели избыточный вес (58,3%). У 8 из 12 больных были судороги (66,7%).

В 3-й группе у одного пациента был легкий интеллектуальный дефект, большая часть детей имела нормальный вес, судорожный синдром отсутствовал.

В 4-й группе все пациенты развивались соответственно возрасту.

По оценкам родителей, препараты МДмил ФКУ обладают хорошими органолептическими качествами, не вызывают расстройства желудочно-кишечного тракта, охотно принимаются детьми.

Нами не было зафиксировано ни одного случая непереносимости (срыгивание, рвота, диарея) или аллергических реакций при приеме аминокислотных смесей МДмил ФКУ. В то же

Таблица 2

Нервно-психическое и физическое развитие наблюдаемых пациентов с ФКУ

Группы пациентов	Кол-во пациентов	Возраст начала диетотерапии	Умственное (нервно-психическое) развитие			Физическое развитие (вес)		Судорожный синдром	
			нормальное	олигофрения в стадии		нормальный	избыточный	наличие	отсутствие
				дебильность	имбецильность				
1-я	52	С 1 года и позже	8/15,4%	32/61,5%	12/23,1%	51/98,1%	1/1,9%	2/3,9%	50/96,1%
2-я	12	С 1 мес	1/8,3%	9/75%	2/16,7%	5/41,7%	7/58,3%	4/23,5%	8/76,5%
3-я	8	С 1 мес	7/87,5%	1/12,5%	0	5/62,5%	3/37,5%	0	8/100%
4-я	82	С 1 мес	82/100%	0	0	82/100%	0	0	82/100%

время среди больных, не получавших аминокислотные смеси, у 4 был диагностирован атопический дерматит.

Выводы

1. Лечение специализированными диетическими продуктами для детей с ФКУ, начатое на первом месяце жизни с соблюдением режима диетотерапии (4-я группа), приводит к стойкому поддержанию уровня ФА в пределах нормальных колебаний, что в 100% случаев гарантирует в дальнейшем нормальное физическое и нервно-психическое развитие детей.

2. Назначение специализированного лечебного питания на основе аминокислотных смесей

без ФА дает положительный эффект на любом этапе выявления ФКУ.

3. Нарушение диетотерапии неблагоприятно сказывается на умственном развитии пациентов с ФКУ и является фактором риска избыточного веса.

4. Аминокислотные смеси МДмил ФКУ являются продуктами лечебного питания с предпочтительными для пациентов вкусовыми качествами.

5. За время применения ни у одного пациента не было отмечено диспепсических и аллергических реакций, что помогает сохранять оптимальный уровень ФА в крови и обеспечивает хороший клинический эффект.

Литература

1. Матулович С.А. Массовый скрининг новорожденных на наследственные болезни обмена как часть системы медико-генетической помощи населению: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2009.

2. Мурзабаева С.Ш. Оптимизация медико-генетической службы Республики Башкортостан: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2010.

3. Acosta PB, Yannicelli S. The Ross metabolic formula system. Nutrition Support Protocols. 4th Ed. Columbus, Ohio: Ross Products Division. Division of Abbott Laboratories, 2001: 496 p.

4. PKU: Closing the Gaps in Care. An ESPKU benchmark report on the management of phenylketonuria within EU healthcare economies. EU, 2011: P. 30. http://www.espk.org/images/stories/Benchmark_report_2011/PKU_report_FINAL_v2_nomarks.pdf

5. Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Бушуева Т.В., Тимофеева А.Г.,

Конь И.Я., Круглик В.И., Волкова И.Н. Диетотерапия при классической фенилкетонурии: критерии выбора специализированных продуктов без фенилаланина. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (5): 40–48.

6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению фенилкетонурии. М.: 6/и, 2013: 43 с.

7. Журба Л.Т., Мастюкова Е.М. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. М.: Медицина, 1981: 115–158.

8. Диагностика и профилактика ранних отклонений в состоянии здоровья детей: справочное пособие для педиатров. В.А. Доскин, М.Н. Рахманова, ред. М.: ЦИУ, 1993: 28–36.

9. Равен Дж.К., Равен Дж., Курт Дж.Х. Руководство к прогрессивным матрицам Равена и словарным шкалам. Раздел 1. Общая часть руководства. М.: Когито-Центр, 1997: 76 с.



РЕФЕРАТЫ

ДЕЛО В ГЛЮТЕНЕ ИЛИ В ЧЕМ-ТО ДРУГОМ?

Безглютеновая диета стала новым повальным увлечением американцев. Продажи безглютеновой продукции приносят производителям миллиарды долларов в год. Некоторые последователи данной диеты утверждают, что она положительно влияет на состояние их здоровья и улучшает самочувствие. Другие ошибочно полагают, что безглютеновая диета способствует снижению веса. Строго при-

держиваться безглютеновой диеты должны только больные целиакией. Для остальных же это вовсе не обязательно, хотя многие добровольно отказываются от глютеносодержащих продуктов.

Ivor D. Hill. *The Journal of Pediatrics*. 2015; 166 (4): 783–787.