

Т.Э. Боровик^{1, 2}, К.С. Ладодо¹, Т.В. Бушуева¹, А.Г. Тимофеева¹, И.Я. Конь³, **В.И. Круглик³**,
И.Н. Волкова³

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

³ НИИ питания РАМН, Москва, Российская Федерация

Диетотерапия при классической фенилкетонурии: критерии выбора специализированных продуктов без фенилаланина

Contacts:

Borovik Tatyana Eduardovna, Doctor of Medical Sciences, Head Professor of the Department of Healthy and Sick Child Nutrition at SCCH FSBI, RAMS

Address: 2 Lomonosovskiy prospect, Build. 1, Moscow 119991, Tel.: (499) 132-26-00, e-mail: borovik@nczd.ru

Article received: 16.10.2013, Accepted for publication: 28.10.2013

40

В статье обоснованы критерии выбора специализированных продуктов на основе L-аминокислот без фенилаланина, предназначенных для лечения больных фенилкетонурией всех возрастных групп.

Ключевые слова: фенилкетонурия, смеси аминокислот без фенилаланина, диетотерапия, больные фенилкетонурией различных возрастных групп.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (5): 40–48)

ВВЕДЕНИЕ

Фенилкетонурия (ФКУ) — наследственное заболевание, в основе которого лежит нарушение аминокислотного обмена, проявляющееся гиперфенилаланинемией. С целью раннего выявления указанной патологии неонатальный скрининг на ФКУ в Российской Федерации осуществляют с 80-х гг. прошлого столетия. В настоящее время охват обследованием новорожденных составляет около 99%. По данным неонатального скрининга за период 2008–2010 гг.,

частота ФКУ в различных регионах России колеблется от 1:4500 до 1:10 000 и в среднем составляет среди новорожденных 1:7697 (данные 2008 г.)–1:7027 (данные 2010 г.). Из всех случаев гиперфенилаланинемии, выявленных по неонатальному скринингу, около 98% приходится на классические формы ФКУ, при которых имеет место нарушение функционирования фермента фенилаланин-4-гидроксилазы, участвующего в процессе гидроксирования фенилаланина и его преобразования в тирозин.

T.E. Borovik^{1, 2}, K.S. Ladodo¹, T.V. Bushueva¹, A.G. Timofeeva¹, I.Ya. Kon³, **V.I. Kruglik³**, I.N. Volkova³

¹ Scientific Centre of Children Health, RAMS, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

³ Scientific Research Institute of Nutrition, RAMS, Moscow, Russian Federation

Dietotherapy of Classical Phenylketonuria: Criteria for Choosing Specialized Phenylalanine-Free Products

The article contains evidence-based modern criteria for choosing specialized phenylalanine-free foods with L-amino-acids, designed for phenylketonuria treatment in patients of all age groups.

Key words: phenylketonuria, phenylalanine-free amino-acids formulas, dietotherapy, patients with phenylketonuria of all age groups.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (5): 40–48)

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФЕНИЛКЕТОНУРИИ

С точки зрения патогенетических звеньев, лежащих в основе развития гиперфенилаланинемии, различают несколько форм данной патологии. Это классическая ФКУ, обусловленная рядом мутаций в гене фенилаланингидроксилазы, общим результатом которых является дефицит активности фермента [1], и формы ФКУ, ранее называемые атипичными, которые связаны с нарушением метаболизма тетрагидробиоптерина (BH_4) — кофермента, участвующего в процессе гидроксирования нескольких аминокислот, в т.ч. фенилаланина [2]. Схема метаболических процессов, определяющих механизм развития ФКУ и некоторых гиперфенилаланинемий при недостаточности BH_4 , представлена на рис.

При классической ФКУ дефект активности фенилаланин-4-гидроксилазы приводит к метаболическому блоку превращения фенилаланина в тирозин, в результате чего в организме больного накапливаются в больших количествах аномальные продукты обмена — фенилпируват, фениллактат и фенилацетат, содержание которых в норме незначительно. Эти метаболиты способны проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать нейротоксическое действие, в особенности на развивающуюся центральную нервную систему ребенка. Предполагается, что они способствуют нарушению процессов миелинизации нервных волокон [4].

При BH_4 -зависимых формах ФКУ метаболический блок распространяется не на сам процесс гидроксирования фенилаланина, а на одну из стадий биосинтеза и регенерации активной формы тетрагидробиоптерина [5].

При классической ФКУ патогенетически обоснованным и единственно эффективным методом лечения является диетотерапия, состоящая в ограничении потребления фенилаланина с пищей [3, 6]. В случае же атипичных форм необходимо пероральное лечение препаратами тетрагидробиоптерина или его синтетических аналогов [7]. При некоторых формах атипичной ФКУ одним из необходимых условий успешного лечения также является ограничение фенилаланина в пищевом рационе [8].

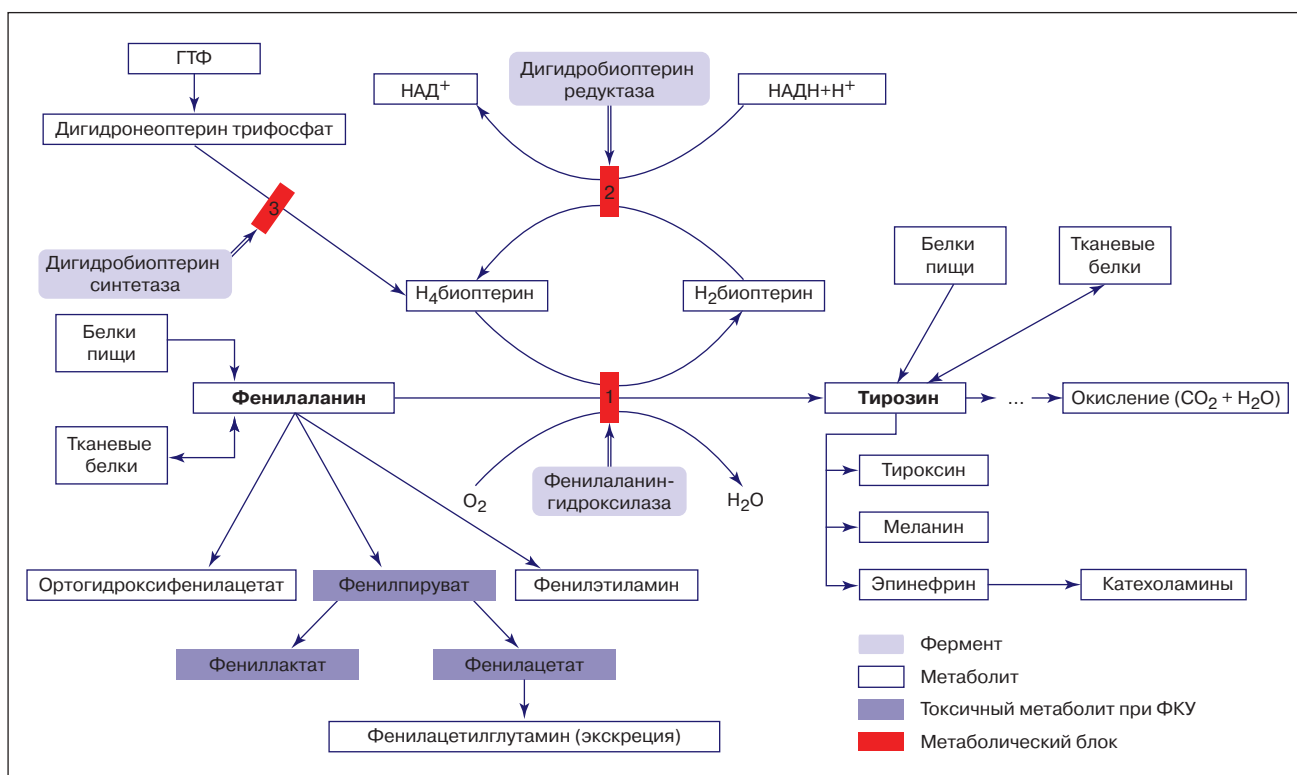
Биохимические нарушения, происходящие в организме больного ФКУ в отсутствие лечения, приводят к различным последствиям, в первую очередь к поражению центральной нервной системы, нарушению психического и физического развития.

ДИЕТОТЕРАПИЯ — ВЕДУЩИЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ФЕНИЛКЕТОНУРИИ

Единственным эффективным и безопасным методом лечения классической ФКУ является диетотерапия. 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.

В настоящее время в большинстве регионов Российской Федерации дети, страдающие ФКУ, обеспечиваются специализированными продуктами, не содержащи-

Рис. Схема метаболических процессов, определяющих механизм развития фенилкетонурии [3]



Примечание. Метаболические блоки: 1 — при недостаточности фенилаланингидроксилазы (классическая фенилкетонурия); 2, 3 — при различных формах недостаточности BH_4 (фенилаланингидроксилаза-независимые гиперфенилаланинемии). ФКУ — фенилкетонурия, ГТФ — гуанозинтрифосфат, НАД — никотинамидадениндинуклеотид.

ми фенилаланин, до 18 лет. Однако многолетний мировой и отечественный опыт показывает, что при классической ФКУ целесообразно придерживаться диеты в течение всей жизни (diet for life). Строгое ограничение фенилаланина в питании является обязательным для женщин с ФКУ в предконцептуальный период и во время беременности, чтобы предотвратить токсическое действие фенилаланина и его аномальных метаболитов на развивающийся плод.

В связи с широким охватом новорожденных неонатальным скринингом и улучшением ранней диагностики ФКУ возросла потребность в специализированных лечебных продуктах для пациентов с данной патологией всех возрастных категорий. Особенно актуальным стал вопрос индивидуального подхода в организации диетотерапии и выбора смеси на основе аминокислот без фенилаланина.

Накопленный в России большой опыт по организации лечебного питания больных ФКУ позволил разработать основные принципы диетотерапии, которые легли в основу создания отечественных специализированных продуктов, дающих возможность обеспечить потребности детей в основных пищевых ингредиентах и эссенциальных факторах питания [9–11]. В задачу настоящей статьи входит анализ современного состояния вопроса о требованиях к составу и ассортименту таких специализированных продуктов.

Основной принцип диетотерапии ФКУ — ограничение фенилаланина, поступающего с пищей. Из питания исключают продукты с высоким содержанием белка (соответственно, и фенилаланина): мясо, мясопродукты, рыбу, рыбопродукты, творог, яйцо, бобовые, орехи, шоколад и др. Допустимые в диете натуральные продукты, такие как женское молоко, детские молочные смеси (для детей в возрасте до 1 года), овощи и фрукты, а также отдельные продукты с низким содержанием белка вводят в рацион больного с учетом содержащегося в них фенилаланина. Неизбежно возникающие при этом алиментарные дефициты белка, большинства витаминов, макро- и микроэлементов, других пищевых веществ должны обязательно компенсироваться специализированными продуктами на основе смесей аминокислот без фенилаланина, а также специальными безбелковыми и низкобелковыми продуктами на основе крахмалов и/или мальтодекстрина, обеспечивающими соответствующую возрасту энергетическую ценность рациона [12, 13].

Назначение и последующее диетическое лечение осуществляется при контроле содержания фенилаланина в сыворотке крови и периодическом учете фактического питания. Процесс организации диетотерапии требует от врача и семьи пациента дисциплинированности, организованности, систематического контакта с врачом и выполнения назначений, настроя на положительный

результат лечения [14]. В связи с этим выбор специализированного продукта, приемлемого для больного, имеет большое значение для его здоровья и дальнейшего развития. Именно поэтому очень важно, чтобы врач и родители всегда имели возможность подбора наиболее подходящего для данного ребенка специализированного продукта.

При назначении диеты важен индивидуальный и дифференцированный подход к использованию специализированных и натуральных продуктов соответственно возрасту ребенка, его психосоматическому состоянию и нутритивному статусу. Специализированный продукт без фенилаланина должен максимально соответствовать возрастным потребностям пациента.

ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ДИЕТОТЕРАПИИ ПРИ ФЕНИЛКЕТОНУРИИ

Для детей первого года жизни, страдающих ФКУ, источником белка служат специализированная аминокислотная смесь без фенилаланина и женское молоко, а при его отсутствии — адаптированная молочная смесь. Женское молоко является источником ряда эссенциальных факторов, в т.ч. ростовых, регуляторных и защитных, необходимых для правильного развития организма ребенка, предотвращения инфекционных и аллергических заболеваний, поэтому целесообразно сохранение частичного вскармливания женским молоком при условии его сцеживания для более точного учета количества белка и фенилаланина. При отсутствии материнского молока возможно ограниченное введение в рацион больного адаптированных молочных смесей, при этом предпочтение отдают формулам с невысоким содержанием белка (1,2–1,4 г белка на 100 мл готового к употреблению продукта). Это означает, что в лечебной диете больных ФКУ детей второго полугодия жизни могут быть использованы начальные формулы, предназначенные для питания здоровых детей в возрасте от 0 до 6 мес. По показаниям, в качестве источника натурального белка могут быть также использованы специализированные детские смеси на основе гидролизованного молочного белка, безлактозные и др.

Потребность в основных нутриентах, за исключением фенилаланина, у больных ФКУ первого года жизни соответствует таковой здоровых детей (табл. 1), поэтому при назначении лечебного рациона руководствуются действующими рекомендациями «Нормы физиологической потребности в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (МР 2.3.1.2432-08) [15].

У здоровых детей первого года жизни потребность в белке составляет от 2,2 до 2,9 г/кг в сут в зависимости от возраста (в месяцах жизни). При определении суточной потребности в белке больного ФКУ ребенка важно

Таблица 1. Среднесуточные нормы потребностей в основных пищевых веществах и энергии для детей первого года жизни (на кг массы тела) [14]

Возраст, мес	Энергия, ккал	Белок, г	Жиры, г	Углеводы, г
0–3	115	2,2	6,5	13
4–6	115	2,6	6,0	13
7–12	110	2,9	5,5	13

учитывать нутритивный статус пациента, поэтому при избыточной массе тела расчет может осуществляться по минимальной (2,2 г/кг в сут), при недостаточной массе тела — по средней (2,5 г/кг в сут) или максимальной (2,9 г/кг в сут) потребности в белке. В зависимости от переносимости пищевого фенилаланина для детей первого года жизни, больных ФКУ, его допустимое и безопасное суточное потребление составляет от 90 до 35 мг/кг массы тела ребенка, снижаясь до 10 мг/кг массы тела в сут по мере роста ребенка (табл. 2).

КРИТЕРИИ ВЫБОРА СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ПРОДУКТОВ БЕЗ ФЕНИЛАЛАНИНА

Эволюция продуктов лечебного питания для больных ФКУ прошла длительный путь: от первых несовершенных смесей на основе гидролизатов различных источников белка, из которых путем ферментации и фильтрации частично извлекали фенилаланин, до высокотехнологичного процесса создания чистых кристаллических L-аминокислот, жировых и углеводных композиций, премиксов эссенциальных минорных пищевых компонентов, которые используют в производстве указанных продуктов в настоящее время.

Все современные специализированные продукты для диетотерапии больных ФКУ, производимые в России и за рубежом, в своей основе представлены смесью высокоочищенных кристаллических L-аминокислот, не содержащих фенилаланин, сумма которых пересчитывается в белковый эквивалент продукта (содержание белка в 100 г сухого продукта) и маркируется на этикетке. Обязательными компонентами всех продуктов, независимо от возрастной категории пациентов, которым они предназначены, являются минорные пищевые вещества: витамины, макро- и микроэлементы, биологически активные вещества. Наличие или отсутствие жиров и углеводов в специализированных смесях зависит от того, какой возрастной категории больных предназначается продукт.

По мере увеличения в диете больных ФКУ квоты низкобелковых продуктов, являющихся источниками углеводов, а также жиров, содержание этих макронутриентов в специализированном продукте постепенно снижается, а количество белка возрастает. Например, аминокислотная смесь, предназначенная для больных ФКУ старше 7 лет, становится основным источником белка, а также минеральных солей и витаминов, но не содержит жиров, а углеводы, представленные в минимальном количестве, предназначены только для оптимизации вкуса продукта. Это связано с тем, что потребности больных старше 7 лет в жирах и углеводах удовлетворяются за счет специализированных низкобелковых и безбелковых продуктов, а также растительных масел и натуральных низкобелковых продуктов.

Таким образом, с учетом темпов роста детей, скорости изменения их потребностей в пищевых веществах, а также на основании большого практического опыта специализированные смеси без фенилаланина стали дифференцировать по составу в зависимости от возраста пациентов: для детей первого года жизни, для больных раннего (от 1 года до 3 лет) и дошкольного (от 3 до 7 лет) возраста, для пациентов старше 7 лет (школьников, подростков и взрослых). Последняя категория продуктов может также использоваться у больных ФКУ женщин

Таблица 2. Допустимое количество фенилаланина в питании детей, больных фенилкетонурией [16]

Возраст	Количество фенилаланина, мг/кг массы тела в сут
0–2 мес	90–60
2–6 мес	55–45
6–12 мес	40–35
От 1 года до 3 лет	35–25
От 3 до 7 лет	25–20
Старше 7 лет	20–10

репродуктивного возраста в преконцептуальный период и в течение беременности.

В табл. 3 представлены общие данные о пищевой ценности специализированных продуктов на основе аминокислот без фенилаланина для больных ФКУ различных возрастных групп, которые в настоящее время используются в России.

В питании здорового ребенка первого года жизни основным источником всех питательных веществ является женское молоко (или детская молочная смесь). С учетом этого состав специализированного продукта, замещающего в диете больных ФКУ детей первого года жизни часть женского молока, должен максимально соответствовать данному «золотому стандарту» питания ребенка грудного возраста по соотношению макро- и микронутриентов. Для наиболее полного удовлетворения физиологической потребности больных данной возрастной группы массовое соотношение белок/жир/углеводы должно приближаться к 1:1,9:4. (согласно «Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)». Утв. решением Комиссии Таможенного союза от 28 мая 2010 г. № 299, с изменениями от 17 августа, 18 ноября 2010 г., 2 марта, 7 апреля, 18 октября, 9 декабря 2011 г.) [17] (табл. 4).

АМИНОКИСЛОТНАЯ СМЕСЬ БЕЗ ФЕНИЛАЛАНИНА — ОСНОВА СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ПРОДУКТА

Качественный состав аминокислотной смеси для больных ФКУ определяют на основании потребности организма здорового человека в аминокислотах, расходуемых на построение собственных белков организма в ходе их постоянного обновления. Из всех аминокислот, входящих в состав белков обычных пищевых продуктов, 8 являются эссенциальными (незаменимыми), т.е. они **не синтезируются** в организме и **обязательно** должны поступать с пищей. Это аминокислоты **валин, лейцин, изолейцин, лизин, метионин, треонин, триптофан и фенилаланин**.

На протяжении первого года жизни условно незаменимой аминокислотой для детей является **гистидин**, а в течение первых месяцев жизни — также **цистеин/цистин**. Для пациентов с ФКУ незаменимой аминокислотой становится тирозин, поскольку при классической ФКУ его образование из фенилаланина нарушено в результате снижения активности фенилаланин-4-гидроксилазы.

Таблица 3. Химический состав зарегистрированных в России специализированных продуктов лечебного питания для больных фенилкетонурией (на 100 г сухого продукта) [16]

Наименование продукта	Белки (эквивалент), г	Жиры, г	Углеводы, г	Энергетическая ценность, ккал
Афенилак 13	13	25	52	485
Афенилак 15	15	23	51,7	474
Афенилак 20	20	18	51,4	448
Афенилак 40	40	13,5	33	413
Нутриген 30	30	0	54,1	336
Нутриген 70	70	0	6,9	308
Нутриген 75	75	0	1,3	305
Анамикс инфант	13	23	54	475
П-АМ 1	75	0	0	300
П-АМ 2	75	0	0	300
П-АМ 3	75	0	0	300
ХР Максамейд	39	Менее 0,5	34	297
ХР Максамум	25	Менее 0,5	51	309
Изифен (100 мл)	6,7	2,0	5,1	65
П-АМ материнский	77,5	0	0	310
MD мил ФКУ-0	13	23	59	495
MD мил ФКУ-1	20	0	73	372
MD мил ФКУ-2	40	6,1	46,9	402
MD мил ФКУ-3	69,1	0	23	368
MD мил ФКУ Премиум	69,1	1,9	23	385
Comida-PKU A формула LCP	11,8	27,4	52,6	506
Comida-PKU B формула (вкусы в ассортименте)	31,1	15	40,6	422
Comida-PKU C формула (вкусы в ассортименте)	45	0	38,9	335
Comida-PKU C формула капсулы / порошок	75	0	0,4	302

Таблица 4. Содержание основных пищевых веществ и энергетическая ценность специализированных продуктов для больных фенилкетонурией различных возрастных групп [16, 17]

Возраст, лет	Содержание, г/100 г сухого продукта				Осмоляльность, мОсм/кг готовой смеси (не более)
	Белки (эквивалент), г	Жиры, г	Углеводы, г	Энергетическая ценность, ккал	
0–1*	13–16	22–26**	50–57	470–520	320
1–3	20–35	0–20	50–62	320–450	-
3–7	35–50	0–15	30–52	300–410	-
Старше 7	60–80	0	0–23	270–370	-

Примечание. * — «Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)», № 299 п. 14.6; ** — линолевая кислота — не менее 14% по массе жирных кислот согласно «Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)», № 299 п. 14.6.

Для удовлетворения пластических потребностей организма наиболее значимым является соотношение незаменимых аминокислот в общей массе аминокислот пищевого белка. Доля каждой из незаменимых аминокислот должна быть не меньше той, которая необходима для построения собственных тканевых белков. При этом также важно учитывать, что некоторое количество незаменимых аминокислот уходит на синтез заменимых

(так, из метионина образуется цистеин), нуклеотидов, некоторых биологически-активных веществ (например, образование серотонина из триптофана), пигментов, а также окисляется с образованием углекислого газа, мочевины и воды.

Способность пищевого белка удовлетворять биосинтетические (пластические) потребности организма выражается в его **биологической ценности**. Биологическую

ценность аминокислотных смесей рассчитывают путем определения содержания (в %) каждой незаменимой аминокислоты в данной аминокислотной смеси по отношению к ее содержанию в т.н. идеальном белке. Такое отношение называют **аминокислотным скором** (от англ. score — общее количество). Если скор всех незаменимых аминокислот в смеси составляет 100% **или более**, то смесь является биологически полноценной (биологическая ценность равна 100%). Если скор одной или нескольких незаменимых аминокислот меньше 100%, то смесь является биологически неполноценной (биологическая ценность приравнивается к скору наиболее лимитированной аминокислоты). В случае когда содержание **хотя бы одной** из незаменимых аминокислот в белке меньше, чем 100%, по сравнению с «идеальным белком», данный белок будет расходоваться на пластические цели только в той степени, в какой он обеспечен этой аминокислотой. Такая аминокислота называется **лимитирующей**. Например, если в белке содержание лизина составляет 60% по сравнению с «идеальным», а остальных незаменимых аминокислот больше, то все равно только 60% этого белка будет расходоваться на пластические цели; оставшиеся незаменимые аминокислоты (содержание которых было свыше 60%) в итоге окислятся.

Указанный подход может быть использован и для характеристики качества аминокислотных смесей без фенилаланина. При этом из числа рассматриваемых незаменимых аминокислот фенилаланин исключается, содержание его в смеси должно быть равно 0%. При определении биологической ценности аминокислотной смеси можно ориентироваться на разные аминокислот-

ные шкалы, в т.ч. на шкалу аминокислотного состава женского молока (табл. 5).

Как было указано выше, для пациентов с ФКУ тирозин, который не синтезируется при данной патологии из фенилаланина, относится к числу незаменимых аминокислот, и должен обязательно поступать с пищей. С учетом патогенетических особенностей, содержание тирозина в смеси должно быть выше, чем в «идеальном белке», чтобы компенсировать долю потребности в данной аминокислоте, синтезируемой в норме из фенилаланина. В соответствии с существующими представлениями, в смесях для больных ФКУ скор тирозина должен составлять не менее 140%.

Весьма важным является тот факт, что по химическому строению тирозин, триптофан, лейцин, изолейцин и валин с фенилаланином относятся к группе **больших нейтральных аминокислот** (БНАК). Указанные аминокислоты, а также метионин имеют общие транспортные системы, осуществляющие их перенос через гематоэнцефалический барьер в мозг. Этим объясняется эффект замедления под действием БНАК и метионина всасывания фенилаланина из желудочно-кишечного тракта, а также подавления его поступления в ткани головного мозга [18–21].

Для осуществления этого эффекта скор БНАК, а также метионина в аминокислотной смеси специализированного продукта без фенилаланина должен составлять от 100 до 140%. Это позволяет несколько увеличить количество натуральных продуктов в диете больных без риска выхода уровня фенилаланина в плазме крови за верхнюю границу безопасных значений.

Таблица 5. Аминокислотный состав женского молока [16]

№	Аминокислота	Содержание, г/100 г белкового эквивалента
Незаменимые аминокислоты		
1	Лейцин	9,91
2	Изолейцин	4,59
3	Лизин	7,74
4	Метионин	1,82
5	Тирозин+фенилаланин*	7,61
6	Треонин	5,06
7	Триптофан	1,90
8	Валин	5,13
Заменимые аминокислоты		
9	Аланин	4,45
10	Аргинин	4,35
11	Аспарагиновая кислота + аспарагин	9,62
12	Цистеин	1,52
13	Глутаминовая кислота + глутамин	17,21
14	Глицин	2,88
15	Гистидин	2,86
16	Пролин	8,06
17	Серин	5,27

Примечание. * — в продуктах для больных фенилкетонурией используется **только** тирозин.

Таблица 6. Рекомендуемое содержание незаменимых аминокислот в смеси аминокислот для больных фенилкетонурией [16]

№	Аминокислота	Содержание, г/100 г смеси аминокислот		Примечание
		Минимум	Рекомендуемое	
1	Изолейцин	4,6	6,5	БНАК
2	Лейцин	9,9	13,8	БНАК
3	Лизин	7,7	7,7	-
4	Метионин	1,8	2,5	-
5	Триптофан	1,9	2,7	БНАК
6	Тирозин	10,6	11,5	-
7	Фенилаланин	-	-	-
8	Треонин	5,1	5,1	-
9	Валин	5,1	7,1	БНАК

Примечание. БНАК — большие нейтральные аминокислоты.

Таким образом, аминокислотный скор всех незаменимых аминокислот (за исключением фенилаланина) в специализированной смеси для детей первого года жизни больных ФКУ должен составлять **не менее 100%** шкалы аминокислотного состава женского молока, а для тирозина, как было сказано выше, — **не менее 140%**. Это дополнительное поступление тирозина достигается за счет равномерного снижения в составе продукта заменимых аминокислот, например глутаминовой и аспарагиновой кислоты, аланина, серина.

В аминокислотных смесях, предназначенных для детей первого года жизни, следует обратить внимание на скор гистидина, который должен быть не менее 100%, т. к. у детей первого года жизни эта аминокислота не синтезируется в достаточных количествах.

Предлагаемое содержание незаменимых аминокислот и тирозина в аминокислотной смеси, используемой для производства специализированных продуктов лечебного питания без фенилаланина для больных ФКУ, представлено в табл. 6.

На содержание минеральных веществ (макро- и микроэлементов) и витаминов в продукте для детей первого года жизни распространяются положения «Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)». Содержание макро- и микроэлементов и витаминов в продукте должно быть максимально приближено к составу женского молока, что позволит заменить определенную его часть на специализированный продукт, лишенный фенилаланина, без существенного ухудшения обеспеченности ребенка этими нутриентами.

Поскольку продукт для детей первого года жизни используется в виде жидкой смеси в сочетании с женским молоком или детской молочной смесью, то содержание витаминов и минеральных веществ в продукте целесообразно выражать в расчете на 1 л готовой смеси. Соотношение воды и сухого порошка для приготовления смеси всегда указывают на ее упаковке, и оно должно быть соблюдено для того, чтобы получить готовый к употреблению продукт с определенной осмоляльностью. В соответствии с «Едиными санитарно-эпидемиологическими и гигиеническими требованиями к товарам, подлежащим

санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)» осмоляльность готовой смеси для детей первого года жизни должна быть не более 320 мОсм/кг. Если ребенок не съедает весь объем приготовленной смеси, можно немного уменьшить количество воды, взятой для разведения, но обязательно восполнить этот объем жидкости путем допаивания ребенка в течение дня водой, компотом, разведенным соком и т. п.

Как было указано выше, в настоящее время больным ФКУ диетические ограничения с использованием аминокислотных смесей без фенилаланина рекомендуются в течение длительного времени (с момента рождения и подтверждения диагноза до зрелого возраста, включая подростковый и весь репродуктивный период). При этом возрастает риск развития различных дефицитных состояний, в т. ч. полигиповитаминозов и микроэлементозов. Именно поэтому обязательным является обогащение специализированных продуктов на основе аминокислот без фенилаланина витаминами (А, D, Е, К, В₁, В₂, В₆, В₁₂, С, ниацином, фолиевой кислотой, пантотеновой кислотой, биотином), витаминоподобными веществами (карнитин, холин, инозитол), макроэлементами (кальций, калий, натрий, фосфор, магний, хлориды), микроэлементами (железо, цинк, медь, марганец, йод, молибден, селен, хром). **В продуктах, предназначенных для больных ФКУ старше 1 года, указанные эссенциальные макро- и микронутриенты должны содержаться в количествах, необходимых для удовлетворения не менее 50% суточной возрастной потребности, что позволит избежать развития их дефицита.**

Специализированный продукт может использоваться не только в виде напитка, но и в качестве добавки к кашам, овощным пюре и другим готовым блюдам, поэтому его пищевую ценность целесообразно выражать в расчете на 100 г сухой смеси.

С учетом вышеописанных критериев, обоснованных и изложенных в методическом письме «Специализированные продукты лечебного питания для детей с фенилкетонурией» [16], в 2013 г. были оптимизированы аминокислотный профиль, витаминно-минеральный состав и органолептические свойства отечественных специализированных продуктов на основе смеси кристаллических L-аминокислот без фенилаланина, предназначен-

ных для пациентов с ФКУ всех возрастных групп, в т.ч. и для беременных с ФКУ. Указанные продукты выпускают под марками «Афенилак» и «Нутриген».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На современном этапе диета с ограничением фенилаланина остается ведущим способом лечения больных классической ФКУ. Эффективность диетотерапии зависит от своевременного начала лечения, адекватно организованного лечебного питания, систематического метаболического контроля и доступности для большого специализированных продуктов без фенилаланина, в первую очередь смесей на основе кристаллических L-аминокислот, а также низко- и безбелковых продуктов. Критерии выбора указанных продуктов основаны на возрастных физиологических потребностях детей и взрослых с учетом наследственно обусловленных метаболических нарушений. Для детей первого года жизни должны применяться специализированные продукты без фенилаланина, аналогичные по составу основных макро- и микронутриентов адаптированным молочным формулам для искусственного вскармливания здоровых детей грудного возраста.

Предпочтительнее использовать смеси, аминокислотный профиль которых сопоставим или несколько

превосходит «идеальный белок» по содержанию БНАК, особенно тирозина и триптофана. Исключение составляет фенилаланин.

Для профилактики дефицитных состояний целесообразно выбирать продукт, суточная доза которого обеспечит пациенту не только необходимую потребность в белке, но и не менее 50% возрастной суточной потребности в микронутриентах (витаминах, минеральных и биологически активных веществах).

Новые специализированные отечественные продукты для лечения ФКУ соответствуют всем современным требованиям качества и безопасности, предъявляемым к продуктам подобного рода.

В Российской Федерации с учетом высокой социальной значимости обеспечение специализированными продуктами на основе аминокислот без фенилаланина включено в состав стандарта оказания медицинской помощи больным ФКУ (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 22 ноября 2004 г. № 250) [22].

Доступность диетического лечения во все периоды жизни больных ФКУ (с рождения и до достижения полной физиологической зрелости, а также для женщин репродуктивного возраста) позволяет гарантировать им адекватное физическое и психоэмоциональное развитие, социальную адаптацию и улучшение качества жизни.

REFERENCES

1. Guldberg P., Henriksen K. F., Sipilä I., Guttler F., de la Chapelle A. Phenylketonuria in a low incidence population: molecular characterisation of mutations in Finland. *J. Med. Genet.* 1995; 32 (12): 976–978.
2. Dhondt J.L. Laboratory diagnosis of phenylketonuria In: PKU and BH4. Advances in phenylketonuria and tetrahydrobiopterin. Ed. N. Blau, SPS Publications, Heilbronn. 2006. P. 161–179.
3. Acosta P.B., Yannicelli S. The Ross metabolic formula system. Nutrition Support Protocols. 4th Edn. Columbus, Ohio: Ross Products Division. Division of Abbott Laboratories. 2001. 496 p.
4. Gentile J.K., Ten Hoedt A.E., Bosch A.M. Psychosocial aspects of PKU: Hidden disabilities — A review. *Mol. Genet. Metab.* 2010; 99 (Suppl. 1): 64–67.
5. Thony B., Auerbach G., Blau N. Tetrahydrobiopterin biosynthesis, regeneration and functions. *Biochem. J.* 2000; 347: 1–16.
6. PKU: Closing the Gaps in Care. An ESPKU benchmark report on the management of phenylketonuria within EU healthcare economies. EU, 2011. P. 30. Доступно на http://www.espk.org/images/stories/Benchmark_report_2011/PKU_report_FINAL_v2_nomarks.pdf
7. Spronsen F. Optimizing the use of sapropterin (BH4) in the management of phenylketonuria. *Mol. Genet. Metab.* 2009; 96: 158–163.
8. Fiege B., Blau N. Assessment of tetrahydrobiopterin (BH4) responsiveness in phenylketonuria. *J. Pediatrics.* 2007; 150 (6): 627–630.
9. Ladodo K.S., Rybakova E.P., Borovik T.E. et al. *Pitanie dlya Detey, Bol'nykh Fku. Posobie dlya Vrachey* [Nutrition for Children with PKU. Manual for Physicians]. Moscow, 2003. 51 p.
10. Ladodo K.S., Rybakova E.P., Bushueva T.V. et al. Rezultaty Klinicheskoy Aprobatsii Novykh Otechestvennykh Produktov dlya Lecheniya Bol'nykh Fenilketonuriiy [Results of the Clinical Testing of New Domestic Products for the Treatment of Patients with Phenylketonuria]. *Pediatriya [Pediatrics]*. 1999; 6: 51–55.
11. *Klinicheskaya Dietologiya Detskogo Voзраsta. Rukovodstvo dlya Vrachey* [Children's Clinical Dietetics. Manual for Physicians]. Edited by T.E. Borovik, K.S. Ladodo. Moscow, 2008. 606 p.
12. Cockburn F., Clark B.J. Recommendations for protein and amino acid intake in phenylketonuric patients. *Eur. J. Pediatr.* 1996; 155 (Suppl.): 125–129.
13. Ahring K., Belanger-Quintana A., Dokoupil K., Gokmen Ozel H., Lammardo A.M., MacDonald A. et al. Dietary management practices in phenylketonuria across European centres. *Clin. Nutr.* 2009; 28 (3): 231–236.
14. Mazurova N.V., Surkov A.K., Bushueva T.V. Adaptatsiya k Zabolevaniyu i Protseessu Lecheniya Detey s Redkimi Nasledstvennymi Boleznymi Obmena Veshchestv i Ikh Roditeley [Adaptation to the Disease and the Treatment of Children and Parents with Rare Hereditary Metabolic Diseases]. *Aktualnye problemy psikhologicheskogo znaniya [Actual Problems of Psychological Knowledge]*. 2013; 2 (27): 107–117.
15. Norms of physiological needs for energy and nutrients for different groups of the population of the Russian Federation. *MR.* 2.3.1.2432-08.
16. Baranov A.A., Borovik T.E., Ladodo K.S., Bushueva T.V. et al. *Metodicheskoe Pis'mo "Spetsializirovannye Produkty Lechebnogo Pitaniya dlya Detey s Fenilketonuriiy"* [Methodological Letter "Specialized Medical Nutrition Products for Children with Phenylketonuria"]. Moscow, 2012. 83 p.
17. *Edinye sanitarno-jepidemiologicheskie i gigienicheskie trebovaniya k tovaram, podlezhashhim sanitarno-jepidemiologicheskomu nadzoru (kontrolju). Utv. resheniem Komissii Tamozhennogo sojuza ot 28 maja 2010 g. № 299, s izmenenijami ot 17 avgusta, 18 nojabrja 2010 g., 2 marta, 7 aprilja, 18 oktjabrja, 9 dekabrja 2011 g* [Unified

Sanitary Epidemiological and Hygienic Requirements for Goods Subject to Sanitary and Epidemiological Control. Approved by Decision № 299 of Customs Union Commission dated 28.05.2010, revised at August 17, November 18, 2010; March 2, April 7, October 18, December 9 2011].

18. Koch R., Moseley K. D., Shoji Yano S., Nelson M., Jr. Large neutral amino acid therapy and phenylketonuria: a promising approach to treatment. *Mol. Genet. Metabol.* 2003; 79: 110–113.

19. Matalon R. Michals-Matalon K., Bhatia G. et al. Large neutral amino acids in the treatment of phenylketonuria (PKU). *J. Inherit. Metab. Dis.* 2006; 29 (6): 732–738.

20. Koch R., Moseley K. D., Yano S., Nelson M., Moats R. A. Large neutral amino acid therapy and phenylketonuria: a promising approach to treatment. *Mol. Genet. Metab.* 2003; 79 (2): 110–113.

21. Matalon R., Surendran S., Matalon K. M. et al. Future role of large neutral amino acids in transport of phenylalanine into the brain. *Pediatrics.* 2003; 112: 1570–1574.

22. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation from November 22, 2004 No. 250 «On approval of the standard of care for patients with phenylketonuria.» Moscow, 2004.