

Т.В. Бушуева¹, Т.Э. Боровик^{1, 2}, К.С. Ладодо¹, Л.М. Кузенкова^{1, 2}¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Результаты проспективного исследования клинической эффективности новых отечественных специализированных продуктов без фенилаланина

Контактная информация:

Бушуева Татьяна Владимировна, старший научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 132-26-00

Статья поступила: 18.06.2016 г., принята к печати: 27.06.2016 г.

Специализированные продукты на основе аминокислот без фенилаланина — главный источник белка для больных фенилкетонурией всех возрастов. Благодаря развитию современных технологий созданы новые отечественные продукты с оптимизированным аминокислотным и микронутриентным составом, что повышает их биологическую ценность. **Цель исследования:** изучить клиническую эффективность новых отечественных специализированных продуктов питания на основе аминокислот без фенилаланина у больных фенилкетонурией. **Методы:** оценка физического, соматического и нервно-психического развития, а также определение уровня фенилаланина в крови проводились дважды: до назначения и через 1 мес применения новых отечественных специализированных продуктов. Химический состав рациона определяли с помощью диетологических методов. **Результаты:** в исследовании участвовали 57 детей в возрасте от 14 дней жизни до 15 лет с фенилкетонурией, выявленной в ходе неонатального скрининга. Гипофенилаланиновая диета была назначена всем детям не позднее 3-го мес жизни. У детей первого года жизни (I группа), среди которых были младенцы с высоким уровнем фенилаланина в крови, на фоне использования отечественных специализированных продуктов концентрация ароматической аминокислоты снизилась с 5,5 (4,0; 21,0) до 4,4 (3,7; 4,7) мг/дл ($p = 0,014$), в этой группе детей также улучшились показатели психомоторного и физического развития. У пациентов раннего, дошкольного и школьного возраста содержание фенилаланина в крови оставалось стабильным. Химический состав рациона с использованием отечественных продуктов на основе аминокислот без фенилаланина соответствовал рекомендуемым нормам потребления основных пищевых веществ и энергии. **Заключение:** гипофенилаланиновая диета с применением новых отечественных специализированных продуктов без фенилаланина, предназначенных для больных фенилкетонурией различных возрастных групп, показала их высокую клиническую эффективность.

Ключевые слова: дети, фенилкетонурия, специализированные продукты, фенилаланин, диетотерапия.

Для цитирования: Бушуева Т.В., Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Кузенкова Л.М. Результаты проспективного исследования клинической эффективности новых отечественных специализированных продуктов без фенилаланина. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (3): 251–258. doi: 10.15690/pf.v13i3.1575)

Tat'yana V. Bushueva¹, Tat'yana E. Borovik^{1, 2}, Kaleria S. Ladodo¹, Lyudmila M. Kuzenkova^{1, 2}¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Results of a Prospective Study Concerning the Clinical Efficiency of Recent Russian-Made Specialized Foods without Phenylalanine

Background: Specialized foods, based on aminoacids without phenilalanin, are the main source of protein for patients with phenilketonuria of all ages. Based on modern technologies, new Russian-made foods were created. They have an optimized aminoacid and micronutrient composition, which increases their bioavailability. **Objective:** Our aim was to investigate the clinical efficiency of the new Russian-made specialized foods based on aminoacids without phenylalanine, in patients with phenylketonuria. **Methods:** Evaluating physical, somatic and neuropsychic development as well as measuring phenylalanine blood level were carried out twice: before the prescription and after 1 month of using the new Russian-made specialized foods. The chemical composition of the ration was controlled using dietology methods. **Results:** 57 children at the age of 14 days to 15 years with phenylketonuria (which was detected in neonatal screening) were picked for this study. A hypophenylalanine diet has been prescribed for all children no later than at the age of 3 months of life. In children of the first year (I group) (among which there were children with high phenylalanine blood levels) phenylalanine concentration decreased from 5,5 (4,0; 21,0) to 4,4 (3,7; 4,7) mg/dl ($p = 0,014$) while using Russian-made specialized foods. In this group of children the psychomotor and physical indices improved. In early childhood-, preschool- and school-aged patients phenylalanine blood level remained steady. The chemical composition of the ration with Russian-made foods, based on aminoacids without phenylalanine, corresponded to the reference intake of main nutrients and energy. **Conclusion:** Hypophenylalanine diet with new Russian-made specialized foods without phenylalanine (which is designed for phenylketonuria patients of various age groups) showed high clinical efficiency of these foods.

Key words: children, phenylketonuria, specialized foods, phenylalanine, diet-therapy.

(For citation: Bushueva Tat'yana V., Borovik Tat'yana E., Ladodo Kaleria S., Kuzenkova Lyudmila M. Results of a Prospective Study Concerning the Clinical Efficiency of Recent Russian-Made Specialized Foods without Phenylalanine. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (3): 251–258. doi: 10.15690/pf.v13i3.1575)

ОБОСНОВАНИЕ

Фенилкетонурия — наследственное нарушение аминокислотного обмена, для которого патогенетическим методом лечения является диетотерапия. Основным принципом гипофенилаланиновой диеты — это замена высокобелковых натуральных продуктов (мясо, рыба, творог и др.) на специализированные смеси без фенилаланина. При этом химический состав указанных продуктов может оказывать значительное влияние не только на аминокислотный спектр крови пациентов, но и на их физическое и нервно-психическое развитие [1].

Для того чтобы обеспечить больного фенилкетонурией макро- и микронутриентами, составить ему приемлемый лечебный рацион, современные специализированные продукты целесообразно дифференцировать в зависимости от функциональных особенностей и возрастных потребностей организма в пищевых веществах и энергии, использовать для их производства аминокислотную смесь с высоким содержанием больших нейтральных аминокислот, а также обогащать эссенциальными компонентами пищи, что значительно повысит биологическую ценность продукта и всего лечебного рациона [1–3]. На современном этапе технологии производства отечественных продуктов детского и лечебного питания позволяют моделировать качественный и количественный состав специализированных продуктов и создавать высокоэффективную лечебную продукцию, не уступающую зарубежным аналогам [1, 4].

В рамках федеральной целевой программы «Дети России» на 2007–2010 гг. по теме «Разработка отечественных специальных продуктов питания при болезнях обмена веществ» и в соответствии с планом научно-исследовательских работ № 01.2.006-14674 «Медико-биологические основы обоснования и создания новых продуктов детского и лечебного питания» Научным центром здоровья детей совместно с ЗАО «Инфаприм» за указанный период были разработаны составы и рецептуры отечественных продуктов на основе аминокислот без фенилаланина с повышенным содержанием тирозина и больших нейтральных аминокислот [1, 2].

Целью нашего исследования было изучить клиническую эффективность разработанных с учетом современных требований новых отечественных специализированных продуктов для больных фенилкетонурией различного возраста.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Для оценки клинической эффективности новых отечественных продуктов без фенилаланина было проведено проспективное многоцентровое несравнительное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- дети обоего пола в возрасте с рождения до 18 лет с диагнозом «Классическая фенилкетонурия», установленным при неонатальном скрининге;
- высокая комплаентность, выражавшаяся в строгом соблюдении диетического режима (при этом допускалось повышение уровня фенилаланина в крови не чаще 2 раз в год при отсутствии острого инфекционного заболевания);
- наличие информированного согласия родителей и пациента (для детей старше 14 лет).

Критерии невключения:

- наличие острых инфекционных заболеваний;
- тяжелые хронические заболевания.

Условия проведения

В исследовании принимали участие дети с фенилкетонурией, выявленной в результате неонатального скрининга, которые находились под наблюдением в консультативно-диагностическом центре Научного центра здоровья детей (НЦЗД, Москва), региональных медико-генетических центрах Московской области, Курска, Оренбурга, Екатеринбурга, Новосибирска. Период проведения исследования — сентябрь 2014 – ноябрь 2015 г.

Описание медицинского вмешательства

На момент включения в исследование большинство детей уже находились на гипофенилаланиновой диете. Учитывая избирательность в еде и консервативность пищевых привычек у больных фенилкетонурией, новые продукты в рацион питания вводились в течение 5–7 дней с постепенным снижением объема ранее используемого продукта. Суточное количество нового продукта рассчитывали в граммах сухого вещества в соответствии с потребностями общего белка и допустимым содержанием фенилаланина в рационе, в зависимости от возраста и массы тела ребенка, а также от индивидуальной толерантности больного к пищевому фенилаланину. Толерантность оценивали в период назначения гипофенилаланиновой диеты по суточному потреблению натурального белка пищи (г/сут) и, соответственно, фенилаланина (мг/сут), при которых в крови пациента сохранялась допустимая для него концентрация данной аминокислоты (мг%) [1, 4].

У детей старше 1 года последовательно назначали вначале специализированный продукт с содержанием белкового эквивалента 20 г (в 100 г сухого продукта) в течение 35 дней (оценивали его переносимость, уровень фенилаланина в крови, физическое состояние и соматический статус), затем переводили ребенка на продукт с белковым эквивалентом 40 (повторное исследование уровня фенилаланина в сыворотке крови и других показателей через 1 мес). Это позволило проанализировать эффективность обоих продуктов.

Кратность приема исследуемых продуктов:

- в каждое кормление у детей первого года жизни;
- не менее 4 раз в сут у детей от 1 года до 3 лет;
- не менее 3 раз в сут у пациентов старше 3 лет.

Для приготовления смеси детям первого года жизни использовали только воду: смесь разводили до жидкой консистенции в соответствии с инструкцией. Для приготовления продукта детям старше 1 года необходимое количество сухого продукта перед каждым приемом пищи смешивали с водой или фруктово-ягодным соком (в зависимости от предпочтений пациента) до получения смеси жидкой или более густой (пюреобразной) консистенции.

Основной исход исследования

Главным критерием эффективности диетотерапии считали поддержание концентрации фенилаланина в крови в допустимом для больных ФКУ диапазоне: в возрасте младше 12 лет — 2–6 мг%, старше 12 лет — 2–10 мг% [1, 2]. Для больных с впервые выявленной классической фенилкетонурией и высоким уровнем фенилаланина в крови (≥ 15 мг%) наглядным показателем эффективности диетотерапии является снижение его уровня до терапевтического диапазона через 7–10 сут.

Дополнительные исходы исследования

Показатели соматического статуса (аппетит, состояние кожного покрова, функция желудочно-кишечного тракта), физическое развитие и психоневрологический статус оценивали до назначения новых продуктов и через 35 сут их использования. У всех пациентов проводили сравнительный анализ суточного потребления основных пищевых веществ и энергии с рекомендуемыми нормами потребления [5].

Методы регистрации исходов

Определение концентрации фенилаланина

Диагностика заболевания и контроль за адекватностью проводимой терапии осуществлялся путем определения концентрации фенилаланина в сухих пятнах крови флуориметрическим методом на приборе Multilabel Counter 1420 (Victor-2) (Perkin Elmer Wallac, Финляндия), которым оснащены медико-генетические лаборатории ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского» и центры Курска, Оренбурга, Новосибирска, Екатеринбурга.

Оценка физического развития

Физическое развитие больных фенилкетонурией оценивали с использованием программы ВОЗ (WHO AnthroPlus 2009) по величине Z-score индекса массы тела (ИМТ) к возрасту. При значениях Z-score < -2 SD устанавливали недостаточность питания (дефицит массы тела к росту), от +1 до +2 SD — наличие избыточной массы тела, при $\geq +2$ SD — ожирение.

Оценка нервно-психического и психомоторного развития

Развитие детей первого года жизни оценивали по 10 признакам шкалы Л. Т. Журбы и Е. М. Мастюковой [6]:

- 1) коммуникабельность;
- 2) голосовые реакции;
- 3) безусловные рефлексы;
- 4) мышечный тонус;
- 5) цепные симметричные рефлексы;
- 6) сенсорно-моторное поведение;
- 7) асимметричный шейный тонический рефлекс;
- 8) стигмы дизэмбриогенеза;
- 9) изменения со стороны черепных нервов;
- 10) патологические движения.

У детей в возрасте старше 1 года использовали модифицированный вариант вышеуказанной шкалы [7], также включавшей 10 признаков:

- 1) эмоциональный тонус;
- 2) речевое развитие;
- 3) сухожильные и брюшные рефлексы;
- 4) мышечный тонус и сила мышц;
- 5) моторное развитие;
- 6) отсутствие/наличие цефалгии;
- 7) отсутствие/наличие аутистическоподобной симптоматики;
- 8) вегетативная нервная система;
- 9) состояние черепных нервов;
- 10) данные электроэнцефалограммы.

Каждый из признаков оригинальной и модифицированной шкалы оценивали по 4-балльной системе, где оптимальное развитие функции (или отсутствие патологического признака) соответствовало 3 баллам, грубое нарушение функции (или максимальная выраженность нарушений) — 0; далее баллы суммировали. Нервно-психическое и психомоторное развитие считали оптимальным и соответствующим возрастной норме при сум-

марной оценке в диапазоне от 27 до 30 баллов; в группе риска находились дети, набравшие от 23 до 26 баллов; умеренную задержку развития фиксировали при 13–22 баллах, тяжелую — при < 13.

Анализ пищевой ценности лечебных рационов

Проводили расчетным способом путем 7-дневного мониторинга фактического питания с подсчетом химического состава суточных рационов (содержание основных пищевых веществ и энергии) с использованием программы 1S «Детское питание» и определением среднесуточного потребления общего и натурального белка, жиров, углеводов и калорий.

Этическая экспертиза

Проект данной статьи рассмотрен на заседании Локального независимого этического комитета НЦЗД. Единогласно принято решение о том, что представленное исследование проведено с соблюдением соответствующих этических правил (выписка из протокола заседания ЛНЭК от 07.07.2016).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ выполнен с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Описание исследуемых признаков выполнено с использованием средних значений и стандартных отклонений при нормальном распределении данных, медианы (25; 75-й процентиля) — при отличном от нормального распределения данных. Для сравнения парных количественных признаков (до и после применения специализированных продуктов) использовали критерий Вилкоксона (*t*-критерий), для сравнения парных качественных признаков — критерий МакНемара (χ^2).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В ходе исследования было скринировано 74 пациента с классической фенилкетонурией. Из их числа специализированные продукты с различным содержанием белкового эквивалента были назначены 57 детям в возрасте от 14 дней жизни до 15 лет (рис.). На долю девочек пришлось более половины участников исследования. На гипофенилаланиновой диете до начала исследования находились 2/3 больных в возрасте до 1 года и все больные старших возрастных групп. Признаки атопического дерматита (гиперемия и десквамация кожи щек) наблюдались у 4 детей группы 1, не получавших диетического лечения (табл. 1).

Основные результаты исследования

Медианные значения концентрации фенилаланина у детей, получавших специализированные продукты с различным содержанием белкового эквивалента, были в пределах референсного интервала: 2–6 мг/дл для больных в возрасте до 12 лет; 2–10 мг/дл — для больных старше 12 лет (табл. 2). Вместе с тем у 9 (39%) детей 1-й группы, ранее не получавших диетического лечения, а также у 4 (27%) детей 4-й группы, получавших таковое, концентрация фенилаланина в крови превышала референсные значения.

На фоне использования специализированного продукта концентрация фенилаланина в крови снизилась у пациентов 1-й группы, преимущественно по причине ее снижения у детей с впервые установленным диагнозом:

Рис. Дизайн исследования эффективности новых отечественных продуктов у больных разного возраста с фенилкетонурией

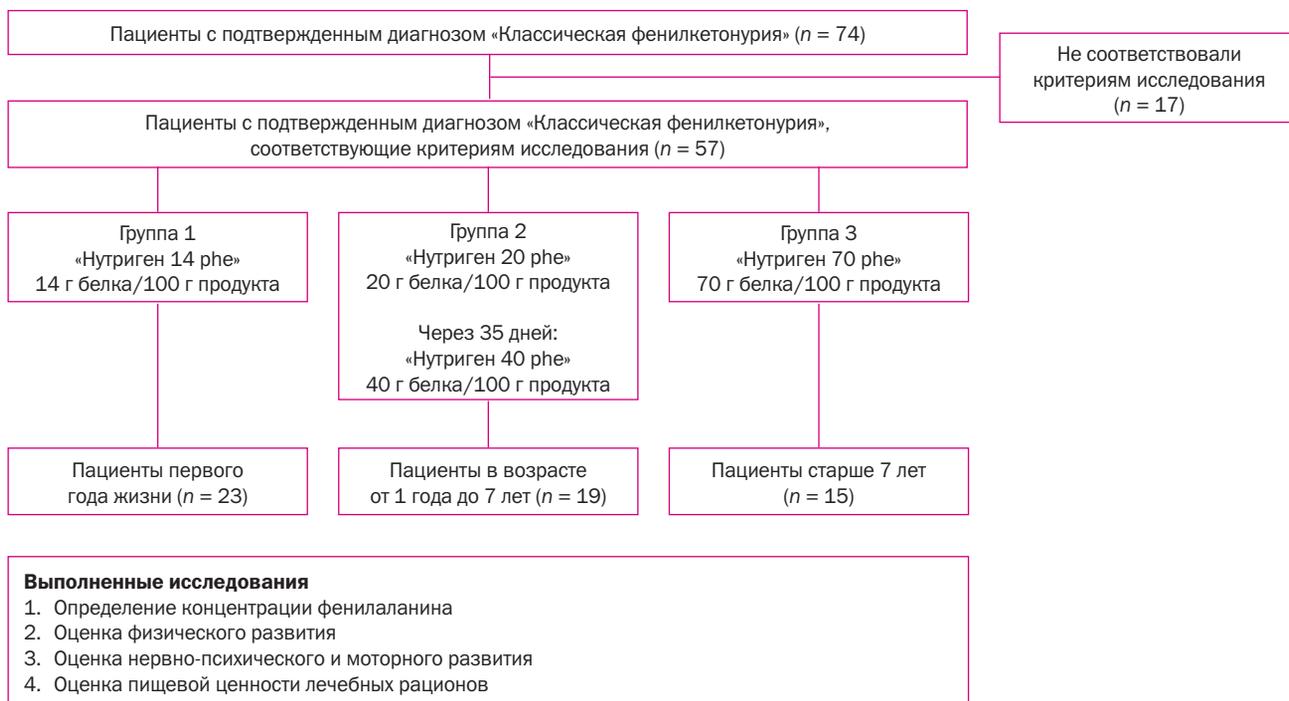


Таблица 1. Характеристика пациентов с фенилкетонурией, получавших специализированные продукты с различным содержанием белкового эквивалента

Показатель	Группа 1, n = 23	Группа 2, n = 19	Группа 3, n = 15
Возраст, лет	3 (1; 6) мес	4,1 (2,7; 6,5)	10,0 (8,6; 13,0)
Девочки, абс. (%)	12 (52)	11 (58)	8 (53)
Гипофенилаланиновая диета в анамнезе, абс. (%)	14 (61)	19 (100)	15 (100)
Атопический дерматит в анамнезе, абс. (%)	4 (17)	-	-

Примечание. Группы 1–3 сформированы на основании содержания в специализированном продукте белкового эквивалента (14, 20, 40 и 70 г на 100 г сухого продукта соответственно).

Таблица 2. Концентрация фенилаланина в крови у больных фенилкетонурией на фоне использования специализированных продуктов

Группы	Уровень фенилаланина в крови, мг/дл		p
	Исходно	Через 1 мес	
1	5,5 (4,0; 21,0)	4,4 (3,7; 4,7)	0,009
2 (20)	4,3 (3,9; 4,9)	4,3 (4,2; 4,6)	0,965
2 (40)	4,3 (4,2; 4,6)	4,5 (4,1; 5,1)	0,552
3	4,5 (3,6; 6,7)	4,5 (3,6; 7,0)	0,028

Примечание. Группы 1–3 сформированы на основании содержания в специализированном продукте белкового эквивалента (14, 20, 40 и 70 г на 100 г сухого продукта соответственно).

до начала диетотерапии — 22,5 (20; 23) мг/дл, после применения исследуемого продукта — 4,3 (3,7; 4,5) мг/дл ($p = 0,009$). Значимое снижение концентрации фенилаланина в крови отмечено и у пациентов 3-й группы, при этом у детей с исходно повышенным уровнем фенилаланина в крови имелась только тенденция к его снижению — с исходных 11,5 (10,8; 12,6) до 6,9 (6,7; 8,1) мг/дл ($p = 0,028$). У пациентов 2-й группы концентрация фенил-

аланина на фоне диетического лечения не изменилась (см. табл. 2).

Дополнительные результаты исследования
Физическое развитие

На фоне применения специализированного продукта с белковым эквивалентом 14 (группа 1) среднемесячная прибавка массы тела составляла $720 \pm 23,5$ г у детей

первого полугодия, $485 \pm 34,2$ г — второго полугодия жизни. У большинства детей (у 22; 96%) показатель Z-score ИМТ/возраст был в пределах возрастной нормы, у 1 — ниже нормы (критерии в разделе «Методы»). У 1 ребенка с исходно низким показателем массы тела отмечалось повышение его Z-score до нижней границы нормы (табл. 3).

В группе 2 до применения специализированных продуктов показатель Z-score ИМТ/возраст был ниже нормы у 5 (26%) и 3 (16%) пациентов соответственно. На фоне последовательного введения в рацион специализированных продуктов с белковым эквивалентом 20 и 40 у всех детей отмечалась нормализация аппетита, Z-score ИМТ к возрасту повысился и достиг средневозрастных значений.

Антропометрические данные у 11 (73%) пациентов группы 4 соответствовали средневозрастным величинам. Исходно Z-score ИМТ к возрасту у 2 (13%) детей соответствовал избыточной массе тела, у 1 (7%) было выявлено ожирение, у 1 (7%) показатель Z-score ИМТ к возрасту соответствовал умеренной белково-энергетической недостаточности (в пределах -1 SD до -2 SD).

На фоне употребления нового продукта у 12 (80%) наблюдаемых антропометрические показатели стали соответствовать средневозрастным величинам, у 2 (13%) сохранялась избыточная масса тела, у 1 (7%) — легкая недостаточность питания.

Нервно-психическое и психомоторное развитие

Оценка психомоторного развития детей 1-й группы показала, что до начала исследования показатель в пределах средневозрастной нормы отмечен у 13 из них, риск развития нарушений отмечен у 3, умеренные нарушения — у 5, выраженные — у 2. На фоне диетотерапии с использованием специализированного продукта у 2 пациентов произошли положительные изменения: один из них с нормальными показателями вышел из группы риска, другой — с исходно тяжелой задержкой — перешел в группу умеренной задержки развития. Выявлено значимое повышение суммарного балла с 30 (15; 30) до назначения продукта до 30 (18; 30) на фоне его применения ($p = 0,038$), при этом повышение оценки хотя бы на 1 балл отмечено у 5 (22%) больных этой группы. Изменение оценки психомоторного развития по отдельным признакам шкалы Журбы–Мастюковой представлено в табл. 4.

В группе 2 распределение пациентов по состоянию психомоторного развития до назначения специализированного продукта было следующим: норма — у 13, в группе риска — 3, умеренная задержка — у 3; больных с тяжелой задержкой развития не было. На фоне диетотерапии у 2 пациентов отмечена положительная динамика: состояние психомоторного развития у одного пациента из группы риска и одного ребенка из группы умеренной задержки стало соответствовать норме. Суммарный балл

Таблица 3. Z-score индекса массы тела (ИМТ) к возрасту на фоне использования специализированных продуктов без фенилаланина

Группы	Z-score ИМТ к возрасту, абс. (%)					
	Исходно			Через 1 мес		
	Ниже нормы	Норма	Выше нормы	Ниже нормы	Норма	Выше нормы
1	1 (4)	22 (96)	-	-	23 (100)	-
2 (20)	5 (26)	14 (74)	-	3 (16)	16 (84)	-
2 (40)	3 (16)	16 (84)	-	-	9 (100)	-
3	1 (7)	11 (73)	3 (20)	1 (7)	12 (80)	2 (13)

Таблица 4. Оптимальное развитие психомоторного развития* у детей первого года жизни ($n = 23$) на фоне использования специализированного продукта без фенилаланина (белковый эквивалент 14 г/100 г продукта)

Показатель	Число детей		p
	Исходно, абс. (%)	Через 1 мес, абс. (%)	
Коммуникабельность	16 (70)	17 (74)	1,000
Голосовые реакции	16 (70)	18 (78)	0,500
Безусловные рефлексы	21 (91)	21 (91)	1,000
Мышечный тонус	15 (65)	15 (65)	1,000
Цепные симметричные рефлексы	21 (91)	22 (96)	1,000
Сенсорно-моторное поведение	22 (96)	23 (100)	нр
АШТР	22 (96)	22 (96)	1,000
Стигмы дизэмбриогенеза	15 (65)	15 (65)	1,000
Изменения со стороны черепных нервов	22 (96)	22 (96)	1,000
Патологические движения	18 (78)	20 (87)	0,500

Примечание. * — оптимальному развитию (возрастная норма) соответствовала оценка каждого признака в 3 балла по шкале Журбы–Мастюковой [6]. АШТР — асимметричный шейный тонический рефлекс, нр — статистики не рассчитываются.

не изменился: до лечения — 30 (24; 30), на фоне диетотерапии с новым продуктом — 30 (27; 30) ($p = 0,059$). Повышение оценки хотя бы на 1 балл отмечено у 4 (21%) больных группы умеренной задержки. Изменение оценки нервно-психического развития по отдельным признакам модифицированной шкалы Журбы–Мастюковой представлено в табл. 5.

В группе 3 до назначения и на фоне применения нового продукта число детей с нормальным развитием ($n = 12$) и умеренной психомоторной задержкой ($n = 3$) не менялось; пациентов, угрожаемых по психоневрологическим нарушениям (группа риска) и с тяжелой задержкой развития, в данной группе не было. Отмечена положительная динамика суммарной оценки нервно-психического развития ($p = 0,034$), при этом повышение оценки хотя бы на 1 балл отмечено у 5 (31%) больных этой группы. Изменение оценки нервно-психического разви-

тия по отдельным признакам модифицированной шкалы Журбы–Мастюковой представлено в табл. 6.

Пищевая ценность гипофенилаланинового рациона

Суточное потребление специализированного продукта с 14 г белкового эквивалента на 100 г сухого продукта детьми первого года жизни составляло $72,7 \pm 13,4$ г. При этом в рационах детей первого месяца жизни использовали не менее 52 г сухого продукта в сут, у пациентов второго полугодия жизни — не более 98 г. Оценка химического состава рациона больных фенилкетонурией первого года жизни показала, что использование в гипофенилаланиновой диете нового специализированного продукта с белковым эквивалентом 14 полностью удовлетворяет физиологическим потребностям детей в основных пищевых веществах и энергии.

Таблица 5. Оптимальное развитие нервно-психического развития* детей на фоне использования специализированных продуктов без фенилаланина (белковый эквивалент 20 и 40 г/100 г продукта)

Показатель	Число детей		p
	Исходно, абс. (%)	Через 1 мес, абс. (%)	
Эмоциональный статус	14 (74)	18 (95)	0,500
Психоречевое развитие	16 (84)	16 (84)	1,000
Сухожильные, брюшные и патологические рефлексy	18 (95)	18 (95)	1,000
Мышечный тонус и сила мышц	14 (74)	17 (90)	0,250
Моторное развитие	18 (95)	18 (95)	1,000
Цефалгический синдром	19 (100)	19 (100)	нр
Аутистикоподобная симптоматика	19 (100)	19 (100)	нр
Вегетативная дисфункция	16 (84)	16 (84)	1,000
Изменения со стороны черепных нервов	19 (100)	19 (100)	нр
Изменения на электроэнцефалограмме	19 (100)	19 (100)	нр

Примечание. * — оптимальному развитию (возрастная норма) соответствовала оценка каждого признака в 3 балла по модифицированной шкале Журбы–Мастюковой [6]; нр — статистики не рассчитываются.

Таблица 6. Оптимальное развитие нервно-психического развития детей* на фоне использования специализированных продуктов без фенилаланина (белковый эквивалент 70 г/100 г продукта)

Показатель	Число детей		p
	Исходно, абс. (%)	Через 1 мес, абс. (%)	
Эмоциональный статус	12 (80)	13 (87)	1,000
Психоречевое развитие	12 (80)	12 (80)	1,000
Сухожильные, брюшные и патологические рефлексy	14 (93)	14 (93)	1,000
Мышечный тонус и сила мышц	14 (93)	1 (7)	1,000
Моторное развитие	13 (87)	2 (13)	1,000
Цефалгический синдром			нр
Аутистикоподобная симптоматика	12 (80)	13 (87)	1,000
Вегетативная дисфункция	14 (93)	14 (93)	1,000
Изменения со стороны черепных нервов	15 (100)	15 (100)	нр
Изменения на электроэнцефалограмме	15 (100)	15 (100)	нр

Примечание. * — оптимальному развитию (возрастная норма) соответствовала оценка каждого признака в 3 балла по модифицированной шкале Журбы–Мастюковой [6]; нр — статистики не рассчитываются.

Таблица 7. Пищевая и энергетическая ценность среднесуточных рационов больных фенилкетонурией на фоне использования специализированных продуктов без фенилаланина

Возраст детей (белковый эквивалент используемого продукта, г/100 г продукта)	Натуральный белок пищи, г/сут	Фенилаланин пищи, мг/сут	Пищевые вещества, г/кг в сут			Энергетическая ценность, ккал/кг
			Белки	Жиры	Углеводы	
0–6 мес (14)	4,6 ± 1,0	228 ± 49	2,9 ± 0,2	5,7 ± 0,3	13,8 ± 0,1	119 ± 2
6–12 мес (14)			2,2 ± 0,2	5,5 ± 0,2	12,0 ± 0,1	109 ± 2
Норма потребления для детей первого года жизни*			2,2–2,9	5,5–6,5	13,0	110–115
1,5–3 года (20)	6,0 ± 0,7	301 ± 33	27,3 ± 0,9	38,2 ± 0,8	179,4 ± 20,8	1172 ± 85
Норма потребления для детей в возрасте 2–3 лет*			28–36	40–45	174–203	1200–1400
3–7 лет (40)	6,2 ± 1,0	307 ± 49	41,6 ± 0,9	45,2 ± 0,8	253,8 ± 27,0	1621 ± 110
Норма потребления для детей в возрасте 3–7 лет*			46–54	60	261	1800
7–15 лет (70)	4,6 ± 1,0	228 ± 49	65,8 ± 7,8	40,8 ± 4,8	261,4 ± 61,9	1600 ± 63
Норма потребления для детей в возрасте 7–14 лет*			63–75	70–83	305–345	2100

Примечание. * — по данным [5].

Суточное количество смеси с белковым эквивалентом 20 составляло в лечебном рационе от 87 до 127 г (в среднем $97,0 \pm 9,8$ г), смеси с белковым эквивалентом 40 — от 45 до 67 г (в среднем $56,1 \pm 6,2$ г).

Оценка химического состава среднесуточных рационов больных фенилкетонурией с использованием новых отечественных продуктов с белковым эквивалентом 20 и 40 показала, что они способны обеспечить больных детей рекомендуемым количеством основных пищевых веществ и энергией.

Соматический статус большинства больных 4-й группы, получавших специализированный продукт с белковым эквивалентом 70 г на 100 г сухого продукта, оставался удовлетворительным на протяжении всего периода наблюдения. Только у 2 (13%) больных отмечался сниженный аппетит в начале исследования. Через 30 дней на фоне коррекции гипофенилаланиновой диеты и использования в рационе нового продукта умеренное снижение аппетита сохранялось только у 1 пациента. Суточное количество продукта зависело от толерантности больного к пищевому фенилаланину и составляло в среднем $64,3 \pm 14,1$ г (колебания от 57 до 85 г/сут).

Применение специализированных продуктов с высоким белковым эквивалентом в гипофенилаланиновой диете всегда сопровождается умеренным дефицитом жиров и углеводов в суточном рационе. Это объясняется полным отсутствием жира в продукте, а незначительное (не более 5 г на 100 г сухого вещества продукта) содержание углеводов обеспечивает положительные органолептические свойства смеси. Возникающий дефицит энергетической ценности рациона легко поддается коррекции за счет дополнительного введения в меню натуральных растительных масел, фруктов, овощей и сладостей, а также низкобелковых продуктов на основе крахмалов (табл. 7).

Переносимость специализированных продуктов

За время наблюдения переносимость специализированного продукта с белковым эквивалентом 14 была удовлетворительной: аппетит и активность сосания не изменились, у 1 ребенка прекратились ранее наблюдавшиеся срыгивания. За период наблюдения все больные хорошо воспринимали новые продукты с белковым эквивалентом 20, 40 и 70. Особенно были отмечены

органолептические свойства смеси с белковым эквивалентом 40 — отсутствие специфического горьковатого послевкусия, характерного для большинства аминокислотных смесей. Наблюдалось повышение комплаентности на фоне применения новых специализированных продуктов в составе гипофенилаланиновой диеты.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Проведенное исследование показало положительную динамику показателей уровня фенилаланина в крови, физического и психоневрологического статуса детей с фенилкетонурией на фоне применения новых специализированных продуктов без фенилаланина.

Обсуждение основного результата исследования

Оптимизация вкуса продуктов для детей раннего и дошкольного возраста за счет жирового компонента в указанных смесях способствовала улучшению аппетита у детей, что влияло на повышение их эмоционального тонуса, физического и соматического состояния. Анализ среднесуточных рационов пациентов показал соответствие их химического состава и энергетической ценности возрастным потребностям больных детей.

В мировой практике для диетотерапии классической фенилкетонурии используются специализированные продукты с разнообразным химическим составом, в числе которых встречаются такие, которые не содержат витаминов, минеральных веществ и других эссенциальных факторов питания. Врач назначает их дополнительно в виде отдельных медикаментозных препаратов или добавок [8]. Одной из проблем диетического лечения больных фенилкетонурией является высокий риск развития дефицитных состояний, отрицательно сказывающийся на физическом и нервно-психическом развитии больных детей, даже при поддержании низкого уровня фенилаланина в крови [9]. Качественный и количественный состав аминокислот специализированного продукта, определяющий его биологическую ценность, способен повлиять на аминокислотный спектр крови [10]. Так, было показано, что фенилаланин, относящийся к классу больших нейтральных аминокислот, конкурирует с другими эссенциальными кислотами этого же класса при проникновении через гематоэнцефалический барьер [11, 12].

В проведенном нами исследовании использовались отечественные продукты с высокой биологической ценностью: благодаря им получена положительная динамика основного биохимического маркера заболевания — фенилаланина — в тех случаях, когда на момент начала исследования его концентрация превышала референсные значения. Снижение содержания фенилаланина в крови отмечалось у больных первого года жизни с впервые выявленным заболеванием и у детей школьного возраста, постепенно приступивших к расширению диеты.

Ограничения исследования

Помимо состава назначенных специализированных продуктов, при своевременно поставленном диагнозе эффективность лечения во многом зависит от комплаентности семьи больного и самого пациента, соблюдении назначенного диетического режима, систематического контроля биохимических и клинических показателей и оказания психолого-педагогической поддержки семьям больных фенилкетонурией. Ожидалось, что влияние этих факторов в период проведения исследования контролировалось врачами, участвовавшими в исследовании. Однако, учитывая небольшую длительность наблюдения — 1 мес, объективной оценки полноты контроля

перечисленных факторов в настоящем исследовании не проводилось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новые отечественные специализированные продукты без фенилаланина с высоким содержанием больших нейтральных аминокислот и сбалансированным относительно белкового компонента микронутриентным составом могут успешно использоваться у детей разного возраста с фенилкетонурией и быть продуктами первоочередного выбора при назначении гипофенилаланиновой диеты больным с впервые обнаруженным заболеванием.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке ООО «Сайлент 2000».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы благодарят руководителей и врачей региональных медико-генетических служб, а также семьи пациентов, принявших участие в данном исследовании.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Боровик Т.Э., Ладодо К.С., и др. Специализированные продукты лечебного питания для детей с фенилкетонурией. Методическое письмо. 3-е издание. — М.; 2012. — 84 с. [Baranov AA, Borovik TE, Ladodo KS, et al. *Spetsializirovannye produkty lechebnogo pitaniya dlya detei s fenilketonuriiey*. Metodicheskoe pis'mo. 3th ed. Moscow; 2012. 84 p. (In Russ).]
2. Бушуева Т.В. Диетотерапия при наследственной патологии обмена веществ, выявляемой по неонатальному скринингу: Автореферат дис. д.м.н. — М.; 2016 г. — 44 с. [Bushueva TV. *Dietoterapiya pri nasledstvennoi patologii obmena veshchestv, vyavlyaeмой po neonatal'nomu skriningu*. [dissertation abstract] Moscow; 2016. 44 p. (In Russ).]
3. Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Бушуева Т.В., и др. Диетотерапия при классической фенилкетонурии: критерии выбора специализированных продуктов без фенилаланина // *Вопросы современной педиатрии*. — 2013. — Т. 12. — № 5. — С. 40–48. [Borovik TE, Ladodo KS, Bushueva TV, et al. Dietotherapy of classical phenylketonuria: criteria for choosing specialized phenylalanine-free products. *Current pediatrics*. 2013;12(5):40–48. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v12i5.796.
4. Бушуева Т.В. Современный взгляд на проблему фенилкетонурии у детей: диагностика, клиника, лечение // *Вопросы современной педиатрии*. — 2010. — Т. 9. — № 11. — С. 157–160. [Bushueva TV. Phenylketonuria in children: diagnostics, clinic, treatment. *Current pediatrics*. 2010;9(11):157–160. (In Russ).]
5. Журба Л.Т., Мاستюкова Е.М. *Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни*. — М.: Медицина; 1981. — 272 с. [Zhurba LT, Mastjukova EM. *Narushenie psikhomotorogo razvitiya detei pervogo goda zhizni*. Moscow: Meditsina; 1981. 272 p. (In Russ).]
6. Студеникин В.М. *Нейродиетология детского возраста*. — М.: Династия; 2012. — 672 с. [Studenikin VM. *Neirodietologiya detskogo vozrasta*. Moscow: Dinastiya; 2012. 672 p. (In Russ).]
7. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2009. — 39 с. [*Normy fiziologicheskikh potrebnostei v energii i pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiiskoi Federatsii*. Metodicheskie rekomendatsii MR 2.3.1.2432-08. Moscow: Federal'nyi tsentr g'igieny i epidemiologii Rospotrebnadzora; 2009. 39 p. (In Russ).]
8. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2014;16(2):188–200. doi: 10.1038/gim.2013.157.
9. Arnold GL, Vladutiu CJ, Kirby RS, et al. Protein insufficiency and linear growth restriction in phenylketonuria. *J Pediatr*. 2002; 141(2):243–246. doi: 10.1067/mpd.2002.126455.
10. Dotremont H, Francois B, Diels M, Gillis P. Nutritional value of essential amino acids in the treatment of adults with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 1995;18(2):127–130. doi: 10.1007/bf00711746.
11. Koch R, Moseley KD, Yano S, et al. Large neutral amino acid therapy and phenylketonuria: a promising approach to treatment. *Mol Genet Metab*. 2003;79(2):110–113. doi: 10.1016/s1096-7192(03)00078-7.
12. Schindeler S, Ghosh-Jerath S, Thompson S, et al. The effects of large neutral amino acid supplements in PKU: an MRS and neuropsychological study. *Mol Genet Metab*. 2007;91(1):48–54. doi: 10.1016/j.ymgme.2007.02.002.