ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

БУШУЕВА ТАТЬЯНА ВЛАДИМИРОВНА

ДИЕТОТЕРАПИЯ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ, ВЫЯВЛЯЕМОЙ ПО НЕОНАТАЛЬНОМУ СКРИНИНГУ

14.01.08. – Педиатрия

14.01.11. – Нервные болезни

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор Т.Э. Боровик

доктор медицинских наук, профессор Л.М. Кузенкова

Москва 2015г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Список используемых сокращений	5
	Введение	6
Глава 1.	**Актуальные проблемы наследственной патологии обмена веществ, выявляемой по неонатальному скринингу (обзор литературы)**	15
	1.1.Роль неонатального скрининга в диагностике наследственных болезней обмена веществ	15
	1.2. Актуальные проблемы фенилкетонурии (ФКУ)	17
	1.3. Актуальные проблемы галактоземии	36
Глава 2.	**Материалы и методы исследования**	45
	2.1. Общая характеристика пациентов	45
	2.2. Методы исследования	48
	2.2.1. Клинические методы исследования	48
	2.2.2. Диетологические методы исследования	49
	2.2.3.Комплексная оценка показателей психоневрологического статуса и качества жизни	51
	2.2.4. Лабораторные методы исследования	53
	2.2.5. Специальные лабораторные методы исследования	54
	2.2.6. Инструментальные методы исследования	56
	2.2.7. Методы статистической обработки	57
Глава 3.	**Анамнестические, клинико-биохимические и антропометрические показатели пациентов с классической фенилкетонурией**	59
	3.1.Анамнестические данные пациентов с ФКУ	60
	3.2.Антропометрические показатели больных с ФКУ	62
	3.3.Клинико-диагностические показатели у больных фенилкетонурией перед назначением диетотерапии	73
	3.4. Соматическая патология и продолжительность грудного вскармливания у пациентов с фенилкетонурией первого года жизни	74
Глава 4.	**Нервно-психическое развитие и качество жизни больных фенилкетонурией**	78
	4.1. Перинатальная патология центральной нервной системы у больных ФКУ	78
	4.2. Психомоторное развитие больных ФКУ перед назначением	79
	4.3. Нервно-психическое развитие больных ФКУ через 1 год проведения диетотерапии	86
	4.4. Психоневрологическая патология у больных ФКУ на фоне диетотерапии более 1 года.	93
	4.5. Качество жизни больных фенилкетонурией на фоне длительно проводимой диетотерапии	98

Глава 5.	**Обоснование, разработка и оценка клинической эффективности диетотерапии для больных классической фенилкетонурией**	107
	5.1. Основные принципы диетотерапии при классической фенилкетонурии	107
	5.2. Аминокислотный скор специализированных продуктов и его влияние на аминокислотный спектр крови пациентов с фенилкетонурией.	113
	5.3.Характеристика новых отечественных специализированных продуктов для диетотерапии боьных ФКУ различного возраста	127
	5.3.1. Характеристика новых отечественных продуктов на основе смеси аминокислот без фенилаланина для больных ФКУ различного возраста.	129
	5.3.2.Характеристика низкобелковых и безбелковых продуктов отечественного производства для диетотерапии больных с ФКУ	137
	5.4. Клиническая эффективность новых отечественных специализированных продуктов на основе аминокислот без фенилаланина для больных ФКУ	142
	5.5. Клиническая эффективность новых отечественных низкобелковых и безбелковых продуктов	168
Глава 6	**Особенности клеточного иммунитета и активность внутриклеточных ферментов лимфоцитов периферической крови при классической ФКУ**	176
	6.1.Иммуннофенотип лимфоцитов периферической крови у больных фенилкетонурией	177
	6.2.Активность внутриклеточных ферментов периферических лимфоцитов у больных фенилкетонурией	189
Глава 7.	**Анамнестические, клинико-биохимические и антропометрические показатели пациентов с галактоземией I типа**	203
	7.1. Анамнестические данные пациентов с галактоземией I типа.	204
	7.2. Антропометрические показатели больных с галактоземией	207
	7.3. Клинико-диагностическе показатели и сопутствующая соматическая патология у больных с галактоземией I типа	215
Глава 8.	**Нервно-психическое развитие больных с галактоземией I типа**	224
	8.1. Перинатальная патология центральной нервной системы у больных галактоземией I типа	224
	8.2. Психомоторное развитие больных галактоземией перед назначением диетотерапии	225
	8.3. Психомоторное развитие больных галактоземией через 1	

год проведения диетотерапии. 236
8.4. Патология нервной системы и психо-речевое развитие у детей с галактоземией на фоне диетотерапии более 1 года. 246
Глава 9. Обоснование, разработка, и оценка клинической эффективности диетотерапии у больных с галактоземией
. 9.1.Основные принципы организации безлактозной/безгалактозной диеты для пациентов с галактоземией различного возраста 254
9.2. Обоснование, разработка состава и рецептура нового отечественного безлактозного продукта 268
9.3.Оценка клинической эффективности нового отечественного безлактозного продукта для больных галактоземией I типа 271
Глава 10. Особенности клеточного иммунитета и активность внутриклеточных ферментов лимфоцитов периферической крови у больных галактоземией I типа 279
10.1. Иммуннофенотип лимфоцитов периферической крови у больных 279
10.2.Активность внутриклеточных ферментов периферических лимфоцитов у больных у больных галактоземией 283
Заключение 292
Выводы 315
Практические рекомендации 318
Список литературы 319

Список используемых сокращений

ВН4	–	тетрагидробиоптерин
ГАЛК	–	галактокиназа
Г1ФУТ	–	галактозо -1- фосфатуридилтрансфераза
ГФА	–	гиперфенилаланинемия
ДГК	–	докозлгексаеновая кислота
ДНК	–	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИМТ	–	индекс массы тела
КЖ	–	качество жизни
ЛДГ	–	лактатдегидрогеназа
МГЦ	–	медикогенетический центр
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
НАДН Д		никотинамидадениндинуклеотид дегидрогеназа
Н ИОП	–	интегральная оптическая плотность
	–	никотинамидадениндинуклеотид дегидрогеназы
НБО	–	наследственные болезни обмена веществ
НС	–	неонатальный скрининг
ОБ	–	общий балл
ПНЖК		полиненасыщенные жирные кислоты
СДГ	–	сукцинатдегтдрогеназа
СФ	–	социальное функционирование
ТГ	–	тотальная галактоза
УДФГЭ	–	уридиндифосфат-галактозо-4- эпимераза
ФА	–	фенилаланин
ФАГ	–	фенилаланингидроксилаза
ФКУ	–	фенилкетонурия
ФФ	–	физическое функционирование
ФШ	–	функционирование в саду/школе
	–	(ролевое функционирование)
ЭФ	–	эмоциональное функционирование
ЭЭГ	–	электороэнцефалограмма
L ИОП	–	интегральная оптическая плотность лактатдегидрогеназы
NK клетки	–	нормальные киллеры
S ИОП	–	интегральная оптическая плотность сукцинатдегидрогеназы

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Наследственные нарушения обмена веществ (НБО) отличаются генетической гетерогенностью, мультисистемным поражением и клиническим полиморфизмом с преобладанием патологических симптомов со стороны центральной нервной системы (ЦНС). Около 40% этих заболеваний имеют раннее начало, прогредиентное течение, завершаются летальным исходом в раннем детском возрасте или инвалидизацией больного.

Большая роль в их этиологии принадлежит хромосомным аномалиям, обусловливающим патологическую направленность метаболизма белков, жиров, углеводов и их производных [5, 6, 23, 201]. По различным данным, суммарная частота наследственных болезней обмена веществ среди новорожденных составляет приблизительно 1:1000-1:5000 [30, 54 , 219, 288].

Важнейшим этапом в предупреждении тяжелых осложнений и инвалидизирующих расстройств у детей является ранняя диагностика и назначение патогенетической терапии на доклиническом этапе [6, 15, 194]. Это стало возможным только с помощью проведения массового скрининга новорожденных детей [28, 269, 277, 286].

Внедрение с 1983 года в Российской Федерации неонатального скрининга на фенилкетонурию (ФКУ) и врожденный гипотиреоз, а с 2006 года - на адреногенитальный синдром, галактоземию и муковисцидоз позволило не только своевременно выявлять эти формы патологии, начать коррекцию метаболических нарушений, но и получить сведения о частоте указанных заболеваний [18, 28, 29, 35, 85]. Согласно данным неонатального скрининга за 2012 год, частота фенилкетонурии в Российской Федерации составляет 1: 6 971, галактоземии - 1:20149 [30].

Особое место в лечении НБО занимает диетотерапия, которая является патогенетическим методом коррекции врожденных метаболических нарушений и, согласно накопленному мировому опыту, в большинстве случаев должна

проводиться пожизненно с учетом особенностей каждого возрастного периода [23, 54, 251, 253].

Основным принципом диетотерапии является ограничение или полное исключение патогенетически значимых компонентов пищи с целью обойти метаболический блок и предупредить накопление продуктов аномального обмена, оказывающих токсическое воздействие на организм ребенка. При нарушениях аминокислотного обмена, в том числе и ФКУ, из рациона больных исключаются высокобелковые натуральные продукты питания, уменьшается квота общего белка [23, 54, 189, 192]. При классической форме галактоземии назначается пожизненная безгалактозная/безлактозная диета с исключением женского молока, детских молочных смесей, цельного молока и его производных, являющихся основными источником лактозы/галактозы. Обсуждается целесообразность и длительность применения диетотерапии при других формах галактоземии [81, 109, 114, 152].

В последние годы, несмотря на накопленный опыт в диагностике и лечении ФКУ, возрастает интерес к новым видам терапии и возможностям совершенствования диетического лечения [3, 225, 281]. Активно обсуждаются вопросы потребности и обеспеченности больных различных возрастных групп белком, аминокислотами, жирами, витаминами и другими нутриентами [60, 112, 172, 176, 182, 272], изучается взаимосвязь между качественным составом белкового компонента пищи и показателями физического и психомоторного развития больных детей [88, 98, 171, 246, 247].

Большое внимание уделяется изучению отдаленных результатов лечения и его влияния на нервно-психическую сферу, качество жизни больных с НБО, возможностям его улучшения, в том числе за счет оптимизации состава и расширения ассортимента специализированных продуктов, организации психологической и социальной помощи больным и их семьям [142, 246, 259, 271].

Отсутствие единых подходов к лечению галактоземии и дальнейшему наблюдению за больными указывает на необходимость проведения

сравнительных исследований для выявления положительных или отрицательных последствий различной тактики ведения данного заболевания [72, 115, 152].

Обсуждаются патофизиологические механизмы повреждения нервной системы, различных органов и тканей под воздействием повышенных концентраций фенилаланина и галактозы при метаболической декомпенсации в экспериментальных условиях [133, 153, 180, 186, 282].

Учитывая все вышесказанное, чрезвычайно важным является анализ влияния длительно проводимой диетотерапии на нутритивный статус, нервно-психическое развитие и качество жизни больных ФКУ и галактоземией, а также обоснование и разработка новых отечественных продуктов лечебного питания со специально заданным составом, оптимизация терапевтической коррекции НБО, которые выявляются в Российской Федерации путем неонатального скрининга.

Цель исследования: научно обосновать необходимость разработки и включения в состав патогенетической диетотерапии новых отечественных специализированных продуктов для больных с наследственными нарушениями аминокислотного и углеводного обмена, выявляемых по неонатальному скринингу.

Задачи исследования:

1. Определить антропометрические, биохимические и иммунологические параметры у больных с классической фенилкетонурией и галактоземией I типа на фоне элиминационной диетотерапии.
2. Установить влияние гипофенилаланиновой диеты на неврологический статус и качество жизни больных фенилкетонурией в зависимости от начала ее проведения.
3. Обосновать и разработать состав отечественных специализированных продуктов на основе аминокислот без фенилаланина, а также безбелковых и низкобелковых продуктов на основе крахмалов, оценить их безопасность и эффективность у больных фенилкетонурией.

4. Установить особенности неврологического статуса больных с галактоземией в зависимости от формы и тяжести течения заболевания.
5. Разработать состав и рецептуру нового отечественного безлактозного продукта, обогащенного докозогексаеновой кислотой, оценить его безопасность и эффективность у больных галактоземией.
6. Разработать алгоритм назначения лечебного питания и выбора безлактозных смесей на различной белковой основе для больных галактоземией I типа.

Научная новизна

Впервые сформулирована современная медико-биологическая концепция оптимизации диетотерапии фенилкетонурии и галактоземии у детей.

Впервые в педиатрической практике проведено комплексное проспективно-ретроспективное исследование особенностей течения классической фенилкетонурии и галактоземии I типа на основании оценки параметров физического развития, показателей неврологического статуса, лабораторных и инструментальных данных в зависимости от начала патогенетической диетотерапии и длительности ее проведения.

Доказано, что у больных с фенилкетонурией при поздно установленном диагнозе и отсроченном начале лечения отмечаются нарушения физического развития: избыточная масса тела и ожирение – у 14%, недостаточная масса тела у 13%, низкорослость – у 10%, а также задержка психомоторного развития у 65% пациентов и регресс ранее приобретенных моторных навыков - у 3%.

Показано, что на фоне патогенетической гипофенилаланиновой диеты, проводимой более 3-х лет пациентам с поздно начатым лечением (после 3-х мес. жизни), отмечается положительная динамика неврологических симптомов, однако, умственная отсталость различной степени тяжести формируется в 5,3 раза чаще, чем у больных, выявленных по неонатальному скринингу и рано начавших получать лечение.

Установлено, что своевременное назначение гипофенилаланиновой диеты с включением современных специализированных продуктов без фенилаланина, сбалансированных по макро- и микронутриентному составу, и строгое ее

соблюдение позволяют обеспечить адекватное физическое и нервно-психическое развитие больных фенилкетонурией.

Впервые показано, что своевременно начатое лечение (до 3-х мес. жизни), способствует повышению качества жизни больных фенилкетонурией, особенно параметров психосоциального здоровья: эмоционального тонуса, адаптации в дошкольных и школьных учреждениях, эффективности обучения. Однако указанные показатели больных ФКУ остаются на более низком уровне по сравнению со здоровыми сверстниками. Самостоятельное расширение диеты подростками снижает степень их социальной адаптации, что требует более пристального врачебного контроля.

Установлено, что применение специализированных продуктов без фенилаланина, имеющих скор незаменимых аминокислот (лизина, треонина, изолейцина, лейцина, валина, метионина, триптофана, тирозина) менее 95% приводит к снижению их содержания в крови и повышению уровня фенилаланина, что указывает на конкурентные отношения названных аминокислот и фенилаланина при проникновении в кровеносное русло.

Для больных ФКУ различного возраста впервые в России разработаны современные отечественные специализированные продукты повышенной биологической ценности, обогащенные длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами, олигосахаридами, эссенциальными микронутриентами, а также созданы новые низкобелковые и безбелковые продукты, позволяющие расширить ассортимент гипофенилаланиновой диеты и повысить ее энергетическую ценность. Доказана их хорошая переносимость, высокая клиническая эффективность в отношении физического и нервно-психического развития больных.

Впервые показано, что при систематическом нарушении диетического режима больными ФКУ повышение уровня фенилаланина крови сопровождается снижением В-лимфоцитов, Т-цитотоксических лимфоцитов и NK-клеток и увеличением активности митохондриальных ферментов дыхательной цепи –

сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и никотинамидадениндинуклеотид дегидрогеназы (НАДН-дегидрогеназы).

Впервые установлено, что тяжесть манифестации клинических симптомов при галактоземии зависит от степени снижения активности галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (менее 10%, от 10 до 25%, более 25% по отношению к среднему референсному значению), повышения концентрации общей галактозы (выше или ниже 10 мг%) и наличия мажорной мутации Q188R в гомозиготном или гетерозиготном состоянии с другими мутациями).

Установлено, что при галактоземии I типа классический вариант заболевания с жизнеугрожающим течением, требующим проведения интенсивной терапии и максимально раннего (в первые 10 дней жизни ребенка) назначения патогенетической безлактозной/безгалактозной диеты, наблюдается у 39% больных, выявленных по неонатальному скринингу. При других клинических вариантах галактоземии, включая вариант Дуарте (мутация N314D в компаундгетерозиготном или гомозиготном состояниях), отмечено вариабельное течение заболевания: от среднетяжелого (28,4%) до субклинического (16,8%). Отсутствие клинических симптомов выявлено у 9,9% детей, гомозиготных по мутации N314D, и у 5,9% гетерозиготных носителей мутации Q188R, при пограничном уровне общей галактозы крови по результатам неонатального скрининга.

Показано, что при классической галактоземии безлактозная/безгалактозная диета, начатая после 10 дня жизни, позволяет избежать летального исхода, но полностью не предупреждает формирование отдаленных неврологических нарушений в виде недоразвития речи разного уровня у 100% больных, расстройств моторной функции у 13%, умственной отсталости у 10%. Нейрорадиологические признаки поражения вещества головного мозга выявлены у 18% этих больных.

Впервые разработан и налажен промышленный выпуск новой отечественной безлактозной смеси «Нутрилак безлактозный+», обогащенной длинноцепочечными жирными кислотами, доказана ее высокая клиническая

эффективность и безопасность при использовании у больных галактоземией I типа.

Впервые показано, что дифференцированный подход к назначению диетотерапии с учетом уровня галактозы крови, выраженности цитолиза, тяжести течения заболевания позволяет сохранить грудное вскармливание при легких клинических вариантах галактоземии, ограниченно использовать его при среднетяжелых формах и полностью исключить при тяжелом течении галактоземии. Однако на фоне строгой безлактозной/безгалактозной диеты уровень общей галактозы остается повышенным относительно здоровых детей за счет её эндогенного синтеза.

Впервые установлено, что несмотря на проведение безлактозной/безгалактозной диеты у больных с тяжелым течением галактоземии количество В-лимфоцитов и активность сукцинатдегидрогеназы уменьшаются, являясь предиктором преждевременного апоптоза и повышенного риска ранней нейродегенерации в условиях метаболической декомпенсации.

Практическая значимость

Установлены особенности физического и нервно-психического развития больных ФКУ в зависимости от начала патогенетической диетотерапии и качественных характеристик применяемого специализированного продукта.

Определена биологическая ценность (аминокислотный скор эссенциальных больших нейтральных аминокислот, т.е. их содержание по отношению к таковым в «идеальном белке») специализированных продуктов без фенилаланина, широко применяемых в питании больных ФКУ в Российской Федерации. Установлено, что снижение скора (менее 95%) указанных аминокислот в продукте сопровождается повышением уровня фенилаланина в крови больных фенилкетонурией.

Разработаны новые отечественные специализированные продукты высокой биологической и пищевой ценности на основе аминокислот без фенилаланина серии «Нутриген -phe», а также низко- и безбелковые продукты на основе крахмалов и углеводно-жировых концентратов серий «Нутриген» и «Детка» для

больных ФКУ различного возраста. Разработан специализированный продукт «Нутрилак безлактозный +» для больных галактоземией

Установлено, что для организации патогенетической диетотерапии больных с ФКУ и галактоземией целесообразно использовать современные Российские нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах (МР 2.3.1.2432-08).

Показана необходимость медикаментозной профилактики остеопороза у больных галактоземией старше 1 года с подбором безлактозных препаратов кальция и витамина D; при наличии неврологической симптоматики рекомендовано применение противосудорожных, ноотропных и метаболических препаратов, не содержащих лактозу.

Для обеспечения высокой эффективности диетотерапии и удовлетворительной комплаентности пациента необходимо совместное ведение больных с наследственной патологией обмена веществ специалистами различного профиля (педиатр, невропатолог, диетолог, психолог, генетик).

Доказано, что своевременная патогенетическая дифференцированная и контролируемая диетотерапия позволяет предотвратить тяжелые неврологические нарушения и повысить качество жизни больных ФКУ, а при классической галактоземии - избежать летального исхода.

Внедрение результатов в практику

Основные результаты и научные разработки внедрены в клиническую практику отделения питания здорового и больного ребенка, отделения психоневрологии и психосоматической патологии, отделения патологии раннего детского возраста, Консультативно-диагностического центра ФГБУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, Государственного Казенного Учреждения Здравоохранения «Диагностический центр (медикогенетический)» г.Санкт- Петербурга.

Результаты исследования представлены в «Федеральных клинических рекомендациях по оказанию медицинской помощи детям с фенилкетонурией и нарушениями обмена тетрагидробиоптерина» и «Федеральных клинических

рекомендациях по оказанию медицинской помощи детям с галактоземией», утвержденных Союзом педиатров России и размещенных на сайте МЗ РФ http://www.femb.ru

Материалы работы внедрены в педагогический процесс кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Отдела постдипломного образования ФГБУ «НЦЗД» Минздрава России, кафедры педиатрии ГБОУ ДПО Российской медицинской академии последипломного образования МЗ РФ.

Глава 1. АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ, ВЫЯВЛЯЕМОЙ ПО НЕОНАТАЛЬНОМУ СКРИНИНГУ (обзор литературы)

1.1. Роль неонатального скрининга в диагностике наследственных болезней обмена веществ

Выдающимся событием медицинской науки стало завершение в 2003 году международной программы «Геном человека», целью которой явились полногеномное секвенирование ДНК человека, идентификация и картирование генов, изучение возможностей применения полученных результатов для совершенствования методов лечения наследственных заболеваний [148, 149].

В последнее десятилетие проблема редких (орфанных) болезней, большинство из которых являются генетически детерминированными, становится все более актуальной [3, 18, 201]. Возросший интерес обусловлен реальной возможностью ранней диагностики этих заболеваний и расширением потенциала эффективных способов лечения [23, 30, 54].

Особенно важны эти вопросы для врачей педиатров, неврологов и клинических генетиков, так как многие орфанные болезни становятся причиной младенческой смертности или тяжелой инвалидности в случаях поздней диагностики и отсутствия лечения [5, 15, 38, 288]. Большинство больных детей с редкими наследственными болезнями страдают задержкой физического, моторного и когнитивного развития. В подростковом и юношеском возрасте многие пациенты испытывают трудности социально адаптивного характера, причина которых может быть связана с несвоевременной диагностикой, неадекватным лечением, неудовлетворительной комплаентностью [100, 105, 190, 215, 260].

В настоящее время наиболее эффективным методом ранней диагностики наследственных болезней и профилактики их тяжелых последствий является неонатальнй скрининг (НС) [30, 38, 201]. Согласно Международным правилам [276, 277], в программу неонатального скрининга включаются заболевания, которые соответствуют медико-социальным и экономическим требованиям, основное из которых - доступность для практического здравоохранения методов диагностики и средств превентивного лечения.

Первым заболеванием, соответствующим указанным требованиям и рекомендованным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для включения в программу НС, была фенилкетонурия (ФКУ) [5, 54]. Несмотря на то, что распространенность ФКУ в различных популяциях и этнических группах значительно варьирует от 1: 4 000 в Ирландии [195] и 1: 4 192 в Турции [255] до 1: 100 000 в Финляндии [129], это заболевание в настоящее время включено в программы скрининга большинства стран мира [201, 286].

В Российской Федерации нормативно-правовое регулирование обследования новорожденных детей на наследственные заболевания осуществляется Министерством здравоохранения РФ и региональными органами управления здравоохранением [30]. Стартовавший с 70-80-х годов XX века в крупных медико-генетических центрах СССР неонатальный скрининг на ФКУ и врожденный гипотиреоз распространился к 90-м годам по всей территории России [29].

С октября 2006 г в Российской Федерации в программу неонатального скрининга были включены еще три заболевания: муковисцидоз, адреногенитальный синдром и галактоземия [35]. За последние годы, по данным МЗ РФ отмечен высокий процент охвата обследованием новорожденных детей, определение частоты указанных заболеваний в России, оказание своевременной помощи больным детям. Установлено, что в 2012 году средняя частота фенилактонурии составила 1: 6 971 с колебаниями от 1:5 458 в Центральном Федеральном округе до 1:9 486 в Южном Федеральном округе, средняя частота галактоземии I типа – 1: 20 149 [30].

Главная цель НС – предотвращение развития тяжелой инвалидизации путем раннего выявления болезни и своевременного назначения патогенетической терапии [26, 286]. Для классических форм ФКУ и галактоземии таковой является диетическое лечение с ограничением или полным исключением патогенетически значимых нутриентов и замещением их специализированными продуктами лечебного питания [3, 23, 37, 54].

1.2. Актуальные проблемы фенилкетонурии

Фенилкетонурия (ФКУ) - наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, в основе которого лежит нарушение преобразования фенилаланина в тирозин. Впервые болезнь была описана в 1934 г австрийским химиком А. Феллингом, наблюдавшим двух сибсов с умственной отсталостью и резко увеличенным количеством фенилпировиноградной кислоты в моче, что было определено посредством реакции с треххлорным железом [36]. В 1935 году Jarvis G. обнаружил резкое снижение фермента фенилаланингидроксилазы (ФАГ) в биоптате печени больных ФКУ [36], а в 1953 году группа ученых Бирмингемского детского госпиталя (Великобритания), которую возглавлял H. Bickel, впервые опубликовала наблюдения о положительном влиянии диеты с низким содержанием белка и фенилаланина на поведение детей ФКУ [75 - 77].

В настоящее время известно, что ФКУ объединяет несколько генетически гетерогенных форм, проявляющихся гиперфенилаланинемией (ГФА) и сходных по клиническим признакам. Согласно электронной базе данных Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), различают две группы ГФА: первая обусловлена нарушением активности фермента ФАГ, вторая развивается вследствие нарушения метаболизма тетрагидробиоптерина (BH4) – кофактора ФАГ [80]. Современная классификация ГФА строится на основе генетической гетерогенности нарушений метаболизма ФА (табл. 1).

Известно более 800 мутаций в гене фермента фенилаланин-4-гидроксилаза и число вновь обнаруженных мутаций постоянно увеличивается [80,107].

Для российской популяции наиболее частой (61,4%) является мутация p.Arg408Trp, с частотой более 1% встречаются мутации IVS10-11g>a (4,1%), p.Arg261Gln (3,3%), IVS12+1g>a (2,3%), p.Arg252Trp (1,82%), p.Arg158Gln (1,65%), p.Pro281Leu(4,95%), а также мутация IVS4+5g>t (1,49%), которая для стран Европы является редкой [40].

Таблица 1.

Этиопатогенетическая классификация фенилкетонурии и гиперфенилаланинеми *

Код OMIM	Название патологии	Фермент	Ген	Локализация гена
261600	ФАГ- зависимая фенилкетонурия (ФКУ, ФАГ дефицит)	Фенилаланин-4-гидроксилаза	PAH	12q22-q24.2
261640	ГиперфенилаланинемияBH4-дефицит, A (Фенилкетонурия III типа)	6-пирувоилтетрагидроптеринсинтаза (PTPS)	PTS	11q22.3-q23.3
233910	ГиперфенилаланинемияBH4-дефицит, B	Гуанозинтрифосфатциклогидролаза (GTPCH)	GCHI	14q22.1-q22.2
261630	ГиперфенилаланинемияBH4-дефицит, C (Фенилкетонурия II типа)	Дигидроптеридинредуктаза (DHPR)	QDPR	4p15.31
264070	ГиперфенилаланинемияBH4-дефицит, D	Птерин-4-альфа-карбиноламиндегидратаза (PCD)	PCBD	10q22
182125	ГиперфенилаланинемияBH4-дефицит	Сепиаптеринредуктаза (SR)	SPR	1.1.1.153

*-Blau N. 2011 [80]

В результате мутаций гена ФАГ синтезируется дефектный энзим фенилаланин-4-гидроксилаза с нестабильной структурой и недостаточной активностью, не способный осуществлять реакцию преобразования ФА в тирозин, что является этиопатогенетической основой классической ФКУ [244].

Нарушение обмена ФА приводит к увеличению концентрации указанной аминокислоты в биологических жидкостях организма, избыток ее метаболизируется альтернативными путями с образованием и накоплением аномальных продуктов обмена (фенилпировиноградная, фенилуксусная, фенилмолочная кислоты) [80]. Одновременно отмечается снижение концентрации тирозина и дисбаланс других аминокислот в крови и ликворе [64, 137, 138, 139, 203, 204]. У больных ФКУ при отсутствии патогенетического лечения нарушаются процессы миелинизации нервных волокон, как предполагается, вследствие токсического действия и его метаболитов на нервную ткань, снижается синтез катехоламинов, гормонов щитовидной железы и меланина из-за недостаточного образования тирозина [80, 187, 200]. Кофактором реакции

гидроксилирования ФА является дигидробиоптерин, который за счет никотинамидадениндинуклеотидфосфата восстанавливается с образованием тетрагидробиоптерина [80]. При недостаточности ферментов, принимающих участие в метаболизме BH4, количество и его активность снижаются, что отрицательно сказывается на активности ФАГ и в некоторых случаях проявляется повышением ФА в крови, не относящимся к классической ФКУ [79, 80]. Тетрагидробиоптерин является также кофактором реакций преобразования тирозина, триптофана и оксида азота (рис. 1).

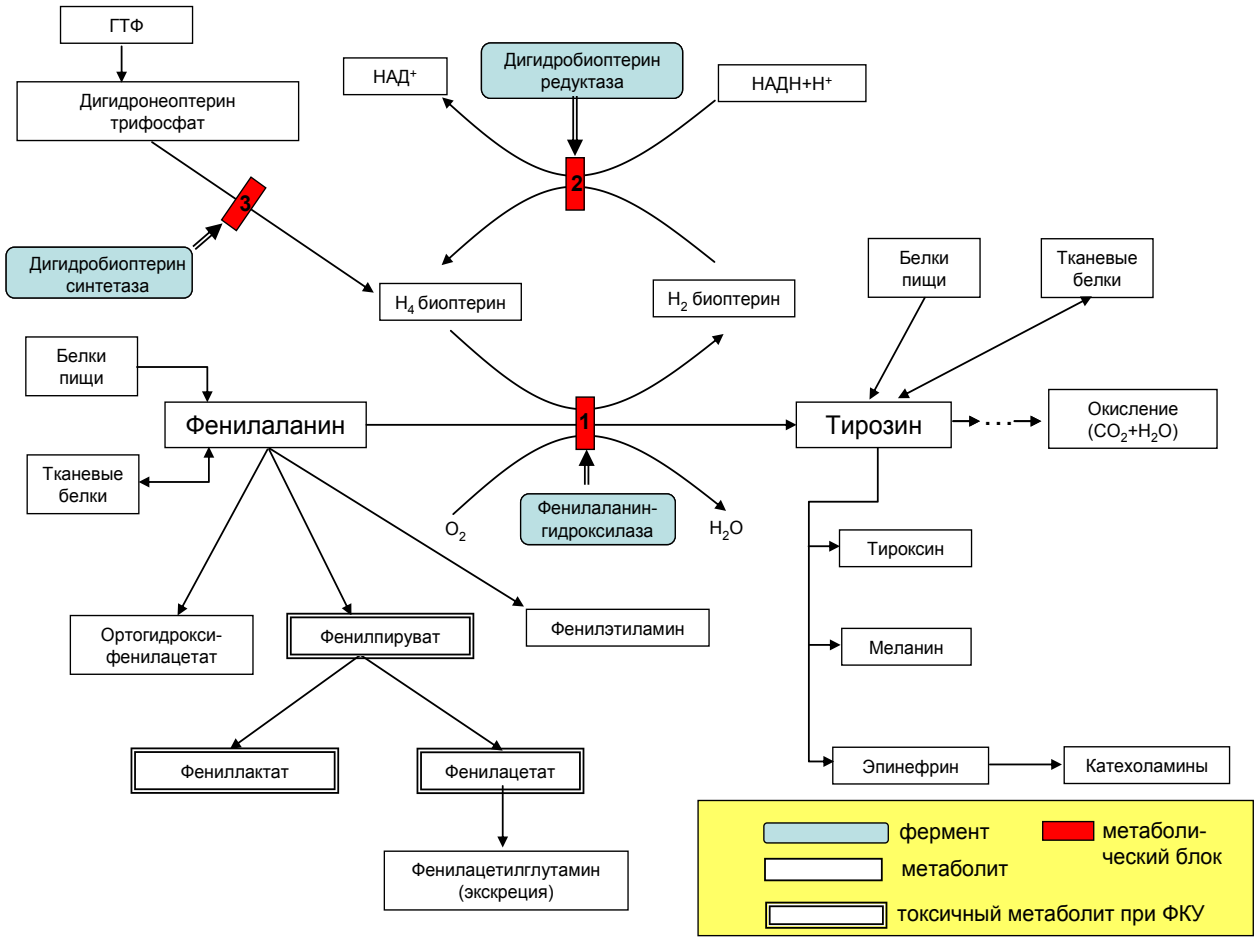


Рис. 1 Биохимическая реакция преобразования фенилаланина в тирозин [3].

В основе неонатального скрининга ФКУ лежит определение биохимического фенотипа – уровня фенилаланина в сыворотке крови. Рабочая классификация ГФА ориентирована на содержание ФА в сыворотке крови,

определенное в момент неонатального скрининга, что косвенно отражает степень поражения и резидуальную активность фермента ФАГ [38, 80]. Результат скрининга считается положительным, если уровень ФА в крови првышает 120 мкмоль/л (2 мг%) [3].

С середины XX века в странах, где проводится неонатальный скрининг, основным методом лечения ФКУ является диетотерапия с ограничением пищевого ФА и натурального белка [36,54,56]. Результат лечения считается положительным при адекватном нервно-психическом развитии больного ФКУ, что наблюдается при рано начатом лечении [179].

Наряду с исследованиями и совершенствованием диетологических методов лечения ведутся разработки и клинические испытания альтернативных методов терапии. В настоящее время наиболее активно исследуется роль синтетического аналога тетрагидробиоптерина - сапроптерина дигидрохлорид (Куван), оценивается его эффективность и безопасность при использовании у больных ФКУ [229, 251, 254]. Указанный препарат является патогенетической терапией в случаях генетически обусловленного дефицита BH_4 (тетрагидробиоптерина) и рекомендуется также при умеренных формах ФКУ и ГФА, сопровождающихся резидуальной активностью ФАГ и предположительно чувствительных к терапии сапроптерином [254]. В данном случае сапроптерина гидрохлорид выступает в роли фармакологического шаперона, стабилизирующего тетрамерную структуру молекулы ФАГ и способствующего повышению функциональной активности фермента [63, 79]. По данным различных авторов, от 17 до 70% пациентов с ФКУ «отвечают» на прием сапроптерина снижением уровня ФА в крови на 30% [136, 251, 259], при этом большая роль отводится генотипу больного, который определяет резидуальную активность фермента [80, 116, 128]. Аргументы в пользу применения сапроптерина основаны на его потенциальной способности повышать толерантность к пищевому ФА, что дает возможность расширить диету пациентов с ФКУ за счет натуральных продуктов (натуральных круп, овощей, макаронных изделий и т.п.) и снизить квоту специализированного продукта в суточном рационе больных [63].

Однако, в исследованиях последних лет показано, что расширение диеты, являющееся целью длительного применения сапроптерина и сопровождающееся снижением потребления больными аминокислотной смеси, значительно обедняет рацион эссенциальными минорными факторами питания (витаминами, макро- и микроэлементами) и повышает риск развития тяжелых дефицитных состояний [112, 176, 225, 228]. Вместе с тем недостаточность питания может отрицательно влиять на функции тетрагидробиоптерина, так недостаточность витамина С, обладающего влиянием на процессы фосфорелирования и окисления, может снижать биодоступность эндогенного BH4 [80, 254].

Lammardo A.M. et al. (2013) акцентируют внимание на высоком риске витаминно-минерального дисбаланса на фоне применения недиетических методов лечения ФКУ [176]. Aldámiz-Echevarría L. et al (2013), в течение длительного времени каждые полгода исследовали рост, массу тела и индекс массы тела у 34 детей с ФКУ, получавших сапроптерин и расширенную диету с большим количеством натурального белка, и у 76 больных, находящихся на обычной гипофенилаланиновой диете. Выявленная тенденция к более низкому росту у пациентов, получавших сапроптерин, по мнению авторов, была связана с недостаточностью питания, несмотря на увеличение квоты натурального белка [61]. В 2015 г американские ученые показали, что основная причина отказа от приема сапроптерина – это отсутствие эффекта от лечения и побочные реакции на препарат [229].

Заместительная ферментотерапия при ФКУ не применяется из-за высокой нестабильности энзима фенилаланин-4-гидроксилазы и невозможности его использования в инъекциях [80]. Аналогом, способным преобразовывать ФА, является фенилаланин аммоний лиаза (PAL) – рекомбинантный прокариотический фермент (recombinant Anabaena variabilis сокращенно - PAL), продуцированный в культуре E. coli и конъюгированный с полиэтиленгликолем (PEG) для снижения его иммуногенности [183]. Данный фермент конвертирует ФА, в аммиак и транс изомер β-фенилакриловой кислоты (транс-коричную кислоту), его структура более стабильна, чем у ФАГ, и он не нуждается в

присутствии кофактора [251]. Клинические исследования на добровольцах (взрослые больные с ФКУ показали, что снижение уровня ФА в крови наблюдалось через 8 часов после однократного подкожного введения препарата в дозе до 1 мг/кг, эффект сохранялся около 20 дней. Однако у 30% пациентов отмечались нежелательные явления в виде местных и генерализованных аллергических реакций [183].

В поисках новых способов лечения ФКУ проводятся эксперименты по трансплантации гемопоэтических, стволовых клеток, донорских гепатоцитов, экспрессирующих ФАГ [130]. В центре внимания последних лет находятся генно-инженерные методы лечения ФКУ, испытание которых проводится на экспериментальных животных [221]. Однако, генная терапия, направленная на клетки печени, вызывает временное повышение активности ФАГ, так как регенерация гепатоцитов больного ФКУ приводит к устранению геномов рекомбинантного аденоассоциированного вируса (AAV), рассматриваются другие способы воздействия на мутации в гене ФАГ, являющиеся причиной нестабильной структуры фермента [251].

Таким образом, современные направления лечения ФКУ, многообразны и ориентированы на самые различные уровни этиопатогенеза заболевания, начиная с изменения состава питания, медикаментозной коррекции активности ферментов и заканчивая воздействием на структуру ДНК. Несмотря на то, что диетотерапия, как наиболее физиологический способ лечения, по-прежнему остается основой пожизненной терапии больных ФКУ, Yi S.H. and Sinah B.H. (2015) отмечают необходимость расширения доказательной базы ее эффективности [281].

Анализ работы метаболических центров в Европе показал многообразие подходов к организации диетотерпии данного заболевания [56, 60, 286]. Обязательными для назначения диетического питания являются определение квоты общего белка, пищевого фенилаланина, выбор источника натурального белка и вида специализированного продукта, установление терапевтического диапазона уровня ФА крови, контроль нутритивного статуса и нервнопсихического развития [50, 53, 87].

ФА – это эссенциальная аминокислота, необходимая для синтеза собственных белков организма, которая должна быть представлена в количестве достаточном для репарации тканей, обеспечения нормального роста и развития в детском возрасте, для сохранения процессов преобразования белка у взрослых людей. Для больных ФКУ незаменимой аминокислотой становится также тирозин, в норме образующийся из ФА [86].

Определить потребности в одном ФА без тирозина сложно, так как степень конверсии ФА в тирозин при нормальной активности ФАГ варьирует [86, 107]. Kindt E. с соавт. (1980) указывают, что минимальные потребности в ФА у больных с ФКУ не отличаются от таковых у людей с нормальной активностью фермента ФАГ [96, 97, 165]. Текущие потребности в ФА зависят от соотношения фенилалнин/тирозин и могут повышаться у взрослых с ФКУ от 14 мг/кг массы тела в сутки до 25-27 мг/кг/сут [52, 275]. Используя методику стабильных изотопов Zello G. с соавт (1990) показали, что потребности в ФА у здоровых взрослых людей составляют 9,1 мг/кг/сут [284], Cortney-Martin G. с соавт. (2002) считают, что для детей с ФКУ школьного возраста минимальные потребности составляют около 14 мг/кг [99].

В руководстве США по ведению больных с ФКУ указано суточное рекомендуемое потребление ФА от 130 - 430 мг в младенческом возрасте до 200-1100 мг у взрослых, при этом рекомендуется потребление тирозина в количестве, почти в 10 раз превышающем потребности в ФА [247, 261].

Рекомендуемое больным ФКУ потребление общего и натурального белка как основного источника ФА различаются в странах Европы и Америки. Более высокое потребление общего белка назначают в странах Северной и Южной Европы (более 2-3 г/кг/сут), чуть меньше (2,5 г/кг) в странах Восточной Европы, наименьшие потребности в белке используются странами Западной Европы (2-2,5 г/кг) [56, 60]. Максимальное суточное потребление общего пищевого протеина (3-3,5 г/кг) рекомендуют в США [53, 247, 261].

Более высокая доза белкового эквивалента по сравнению с безопасным уровнем белка, регламентированным FAO/WHO/UNU [275], осуществляется в

первую очередь за счет аминокислотных смесей, что способствует повышению ретенции азота и толерантности к пищевому ФА [51,52, 125, 166]. Повышенная скорость абсорбции аминокислот может привести к снижению их утилизации и включения в белковый синтез [101]. В связи с этим в Великобритании суточное количество потребляемого общего белка для больных ФКУ первых двух лет жизни составляют 3 г/кг массы тела, для пациентов старше двух лет – 2 г/кг массы тела [56, 60]. Однако данное количество превышает рекомендуемое в этой стране потребление общего белка для здоровых младенцев примерно на 30%. В качестве положительного аргумента некоторые авторы указывают, что более высокая суточная квота специализированных продуктов на основе смесей аминокислот без ФА увеличивает потребление больших нейтральных аминокислот [235, 237] и является профилактикой белковой недостаточности [226].

Другие специалисты считают, что суточный эквивалент белка, комбинированный из натуральных продуктов и специализированного продукта - заменителя без ФА, должен назначаться исходя из рекомендаций для здоровых людей [56, 220].

В пользу такого подхода свидетельствуют исследования азотистого баланса и метаболизма меченного валина у здоровых взрослых и больных ФКУ одного возраста, имеющих сходные показатели физического развития. В результате никаких значимых различий в темпах окисления, распада и синтеза белка у пациентов с ФКУ и здоровых людей не наблюдалось. Авторы сделали вывод о том, что для взрослых с ФКУ (за исключением беременных женщин) потребности в белке не должны быть повышены, даже если большая часть белка пищи представлена продуктом на основе смеси аминокислот [173, 258].

Тактика ведения беременных женщин, больных ФКУ, основана на систематическом и тщательном контроле уровня фениланаина крови, коррекции диеты и тесном взаимодействии с лечащим врачом во избежании рождения ребенка с пороками развития (синдром «материнской ФКУ») [230].

Hennerman J. с соавт. (2013) предположили, что долгосрочное потребление высоких доз смесей на основе L-аминокислот без ФА может стать причиной

повреждения функции почек, так как при обследовании 67 пациентов с ФКУ в возрасте от 15 до 43 лет, получавших повышенную квоту пищевого белка, у 19% больных было выявлено снижение клубочковой фильтрации, у 31% - протеинурия, у 7% - альбуминурия [135].

Koletzko B. с соавт. (2013) указывают, что повышенное потребление белка в грудном и раннем возрасте может способствовать развитию у детей избыточной массы тела в более старшем возрасте [171], однако, длительное ограничение незаменимых аминокислот, в частности ФА, у больных ФКУ детей может оказывать негативное влияние на их рост и физическое развитие [66, 108].

Burrage L.C. с соавт. (2012) отмечают тенденцию к развитию повышенной массы тела и ожирения у американских пациентов с ФКУ и связывают этот факт с особенностями национальных традиций питания, использованием разнообразных низкобелковых продуктов на основе крахмалов, в том числе низкобелковых аналогов «fast food» (чипсов, низкобелковых сосисок, лазаньи и других блюд) [88]. Другие исследования также выявили тенденцию к избыточной массе тела и ожирению у отдельных больных с ФКУ [224, 227], а также нормализацию повышенного адипонектина в плазме крови на фоне строгой гипофенилаланиновой диеты [239]. Чтобы избежать дальнейшее увеличение массы тела, при организации лечебного питания таких пациентов следует ориентироваться на среднюю массу тела для данного возраста [193].

Учитывая неоднозначность взглядов на потребности в нутриентах у больных ФКУ и различие пищевых предпочтений, многие авторы рекомендует индивидуализированный подход к назначению лечебного питания в зависимости от толерантности больного к пище и ФА, а также учета возрастных национальных норм потребления основных нутриентов и энергии [50, 188, 210]. Целесообразным считается, что дневной гипофенилаланиновый рацион пациентов с классической ФКУ в среднем должен содержать от 5 до 10 г натурального белка, что составляет не более 25% потребления общего белка в сутки, при этом количество ФА в используемых натуральных продуктах не должно превышать 2-9% [194].

С целью обеспечения оптимального белкового синтеза и высокой биодоступности нутриентов детям первого года жизни в качестве источника натурального белка безальтернативно рекомендуется грудное молоко и только при его отсутствии - детская молочная смесь, в дальнейшем в рацион вводят продукты прикорма (фрукты, овощи, низкобелковые инстантные каши) и специальные низкобелковые продукты [3, 56]. В отношении продуктов прикорма существуют различия: например, в ряде европейских стран разрешается использовать натуральные злаки, желток, сыр и некоторые другие продукты с достаточно высоким содержанием белка и соответственно ФА. Это можно объяснить генетически детерминированной более высокой толерантностью к ФА в определенных этнических группах [190].

В российской популяции превалируют мажорные мутации, определяющие крайне низкую активность фермента [40], поэтому диетические требования в отношении блюд прикорма достаточно строги, но при их назначении всегда учитывается индивидуальная толерантность к фенилаланину [3, 36].

До недавнего времени выбор низкобелковых продуктов в России был ограничен несколькими видами макаронных изделий, крупой саго, полуфабрикатами для выпечки хлеба и кондитерских изделий на основе крахмала. В последние годы совершенствуется и расширяется ассортимент отечественных низкобелковых продуктов [8,11], становятся доступными низкобелковые полуфабрикаты и готовые изделия зарубежного производства.

Большое значение для поддержания нормальной скорости синтеза собственных белков при допустимом для больных ФКУ уровне ФА крови имеет соотношение заменимых и незаменимых аминокислот в пище, в том числе и в продуктах лечебного питания [7, 261]. Тирозин как эссенциальная аминокислота, является предшественником тироксина, катехоламинов и меланина, его уровень в плазме должен периодически определяться параллельно с ФА, так как возможно его снижение в сыворотке крови у некоторых пациентов [107, 216, 217, 249], что отрицательно влияет на синтез нейротрансмиттеров и гормонов щитовидной железы []. Отмечено, что дополнительная дотация тирозина нормализует синтез

допамина [184], одновременное увеличение в питании больных дозы тирозина и триптофана лимитирующей аминокислоты рассматривается как альтернативная тактика лечения ФКУ [185, 249]. В эксперименте была показана важная роль гидрокситриптофана в выработке серотонина в ответ на стрессовую ситуацию у мышей с гиперфенилаланинемий [213]. Большинство современных специализированных аминокислотных смесей содержит достаточное количество тирозина, однако, при нарушении приготовления смеси и недостаточном ее перемешивание перед употреблением он оседает на дне бутылочки и пациент с ФКУ может систематически не дополучать необходимое количество данной аминокислоты [54, 191].

Особая роль отводится большим нейтральным и катионактивным аминокислотам, к числу которых относятся тирозин, триптофан – предшественники нейромедиаторов, а также треонин, валин, лейцин, изолейцин, метионин, лизин, аргинин, гистидин и фенилаланин [84, 93, 118, 119, 212]. Предположение, что указанные аминокислоты конкурируют с ФА за транспортные системы, чтобы проникнуть через гематоэнцефалический барьер было проверено путем количественного измерения ФА в головном мозге больных ФКУ с помощью магнитно-резонансной спектроскопии. Оказалось, что при одинаковом потреблении пищевого ФА у больных, дополнительно получавших большие нейтральные аминокислоты, содержание ФА в мозге было в 1,8 раз ниже, чем у тех, кто их не получал [167, 168,. 175, 237].

Следует отметить, что и в США и в европейских странах используются самые разнообразные по химическому составу специализированные продукты, в основном это смеси аминокислот без ФА, в том числе среди них встречаются продукты, не содержащие витамины, минеральные вещества и другие эссенциальные факторы питания, которые дополнительно назначают в виде отдельных медикаментозных препаратов или добавок [261]. В последнее время в США стали производить различные виды продуктов на основе гликомакропротеида (GMP) – гидролизованного и обогащенного незаменимыми аминокислотами белка подсырной сыворотки с очень низким содержанием ФА

[103, 111, 208, 257], рекомендованные для больных с ФКУ старше одного года с целью разнообразия ассортимента специализированных продуктов и повышения пищевой ценности рациона.

Для взрослых и подростков с ФКУ, находящихся на расширенной диете и подверженных высокому риску аминокислотного дисбаланса [89], возможна замена специализированных продуктов на таблетированные амиокислотные препараты, основой которых являются большие нейтральные аминокислоты [169, 198].

В клиническом испытании у взрослых пациентов с ФКУ продемонстрировано снижение ФА крови на 40% после замены лечебной смеси без ФА на препараты, содержащие большие нейтральные аминокислоты [197]

Совершенствование диетологических методов терапии направлено на оптимизацию пищевой ценности лечебного рациона, улучшение состава и вкуса смесей без ФА, создание новых специализированных продуктов для больных ФКУ разного возраста с учетом длительного («diet for life») лечения [261].

Терапевтический диапазон фенилаланина крови для больных ФКУ различного возраста, согласно рекомендациям различных европейских стран и США колеблется в широких пределах [80, 124]. Существует общее мнение, что у детей с рождения до 10 лет уровень ФА, в крови должен быть не выше 300 - 360 мкмоль/л и не ниже 40 - 120 мкмоль/л [3,54, 80, 261]. Для больных более старшего возраста верхняя граница допустимого диапазона увеличивается, но варьирует в разных странах в пределах от 360 до 900 мкмоль/л, самый строгий диапазон колебаний уровня ФА в крови (не более 600 мкмоль/л с 13 лет и старше) принят в Нидерландах [260], самый широкий (до 900 мкмоль/л с 10 летнего возраста больного) позиционируется во Франции [50] и Германии [87]. В России для детей младше 12 лет терапевтический диапазон уровня ФА в крови колеблется от 120 до 360 мкмоль/л (2 мг%), для пациентов старше 12 лет – не более 600 мкмоль/л (10 мг%) [3, 21, 23].

Допустимый уровень ФА в крови установлен на основании исследований, показавших нарушения когнитивного и нервно-психического развития при более

высоких значениях ФА в крови [209, 250, 261]. Экспериментальные исследования также указывают на взаимосвязь развития оксидативного стресса у подростков и взрослых больных ФКУ при повышенном содержаниифенилаланина в крови [233]. Однако, как указывают MacLeod EL с соавт. (2009), толерантность к ФА и соответственно допустимый его содержание в диете должны быть определены индивидуально для каждого пациента, что обусловлено остаточной активностью фермента ФАГ, влиянием эндогенного BH4 на конверсию ФА в тирозин [193]. Психологи считают, что расширение рамок терапевтического диапазона ФА дает больному субъективное ощущение хорошего качества жизни и отсутствия психологических комплексов [273].

Большое внимание уделяется стабильности уровня ФА, как основного фактора, влияющего на миелинизацию нервных волокон и формирование структур ЦНС [54, 62]. На первом году жизни ребенка, благодаря равномерному распределению белковой нагрузки за счет приема аминокислотных смесей в каждое кормление, удается достичь стабильности уровня фенилаланина в плазме крови, улучшения процессов ретенции и синтеза собственных белков [95, 142, 190, 193, 266].

В подростковом возрасте около 50% пациентов начинают самостоятельно расширять диету вплоть до полного отказа от приема аминокислотных смесей. При этом, пациенты бессознательно ограничивают потребление высокобелковых продуктов, что приводит к снижению квоты пищевого общего белка и повышенному уровню ФА, в крови [102, 191]. Отмечено, что у больных ФКУ в первые 10 лет жизни имеет место корреляция между тяжестью нарушений нервной системы, эмоциональным тонусом пациентов и уровнем ФА в крови [102].

В связи с этим грудным детям требуется еженедельный контроль уровня ФА в крови и пересчет лечебного суточного рацион в связи с быстрыми темпами роста. В возрасте от 1 года до 3 лет контроль уровня ФА и пересмотр диеты рекомендуется проводить не реже 2-х раз в месяц, для школьников младшего и среднего возраста, подросткам - 1 раз в месяц [3, 259, 261].

Регулярный мониторинг уровня ФА и тирозина в плазме крови необходим для коррекции диеты. С этой целью родителям рекомендуется вести пищевой дневник, в котором должно быть отражено фактическое питание ребенка и количество полученного белка [54].

Повышенное потребление ФА с пищей особенно школьниками и взрослыми пациентами, которым очень сложно сдерживать себя в рамках строгой диеты, также является частой причиной девиантного поведения, невротических и депрессивных расстройств. Напротив, длительный дефицит потребления ФА, белка и энергии, необходимых для «ростового скачка», стимулирует активацию катаболизма собственных белков и может приводить к повышению концентрации ФА в плазме. Поэтому в периоды ускоренного роста (младенчество, период полового созревания) потребности в ФА могут увеличиваться, однако, при этом важно сохранять его уровень в рамках допустимых значений через 2-4 часа после приема пищи [54]. Инфекционные заболевания, травмы, стрессовые ситуации, индуцирующие распад белка и отрицательный азотистый баланс, также способствуют повышению ФА в плазме [93, 207]. Неадекватный метаболический контроль, применение несбалансированных продуктов без фенилаланина могут явиться причиной нарушения минерализации костной ткани, остеопороза и переломов [157,280, 285].

Зарубежные исследования [56, 80] подтверждают тот факт, что для больных ФКУ чрезвычайно важным является своевременное начало диетотерапии, а также использование смесей, обогащенных комплексом эссенциальных макро- и микронутриентов и дифференцированных по составу к определенному возрасту.

Известно, что при длительном применении любой элементной диеты возникает высокий риск развития дефицитных состояний. С момента создания первых специализированных гидролизатов белка с низким содержанием ФА [75, 76], а затем и аминокислотных смесей без ФА постоянно идет процесс их совершенствования. В результате выявленного дефицита карнитина, селена и цинка в плазме крови больных ФКУ [248, 256, 272] рекомендуют увеличить содержание указанных микронутриентов в специализированных формулах [69,

146, 240, 256]. Acosta PB с соавт. (2004) выявили интересный факт: у пациентов с ФКУ, даже при адекватном или повышенном потреблении железа отмечались железодефицитные состояния. Авторы указывают, что причины железодефицитных анемий мультифакториальны и возможно связаны с состоянием трансферриновых рецепторов [55].

Суточный рацион больных ФКУ может отличаться повышенным содержанием углеводов и сниженным количеством жиров по сравнению с рекомендуемым потреблением указанных основных нутриентов для здоровых детей [239, 257].

Элиминационная гипофенилаланиновая диета лишена мяса, птицы, рыбы, молочных продуктов, которые являются источниками полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК): арахидоновой (20:4n6), эйкозопентаеновой (20:5n3), докозагексаеновой (22:6n3) (ДГК). Было выявлено, что уровень омега 6 жирных кислот в плазме пациентов с ФКУ соответствует нормальным величинам, а содержание жирных кислот класса омега 3 (ДГК) снижено по сравнению с контрольной группой [58, 59]. У взрослых больных с ФКУ по сравнению с детьми была отмечена аналогичная тенденция, но выраженная в меньшей степени. Авторы предположили, что причиной этому может быть как ограниченное потребление линолевой кислоты, предшественника ДГК, так и нарушение синтеза ДГК при ФКУ. Agostoni C. с соавт. (2001) показали, что оптимальное соотношение ПНЖК в диете и поддержание их нормального уровня в плазме крови улучшает зрительные функции у детей с ФКУ, что делает целесообразным введение ДГК в специализированные продукты без ФА для больных ФКУ первого года жизни [57, 58, 59].

Moseley K и соавт (2002) считают необходимым проведение исследования качественного и количественного состава липидов крови у пациентов с ФКУ с целью проведения своевременной коррекции рациона путем его обогащения соевым и рапсовым маслами [205].

Основными долгосрочными показателями эффективности гипофенилаланиновой диеты являются показатели роста [140, 144, 190, 236],

физического и нервно-психического развития ребенка [68, 78, 92, 106]. Отмечается, что современные возможности диетотерапии позволяют обеспечить оптимальное физическое развитие большинства больных ФКУ [227].

Оценка психоэмоционального статуса и качества жизни больных ФКУ разных возрастных групп проводились многими авторами с применением таких инструментов как опросники, предназначенные для больных хроническими заболеваниями, различные модификации IQ-теста, психолого-педагогические занятия с анализом поведенческих реакций [110, 245, 271].

Сравнение структуры психологического статуса и степени выраженности его нарушения при ФКУ и сахарном диабете не показало видимых различий, однако, отмечалась разница в указанных показателях у здоровых респондентов и больных как ФКУ, так и сахарным диабетом. Авторы пришли к выводу, что при ФКУ существует повышенный риск психосоциальной дезадаптации, что диктует необходимость обязательного оказания психологической поддержки больным и их семьям [271].

В исследовании, проведенном в 2008 году с помощью опросника Profile of Quality of Life in the Chronically Ill (PLC), E. Simon и соавт. показали, что пациенты с ФКУ в возрасте 17–34 лет и респонденты того же возраста с другими хроническими заболеваниями не имели значительных различий в показателях качества жизни, однако, у больных ФКУ прослеживалась тенденция к более позднему формированию взрослых социальных отношений и более длительной зависимости от родителей [245].

Опрос 45 детей с ФКУ в возрасте от 2 до 14 лет и их родителей показал, что в подростковом возрасте дети с ФКУ имели значительно больше психологических проблем, чем в младшем возрасте. Различия в психоэмоциональном статусе были выявлены также при сравнении ответов подростков с ФКУ и их здоровых сверстников [151].

Ten Hoedt A.E. и соавт. (2011) провели исследование качества жизни родителей больных детей с различными наследственными метаболическими нарушениями. Было показано, что воспитание ребенка с ФКУ или галактоземией

не оказывало значительного ущерба психологическому состоянию родителей и было сопоставимо с показателями КЖ родителей здоровых детей. В семьях, где дети страдали другими метаболическими нарушениями (лизосомные болезни, митохондриальная патология и др.), показатели качества жизни родителей были значительно ниже [252].

Azen CG с соавт. (1991), показали, что у больных с ФКУ при раннем начале лечения и строгом контроле за уровнем ФА в течение 12 лет индекс IQ был на высоком уровне и составил 101±11 [68]. Waisbren SE (2007), наблюдая за больными в течение 18 лет жизни, отметил, что каждое повышение уровня ФА, на 100 мкмоль/л соответствовало в дальнейшем снижению индекса IQ на 1,3-3,9 пунктов [266].

Пациенту прервавшему диету, чрезвычайно сложно вновь ее возобновить: проведенные Schuett VE с соавт. (1985) исследования выявили, что 31% пациентов, пытавшихся вернуться на диету спустя 10 месяцев вновь ее прекращали [238], поэтому важной задачей лечения ФКУ является повышение качества жизни больных на фоне соблюдения пожизненной гипофенилаланиновой диеты.

Bik-Multanowski M. с соавт. (2009) обнаружили, что 55% взрослых пациентов с ФКУ смогли улучшить самоконтроль за лечебным рационом и уровнем фенилаланина в крови только в течение 3-х месяцев после возврата к диете, а 19% больных смогли продолжить соблюдение гипофенилаланиновой диеты в течение 9 месяцев. Причиной низкой мотивации для продолжения диетотерапии явилось отсутствие быстрого эффекта от ее возобновления [78].

В связи с этим большинство современных публикаций указывают на необходимость обучения основным принципам организации диетотерапии не только родителей больных детей, но и самих подростков, а также взрослых с ФКУ. Организация родительских сообществ, ежегодных летних лагерей, внедрение инновационных обучающих программ для больных ФКУ помогают им поддерживать адекватный метаболический контроль и соблюдать диету, однако,

для получения стойкого положительного результата такие мероприятия должны быть регулярными. [246].

Camfield CS с соавт. (2004) указывают, что для получения положительного результата от диетотерапии и достижения положительной комплаентности ведение больных с ФКУ должно осуществляется командой медицинских специалистов: педиатр, психолог, диетолог (или специалист по метаболическим заболеваниям), медицинская сестра и генетик. [90].

Основными клиническими проявлениями у больных с ФКУ, не получавших патогенетического диетического лечения являются симптомы поражения центральной нервной системы, нарушения психического развития различной степени тяжести [36, 54, 104].

Большой интерес исследователей вызывает взаимосвязь генотипа классической ФКУ с фенотипичекими его проявлениями. Yuan L. с соавт. (1998) провели сравнение генотипа с уровнем интеллектуальных нарушений у 27 нелеченных детей с классической ФКУ и пришли к выводу, что генотип не может быть использован в качестве предиктора интеллектуального фенотипа [244]. Другими авторами было показано, что даже одинаковые генотипы могут привести к различным биохимическим фенотипам, что свидетельствует о влиянии различных факторов на метаболизм фенилаланина [283].

Известно, что поражение центральной нервной системы при нелеченной классической ФКУ характеризуется грубыми неврологическими нарушениями, приводящими к тяжелой инвалидизации больного, не способного к социализации [143]. Однако, исследования последних лет показывают, что отклонения нервно-психического статуса, характеризующиеся особенностями зрительных и исполнительских функций, снижением скорости обработки информации и уровня интеллектуальных способностей, могут отмечаться у больных и при рано начатом лечении [67, 23, 273].

Использование инструментальных методов исследования позволили выявить изменения белого вещества головного мозга даже у пациентов, своевременно начавших получать лечение. Mastrangelo M. с соавт. (2015) изучали

изменения белого вещества мозга по результатам МРТ относительно уровня фенилаланина в крови и коэффициента интеллекта IQ у 47 больных ФКУ, начавших лечение вовремя. Авторы не обнаружили связи между степенью поражения белого вещества и когнитивными нарушениями у пациентов, однако, отметили, что прогрессирование нейродегенеративных процессов начинается у больных ФКУ со второго десятилетия жизни. Полученные данные позволили автором предположить, что изменения белого вещества мозга являются признаками преждевременного старения в результате хронического воздействия фенилаланина, а также других еще неизвестных факторов [213, 202].

В последние годы большой интерес вызывает природа патофизиологических процессов, происходящих в тканях головного мозга больных фенилкетонурией [80]. Показано, что в организме больных ФКУ развивается хронический оксидативный стресс, характеризующийся повышенным содержанием продуктов перекисного окисления липидов в крови, недостаточностью комплекса веществ антиоксидантной защиты, что может быть связано с особенностями питания [242]. Так, в крови подростков и взрослых больных ФКУ, находящихся на расширенной диете и самостоятельно регулирующих прием аминокислотных смесей, выявлены пониженное содержание карнитина [222, 240], селена и цинка [69]. Lu L. с соавт. (2011) и He Y. с соавт. (2013) исследуя в эксперименте уровень экспрессии никотинамидадениндинуклеотидфлсфат (НАДФ) оксидазы в режиме реального времени, обнаружили, что повышенная концентрация фенилаланина в коре головного мозга мышей сопровождается увеличением образования супероксида, усилением экспрессии белка-энзима НАДФ оксидазы и повышением ее активности; ингибирование активности НАДФ оксидазы апоцинином предотвращало увеличение супероксид-эффекта. Авторы выдвинулит гипотезу о ключевой роли фермента НАДФ оксидазы в развитии оксидативного стресса и предположили, что полученный ими эффект может быть использован для терапевтических целей в нейропротекторной стратегии против окислительного стресса у больных ФКУ [134, 186].

Таким образом основные вопросы, являющиеся в настоящее время актуальными для организации диетического лечения, - это определение потребностей больных ФКУ различного возраста в фенилаланине, белке и энергии, возможные их отличия от потребностей здоровых людей, обеспечение адекватного аминокислотного и микронутриентного состава питания больных ФКУ [60, 286], поддержание допустимого диапазона и стабильности уровня фенилаланина в крови у пациентов различного возраста [80], психологическая поддержка и обеспечение удовлетворительной комплаентности больных[191], а также воздействие на окислительный стресс и иммунную систему [147, 282]. Отдельно рассматривается проблема «материнской фенилкетонурии».

Для разрешения этих вопросов за рубежом проводятся многочисленные исследования, направленные на изучение физического развития, неврологических функций, качества жизни, особенностей питания больных ФКУ, в России до настоящего времени подобных работ не проводилось.

1.3. Актуальные проблемы галактоземии

Галактоземия – наследственное нарушение метаболизма галактозы. Заболевание гетерогенно и обусловлено дефектом одного из трех основных энзимов, принимающих участие в последовательной цепи преобразования галактозы (рис. 2):

- *галактокиназа* (ГАЛК) - фермент, катализирующий фосфорилирование галактозы и образование галактозо-1-фосфата, обладающего токсическим действием;
- *галактозо-1-фосфат-уридилтрансфераза* (Г-1-ФУТ) участвует в преобразовании галактозо -1 фосфатата и уридилфосфат -галактозы в глюкозо-1-фостфат и уридилфосфат – глюкозу*;*
- *уридин-дифосфат-галактозо-4-эпимераза* (УДФ-ГЭ) – НАД-зависимый фермент, катализирующий реакцию эпимеризации в двух направлениях – преобразование УДФ галактозы в УДФ глюкозу и наоборот [70, 72].

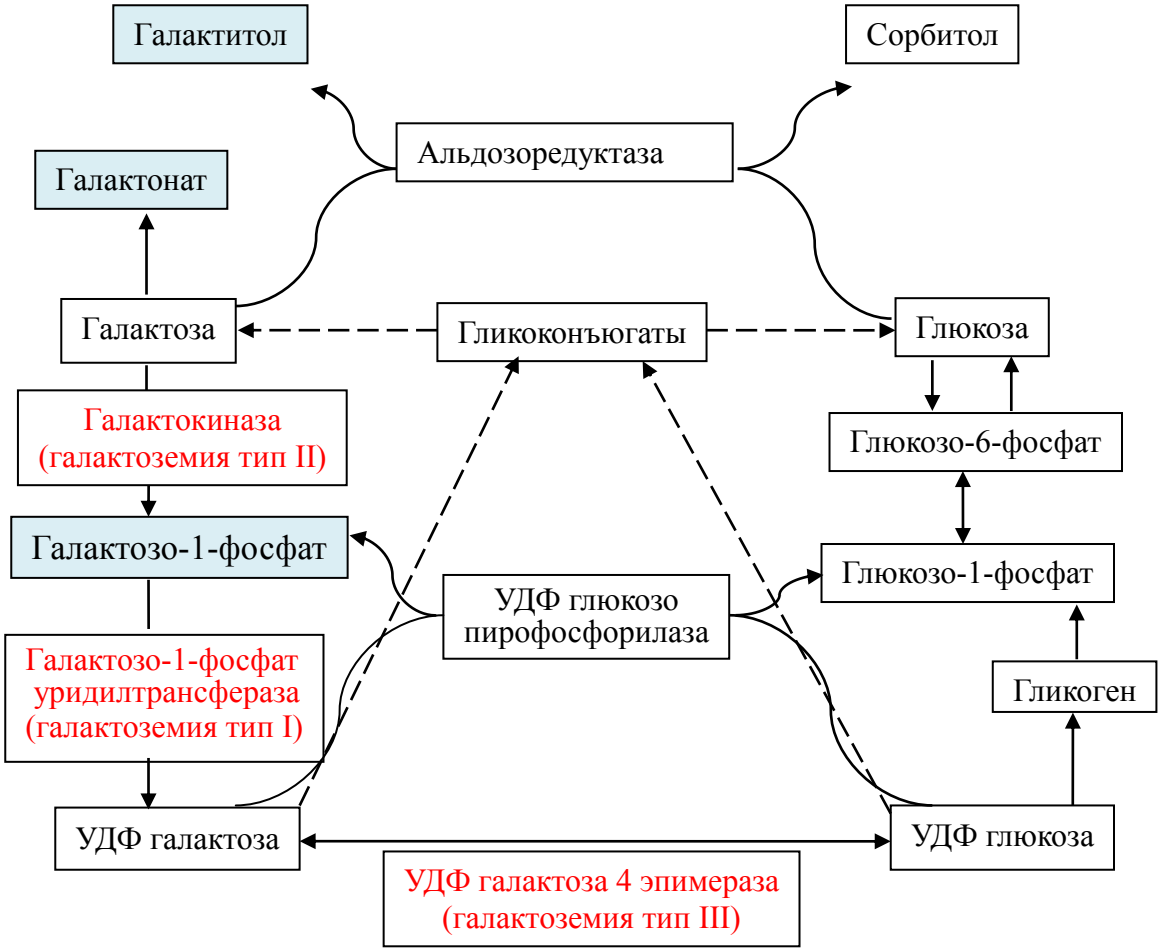


Рисунок 2. Схема метаболизма галакозы. Красным цветом обозначены ферменты, преобразующие галактозу, голубым фоном – токсичные метаболиты (по Berry G.T. et al 2014).

Berry G.T. с соавт. (1997) рассматривают 3 типа галактоземии в зависимости от характера дефектного фермента и обозначают их римскими цифрами: *галактоземия I типа* обусловлена недостаточностью галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы, *галактоземия II типа* - дефицитом галактокиназы, *галактоземия III типа* – недостаточностью энзима уридин-дифосфат-галактозо-4-эпимеразы [70].

Галактоземия I типа представлена в электронной базе данных Online Mendelian Inheritance in Man (по McKusick) в рубрике OMIM 230400**.** Наиболее распространенные названия заболевания: дефицит галактозо -1-фосфатуридилтрансферазы, GALT дефицит, галактоземия, классическая галактоземия, вариант Дуарте. Ген локализован на коротком плече 9 хромосомы - 9p13.3 [73]. В настоящее время идентифицировано более 150 мутаций,

являющихся причиной галактоземии [72, 83]. Elsas L.J. и Lai K. (1998) описали шесть частых мутаций (Q188R, K285N, S135L, N314D, L195P, Y209C), обнаруженных у 87,5% пациентов с галактоземией. Наиболее частой мутацией для европейцев является Q188R, при гомозиготном состоянии данной активность Г-1-ФУТ составляет около 0% [109].

Beutler E. и соавт. (1965) описали вариантные формы недостаточности Г-1-ФУТ, среди которых наиболее частой является вариант Дуарте, обусловленный полиморфизмом N314D [73]. При этой форме галактоземии активность Г-1-ФУТ составляет примерно 25% от нормы [123, 163]. Fernhoff PM (2010) указывает на важность идентификации различных форм галактоземиии I типа, в связи с тем, что новорожденные с классической формой галактоземии требуют быстрой отмены грудного молока или молочных смесей с последующим пожизненным соблюдением безлактозной/безгалактозной диеты, а младенцы с клиническими вариантами галактоземии нуждаются в дифференцированном подходе к ее назначению: полном исключении или частичном ограничении лактозы на 6 - 12 месяцев [114].

При недостаточности галактокиназы аномальными метаболитами, накапливающимися в организме, являются галактоза и галактитол, играющий ключевую роль в патогенезе катаракты [70, 154].

При дефиците УДФ-ГЭ наблюдаются различные формы заболевания: доброкачественная с малосимптомным течением, при котором дефицит фермента обнаруживается только в клетках крови (лейкоцитах и эритроцитах) и генерализованная, протекающая с тяжелыми клиническими проявлениями, сходными с таковыми при классической (Г-1-ФУТ-дефицитной) галактоземии, часто заканчивающаяся летальным исходом [156, 268].

В странах Европы галактоземия тип I встречается с частотой 1 : 40 000 [115], по данным Zschocke J. (2011) - 1:23000 – 44000 [288]. По данным Brook M. Pyhtila с соавт. (2014) [85], классическая галактоземия составляет 1: 30 000 -1: 60 000, а клинические варианты галактоземии, включая компаунд гетерозиготные

состояния (Q188R/N314D и др.), вариант Дуарте (N314D/N314D) встречается с частотой 1: 4 000 [91, 114].

В странах Европы дети с галактоземией тип II рождаются реже – 1 случай на 150 000, в Румынии и Болгарии отмечена более высокая частота данной патологии 1: 52 000 [154].

В некоторых странах в ходе первого этапа скрининга определяют уровень галактозо-1-фосфата в крови или галактитола в моче, активность фермента Г-1-ФУТ, что считается «золотым стандартом» диагностики галактоземии, поиск частых мутаций в гене, кодирующем синтез энзима, осуществляется на втором этапе обследования [18, 218].

Неонатальный скрининг в России основан на определении уровня общей галактозы в крови (галактоза +галактозо-1- фостфат) и проведении подтверждающей диагностики, включающей анализ активности фермента и молекулярной диагностикой частых мутаций [18, 37, 38].

Наиболее высокая частота галактоземии I типа отмечена в Северо-западном, Уральском и Сибирском Федеральных Округах, наименьшая – в Южном и Северо Кавказском округах России, В Центральном, Приволжском и Дальневосточном Федеральных Округах частота галактоземии равнялась средним данным по Российской Федерации [30].

Первое детальное описание заболевания было сделано Goppert F.в 1917 г, Mason N. and Turner N. в 1935 г впервые применили безлактозную диету для лечения галактоземии, характер метаболических нарушений при галактоземии I типа был описан Kalckar H.M. и соавт. (1956) [155].

Клинические симптомы классической галактоземии появляются у новорожденных детей первых дней жизни при кормлении грудным молоком или его заменителями на основе коровьего молока, их характер не является специфическим: чаще всего это рвота, диспепсия, отсутствие прибавки массы тела или ее потеря, затяжная желтуха с преобладанием фракции неконъюгированного билирубина, геморрагический синдром [178, 231].

Высокая частота неонатальной смертности вследствие сепсиса, вызванного E.coli, навела на мысль о том, что причиной такого злокачественного течения болезни может быть ингибиция бактерицидной активности лейкоцитов [177].

Одним из симптомов галактоземии, является катаракта, которая может быть обнаружена у новорожденных первых дней жизни с помощью щелевой лампы [141].

Feillet F. и соавт. (2008) у 7-недельной девочки с подозрением на классическую форму галактоземии обнаружили выраженную печеночную недостаточность и высокие показатели цитруллина в крови, которые купировались на фоне безлактозной диеты [113].

Учитывая, что галактоземия I типа проявляется жизнеугрожающими симптомами в течение первых дней после рождения ребенка, а также наличие доступных способов ее лечения, данное заболевание было включено в программу неонатального скрининга США, Латинской Америки, некоторых стран Европы. Если в ходе скрининга определяется уровень общей галактозы, то линией «cut off» считается 10 мг% [288]. Скрининг N314D в качестве второго этапа облегчает дифференциальную диагностику галактоземии [218]. В России линия «cut off» уровня общей галактозы составляет – 7 мг%, при повышенных показателях проводится ретест, определение активности фермента Г-1-ФУТ и индентификация характерных для России мутаций (Q188R, K325N, N314D) [38].

Предотвращение острой декомпенсации при классической галактоземии возможно при получении результатов неонатального скрининга не позднее 5 дня жизни [85, 218]. Клиническая симптоматика развивается очень быстро и часто опережает получение результатов неонатального скриннга, поэтому в некоторых странах проводят селективный скрининг на галактоземию, осуществляя взятие крови и назначая лечение при появлении первых неспецифических симптомов [85, 152].

К настоящему времени, несмотря на то, что накопилось достаточно сведений об эффективности и отдаленных результатах лечения классической галактоземии и ее вариантных форм, в мире отсутствуют единые подходы к

диагностике, назначению безлактозной диеты, ее продолжительности, а также ведению больных различного возраста [152].

Лечение классической галактоземии заключается в назначении всем пациентам строгой безлактозной диеты [37, 132, 196]. Начинают диетическое лечение при уровне галактозы от 10 мг% и выше [288]. Подход к назначению диеты в случаях компануд гетерозиготных состояний в различных странах неоднозначный.

В настоящее время обсуждается необходимость и строгость проведения безлактозной диеты при различных клинических вариантах галактоземии, включая вариант Дуарте. Большинство исследователей считают целесообразным полное или частичное ограничение лактозы в питании этих пациентов в течение первого года жизни, используя различные безлактозные смеси, в том числе и на основе изолята соевого белка, а также продукты прикорма не содержащие лактозу [1, 41,72].

При классической галактоземии из рациона полностью исключают молоко и молочные продукты, включая женское молоко. В качестве продуктов первого выбора предлагается использование смесей на основе изолята соевого белка, которые не содержат галактозиды в отличие от безлактозного соевого молока, в состав которого входит цельной соевый протеин [1, 85, 267]. Возможным считается применение смесей на основе гидролизатов молочного белка или продуктов на основе смеси аминокислот [152]. Zlatunich C.O. и Packman S. (2005) представили положительный опыт использования смеси аминокислот в лечебном питании младенца с классической галактоземией: на фоне вскармливания элементной смесью уровень галактозо-1-фосфата был ниже чем при использовании соевой смеси [104].

В возрасте от 4 до 6 месяцев в рационы питания детей с классической галактоземией рекомендуется вводить прикорм [267]. Для этого применяют только безмолочные продукты: овощи, фрукты, мясное, рыбное пюре и безмолочные каши, субпродукты (печень, почки, сердце) не рекомендуют

использовать в питании больных галактоземией, так как считается, что галактоза накапливается в паренхиматозных органах животных [26, 70, 127].

За рубежом существуют данные о содержании галактозы в некоторых продуктах питания, в том числе и продуктах прикорма промышленного производства (наличие маркировки на этикеточной надписи) [126]. Обнаружено, что галактоза содержаится в свежевыжатых фруктовых и овощных соках, количество ее варьирует в зависимости от времени сбора урожая и сроков хранения [164].

Безопасными считаются продукты с содержанием в них галактозы не более 5 мг на 100 г продукта, при наличии галактозы в количестве от 5 до 20 мг на 100 г — продукт применяется с осторожностью под контролем содержания тотальной галактозы в сыворотке крови, при содержании галактозы более 20 мг в 100 г — продукт не используется [270]. Продукты прикорма промышленного производства, используемые в РФ, не имеют указанной маркировки, но содержат подробную информацию о составных компонентах продукта [37, 38, 39].

Безгалактозная/безлактозная диета является единственным патогенетическим методом лечения классической формы болезни [37, 267], благодаря чему возможно предотвратить летальный исход и предупредить грубый неврологический дефицит у больного галактоземией [160, 162].

В остром периоде заболевания неврологическая симптоматика обусловлена интоксикацией за счет нарушения функции печени, сепсиса, в редких случаях - поражением подкорковых структур вследствие повышенного уровня билирубина («ядерная желтуха»), нередко развивающихся на фоне перинатального поражения ЦНС [279].

Однако исследования отдаленных результатов лечения показывают, что несмотря на строгое соблюдение диеты, около 20% детей с классической галактоземией имеют признаки поражения центральной нервной системы [264, 266]. Психоневрологические симптомы проявляются в виде мышечной дистонии, атаксии, тремора [181], в более старшем возрасте отмечаются снижение интеллекта, часто нарушения речи, трудности в обучении [65, 82, 158, 206].

Судорожные приступы встречаются очень редко, описан случай развития судорог у 12-летних сестер близнецов, страдающих галактоземией, однако, при этом связь развития судорог с метаболическим заболеванием не была установлена [74]. Нарушения интеллекта и развития речи выявляются у большинства больных, гомозиготных по мутации Q188R [94, 170, 243]

К отдаленным последствиям классической галактоземии у женщин относится гипергонадотропный гипогонадизм, сопровождающийся атрофией яичников [159, 161] значительным повышением фолликулостимулирующего гормона и сижением антимюллеровского гормона [234].

У больных, находящихся на строгой безлактозной/безгалактозной диете, очень высок риск недостаточности кальция и дефицита гидроксикальциферола, что приводит к остеопорозу [159]. Поэтому больным галактоземией старше 1 года назначают медикаментозные препараты кальция и витамина D в дозировках, соответствующих возрастным национальным нормам потребления [211, 232].

Симптоматическая терапия при галактоземии включает назначение гепатопротекторов, антиоксидантов, ноотропных и сосудистых средств, при этом рекомендуется использовать медикаментозные препараты, которые не содержат лактозу/галактозу и этиловый спирт [41, 45, 152].

Контроль за уровнем галактозы в крови больных классической галактоземей, получающих диетотерапию выявил её повышенный уровень по сравнению со здоровыми детьми. Исследование Berry GT с соавт (1995) показало более высокое содержание галактозы в выдыхаемом воздухе у больных галактоземией, что свидетельствует о ее повышенном эндогенном синтез [71].

Большой интерес представляет состояние системы иммунологической защиты при галактоземии и процессы оксидативного стресса в условиях умеренной, но постоянной метаболической декомпенсации. В 1977 г. было показано, что избыток галактозы в крови ингибирует активность лимфоцитов у цыплят с моделированной галактоземией [278].

В 2013 г. в эксперименте in vitro было обнаружено, что активность фермента никотинамиддинуклотидфосфатоксидазы (НАДФ оксидазы), основного

фермента супероксидсистемы, ингибируется в присутствии галактозы и восстанавливается при снижении ее концентрации [153].

Оценка эффективности диетотерапии галактоземии осуществляется на основании данных о содержании в крови галактозы и галактозо-1-фосфата, показателей физического развития, анализа уровня потребления энергии и основных макронутриентов в питании, данных неврологического осмотра [27, 156, 241]. Walter J.H. и соавт. (1999) считают необходимым мониторировать содержание в крови галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы со следующей частотой: до 1 года – каждые 3 месяца, 1-14 лет – каждые 6 месяцев, возраст более 14 лет – 1 раз в год [145, 267]. Показатели физического, нервно-психического, моторного и речевого развития оцениваются в соответствии с возрастом пациентов. По показаниям проводится психолого-дефектологическое тестирование. У девочек с галактоземией в препубертатном возрасте показано исследование половых гормонов [234].

Таким образом, в настоящее время актуальными являются вопросы разработка современной тактики лечения наследственных нарушений обмена фенилаланина и галактозы, которые в большинстве стран выявляются путем неонатального скрининга. Большой интерес представляют исследования по изучению отдаленных результатов патогенетической диетотерапии и ее влияния на физическое, нервно-психическое развитие и качество жизни больных. Актуальным является разработка современных продуктов со специально заданным составом высокой биологической и пищевой ценностью для больных фенилкетонурией и галактоземией. Современный научный поиск идет в направлении исследования патофизиологии повреждений клеток нервной системы и других органов при оксидативном стрессе, развивающемся в условиях хронической метаболической декомпенсации, что в дальнейшем может послужить основой для создания новых методов коррекции наследственных нарушений обмена веществ.

Глава 2.МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1.Общая характеристика пациентов

Работа была выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ № 01.2006-14674 «Медико-биологические основы обоснования и создания новых продуктов детского и лечебного питания» на базе клинических отделений и лабораторий НИИ педиатрии и НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения (директор – член-корр. РАН, проф. Л.С. Намазова-Баранова) ФГБУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ (директор – академик РАН, проф. А.А. Баранов).

Клинические исследования были выполнены в отделениях питания здорового и больного ребенка (зав. отд. - д.м.н., проф. Т.Э. Боровик), психоневрологии и психосоматической патологии (зав. отд. – д.м.н., проф. Л.М. Кузенкова), патологии детей раннего детского возраста (зав. отд. – д.м.н., проф. Ю.С. Акоев), Консультативно-диагностическом центре (главный врач – к.м.н. А.К. Геворкян).

Комплекс лабораторных исследований был проведен в лабораторном отделе ФГБУ «НЦЗД» МЗ РФ (руководитель – д.м.н. Н.А. Маянский): в лабораториях клинической биохимии (зав.– д.м.н., проф. М.И. Баканов), цитохимии (зав. - д.б.н., проф. С.В. Петричук), социальной педиатрии (зав. – к.м.н. Н.В. Устинова), специальной психологии и коррекционного обучения (зав. – д.п.н. С.Б. Лазуренко).

Для решения поставленных задач было проведено комплексное обследование 370 пациентов с наследственной патологией обмена веществ в возрасте от 5 дней до 36 лет. В зависимости от вида метаболических нарушений пациенты были разделены на две группы. В I группу вошли 269 (73%) пациентов с классической фенилкетонурией в возрасте от 10 дней до 36 лет, II группу составил 101 (27%) ребенок с галактоземией от 5 дней до 15 лет.

Пациенты I группы были распределены на три подгруппы в зависимости от срока начала лечения: IA - раннее начало лечения (до 3-х месяцев жизни), IB -

позднее начало лечения (после 3-х месяцев жизни), IC – взрослые пациенты с поздним началом лечения.

Больные II группы были распределены на три подгруппы в соответствии с тяжестью течения до начала лечения и на момент первичного смотра: IIA-тяжелое, IIB – среднетяжелое, IIC – легкое (табл. 2).

Таблица 2

Распределение пациентов с фенилкетонурией и галактоземией на исследуемые группы и подгруппы

Все пациенты (n=370)													
Группы больных		I группа Фенилкетонурия (n=269)						II группа Галактоземия (n=101)					
подгруппы	название	IA дети		IB дети		IC взрослые		IIA		IIB		IIC	
	возраст начала лечения	до 3-х мес.		после 3-х мес.		после 3-х мес.							
	течение болезни							тяжелое		средне тяжелое		легкое	
Число пациентов (n, %)		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
		189	70,3	68	25,3	12	4,4	39	38,6	28	27,7	34	33,7

Обследование пациентов включало общее клиническое обследование, оценку физического развития, неврологического статуса, качества жизни, иммунологические, биохимические, молекулярно-генетические и инструментальные методы исследования, а также специальные диетологические методы.

Инструментальные методы исследования (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография) проводились в отделении лучевой диагностики Консультативно-диагностического центра ФГБУ «НЦЗД» МЗ РФ (заведующий – к.м.н. Аникин А.В.), электроэнцефалография выполнялась в подразделении функциональной диагностики (заведующая – к.м.н. Кожевникова О.В.).

Определение уровня метаболитов в сыворотке крови у больных с патологией обмена веществ (доклиническая диагностика) проводилось в лаборатории Московского центра неонатального скрининга (заведующая – к.м.н.

Е.В. Денисенкова), входящей до мая 2015 г в структуру ГБУЗ департамента г. Москвы «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков Департамента здравоохранения города Москвы» (директор – д.м.н. Е.Л.Усачева), медико-генетической лаборатории (заведующая – к.м.н. С.Г. Калиненкова) при ГБУЗ Московской области МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (директор – д.м.н., профессор Палеев Ф.Н.).

Неонатальный скрининг и мультицентровые рандомизированные исследования клинической эффективности новых специализированных отечественных продуктов лечебного питания проводились также на базе региональных медико-генетических центров и консультаций Санкт-Петербурга (главный врач – д.м.н. О.П. Романенко), Краснодарского края (заведующая – д.м.н. С.А.Матулевич), Екатеринбурга (заведующая – к.м.н. Н.В.Никитина).

Исследования активности фермента Г-1-ФУТ и молекулярно-генетическая диагностика осуществлялись в рамках подтверждающей диагностики программы неонатального скрининга в лаборатории наследственных болезней обмена веществ (руководитель - д.м.н. Е.Ю.Захарова) ФГБНУ «Медико-генетический научный центр».

В исследовании качества жизни больных с ФКУ принимали участие пациенты и их родители из гг.Москвы, Московской области, Краснодара, Екатеринбурга, Уфы, Челябинска, Томска, Ставрополя, Липецка, Воронежа, Иваново, Владивостока при поддержкке врачей и руководителей региональных медикогенетических служб.

В соответствии со стандартами обследования и лечения больных детей для консультации привлекались врачи-специалисты из клинических подразделений ФГБНУ «НЦЗД» (невропатолог, офтальмолог, ортопед, кардиолог, аллерголог, психиатр, логопед-дефектолог и др.).

Группу сравнения по содержанию галактозы крови составили 20 детей первого года жизни, находившихся на грудном вскармливании, для оценки качества жизни - 64 здоровых ребенка в возрасте от 5 до 18 лети их родители [12], для анализа изменений иммунофенотипа и активности митохондриальных

ферментов – 34 ребенка с рождения до 18 лет, не имевших наследственных нарушений обмена веществ, острых или хронических соматических заболеваний [44].

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинические методы

Анамнестический метод включал сбор и анализ жалоб, сведений об анамнезе жизни (*anamnesis vitae*) и заболевания (*anamnesis morbi*). проводился путем непосредственного опроса пациента и/или его родителей (глубина опроса составила три поколения), сбора информации из стационарных историй болезни, амбулаторных карт, анкет, разработанных в отделении питания здорового и больного ребенка.

Оценка соматического статуса включала физикальный осмотр по стандартному плану с анализом общего состояния и самочувствия пациента. Проводилась оценка состояния кожных покровов и видимых слизистых, функций отдельных органов и систем: сердечнососудистой, бронхолегочной, желудочнокишечного тракта, мочевыводящей системы и др.

Анализ физического развития проводили с использованием модулей программы «WHO Anthroplus 2009» [274] на основании оценки антропометрических показателей - массы и длины тела, измерение которых проводилось с помощью стандартизированных электронных весов и ростомеров. Далее показатели Z-scores массы тела к возрасту, роста к возрасту и индекса массы тела к возрасту 3-х кратно оценивали: при рождении, перед началом диетического лечения и на фоне диетическогоо лечения специализированными продуктами.

Оценка физического развития наблюдаемых пациентов основывалась на диагностике отклонений величин антропометрических показателей от медианы стандартной популяции (Z-scores). Согласно стандартам «WHO Anthroplus 2009», средневозрастными показателями Z-score массы тела и роста считали показатели в пределах $\pm$2SD, для Z-score индекса массы тела - от -2SD до +1SD. Параметры,

выходящие за указанные пределы, как в сторону повышения, так и снижения, расценивались как отклонения от нормы.

Дефицит массы тела или недостаточная длина тела пациента устанавливали при величине соответствующего Z-score меньше -2SD. Показатель Z-score рост/длина тела к возрасту характеризовали как высокий при величине более +2SD. Избыточную массу тела диагностировали при Z-score массы тела к возрасту более +2SD, а также при Z-score индекса массы тела к возрасту более +1SD. Ожирение констатировали при Z-score индекса массы тела к возрасту более +2SD (табл. 3).

Таблица 3

Диагностическое значение Z-scores антропометрических показателей

Z-scores		Диагностическое значение
Масса тела к возрасту	<-2 SD	дефицит массы тела (задержка прибавки массы тела)
	>+2 SD	избыточная масса тела или ожирение
Длина тела (рост) к возрасту	<-2 SD	низкорослость
	>+2 SD	высокорослость
Индекс массы тела (ИМТ) к возрасту	<-2 SD	недостаточность питания (дефицит масс тела к росту)
	>+1 и <+2 SD	избыточная масса тела
	>+2 SD	ожирение

2.2.2.Диетологические методы

Для назначения и коррекции диетотерапии всем пациентам проводили оценку фактического питания опросно-анкетным методом с помощью разработанных нами анкет, включавших режим питания, разовый и суточный объем, характеристику съеденной пищи. Оценивались пищевая ценность лечебных рационов с подсчетом основных нутриентов (белки, жиры и углеводы) и энергетической ценности по таблицам справочника «Химический состав российских пищевых продуктов» и каталога специализированных продуктов детского питания [39, 49]. Сравнение проводилось с «Нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации», 2008 [32].

Методом расчета аминоксилотного скора проводили оценку биологической ценности белкового компонента специализированных продуктов на основе аминокислот без фенилаланина [4, 7].

Медикобиологическое обоснование состава и разработка рецептур новых отечественных продуктов для больных фенилкетонурией и галактоземией проводились в соответствии с Федеральным законом РФ №163-ФЗ от 22 июля 2010 г. «О внесении изменений в Федеральный закон «Технический регламент на молоко и молочную продукцию» и «Техническим регламентом Таможенного Союза ТР ТС 027/2012 «О безопасности отдельных видов специализированной пищевой продукции, в том числе диетического лечебного и диетического профилактического питания» [43].

Определение содержания лактозы/галактозы в детских смесях на основе молочного белка и изолята соевого протеина выполнялось в лаборатории химии пищевых продуктов ФГБУ «НИИ питания» (руководитель – д.б.н. В.В. Бессонов).

Содержание аминокислот и минеральных веществ в низкобелковых полуфабрикатах определялось в Испытательном центре ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт мясной промышленности им. В.М. Горбатова» (директор – академик РАН Лисицын А.Б.) методами ионообменной хроматографии и атомноабсорбционной спектрофотометрии по ГОСТ 13496.21-87 и ГОСТ 134.96.22-90 [13, 14, 24], количество протеина - по методике Къельдаля с использованием анализатора азота B-324 фирмы «Buchĕ» (Швейцария) [24].

Оценка безопасности и клинической эффективности разработанных специализированных продуктов у больных фенилкетонурией и галактоземией проводилась в соответствии с принципами надлежащей клинической практики, действующими в странах ЕС с 1991 г. (European Good Clinical Practis Guidelines 1991) [121], директивными указаниями Минздрава РФ и практикой проведения апробаций в ФГБУ «НЦЗД» МЗ РФ.

2.2.3. Комплексная оценка показателей психоневрологического статуса и качества жизни

Оценка неврологического статуса и психомоторного развития выполнялась с применением методик, используемых для определения уровня эмоционального, психического, моторного, речевого развития больных детей различного возраста и взрослых.

У детей первого года жизни использовался метод количественной оценки нарушения психомоторного развития Журбы Л.Т. и Мастюковой Е.М. (1981) [17], у больных старше 1 года применялся модифицированный метод Журбы-Мастюковой, адаптированый к соответствующей возрастной категории пациентов и апробированный в отделении психиневрологии и психосоматической патологии ФГБУ НЦЗД МЗ РФ [45].

С помощью указанных методик на каждом возрастном этапе осуществлялась количественная (непараметрическая) оценка состояния неврологического и психомоторного статуса пациента. Основными оцениваемыми психоневрологическими показателями являлись:

- *у детей первого года жизни:* коммуникабельность, голосовые реакции, безусловные рефлексы, мышечный тонус, ассиметричный шейно-тонический рефлекс, цепные симметричные рефлексы, сенсорно-моторное поведение, наличие и число стигм дизэмбриогенеза, изменения со стороны черепных нервов, патологические движения, суммарный балл всех показателей;
- *у детей старше 1 года:* эмоциональный статус, психоречевое развитие, характер и сила сухожильных и брюшных рефлексов, наличие/отсутствие патологических рефлексов, мышечный тонус и сила мышц, моторное развитие, цефалгический синдром, аутистикоподобная симптоматика, вегетативная дисфункция (головокружение, гипергидроз, общая слабость, повышенная утомляемость, нарушения сна), изменения со стороны черепных нервов, наличие/отсутствие изменений на электроэнцефалограмме, суммарный бал всех показателей.

Состояние психомоторного развития оценивали по четырехбалльной системе (от 0 до 3): оптимальное развитие функции – 3 балла, ее отсутствие – 0 баллов с учетом динамики нормального возрастного развития. Согласно данной методике, если ребенок теряет 3 балла по показателям одной из функций, то его можно отнести в группу повышенного риска по развитию локальных нарушений (например, зрения или слуха). Балльная оценка нарушений психомоторного развития представлена в таблице (табл. .4).

Таблица 4

Количественная оценка нарушения психомоторного развития

Баллы	Характеристика баллов
27-30	вариант возрастной нормы
23-26	группа риска
13-22	задержка развития
ниже 13	тяжелая задержка развития

Неврологический статус взрослых пациентов (n=12) оценивался на основании данных амбулаторных карт и путем однократного осмотра больных совместно с неврологом по методике Гусева Е.И., Коновалова А.Н. 2009 г [27].

Исследование качества жизни детей с ФКУ представляло собой поперечное срезовое исследование при помощи общего опросника Pediatric Quality of Life Inventory – PedsQLтм4.0 (Varni et al., USA, 2001) состоящего из 23 вопросов, объединенных в 4 основные шкалы: «физическое функционирование» (ФФ), «эмоциональное функционирование» (ЭФ), «социальное функционирование» (СФ), «ролевое функционирование – жизнь в детском саду/школе» (ФШ) [19]. Опросник адаптирован для возрастных групп детей и подростков 5-7, 8-12, 13-18 лет. Процедура перекодирования (перевод необработанных данных в баллы качества жизни или шкалирование) проводилась с помощью программы PedsQL, после чего общее количество баллов рассчитывалось по 100-балльной системе, при этом, чем больше была итоговая величина, тем выше оценивалось качество жизни ребенка. Каждую шкалу оценивали отдельно, также определяли общий балл (ОБ). Показателями психосоциального здоровья являлась шкалы эмоционального, социального и

ролевого функционирования. Анкетирование одного из родителей больных детей проводилось с целью оценки адекватного определения ими состояния своего ребенка при помощи тех же методов. Опрос детей и родителей проводили однократно, одновременно, отдельно друг от друга.

Оценка речевого развития проводилось дипломированными логопедами-дефектологами ФГБУ НЦЗД МЗ РФ по методике Филичевой-Чиркиной [16, 46, 47]. Основной целью обследования являлась оценка сформированности речи на основании анализа степени соответствия уровня речевого развития, особенно связности речи и ее коммуникативной функции, возрастным нормативам. По результатам обследования выделяли следующие уровни речевого недоразвития [16]:

- общее недоразвитие речи III уровня - несколько меньший объем словаря за счет уменьшения количества прилагательных, причастий, деепричастий, сложности оформления речевого высказывания, и как следствие употребление простых речевых конструкций, затруднения понимания фразеологизмов, образных выражений;
- общее недоразвитие речи II уровня - крайне бедный словарь, только простые, примитивные фразы из двух слов, нарушение грамматического строя речи;
- общее недоразвитие речи I уровня - отсутствие речи либо наличие отдельных слов из бытового обихода, вербальная диспраксия.

2.2.4. Лабораторные методы исследования

Общий клинический анализ крови выполнялся путем исследования венозной и/или капиллярной крови, которое проводилось на автоматических гематологических анализаторах Sysmex XT-2000 и Sysmex XS-1000. Для определения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) использовался анализатор AlifaxRoller.

Общий клинический анализ утренней мочи проводился на автоматическом анализаторе мочи URISYS 2400, показатели клеточного состава осадка мочи определялись на автоматическом корпускулярном анализаторе SysmexUF1000.

Биохимический анализ венозой крови проводили с помощью автоматического биохимического анализатора Beckman Coulter UniCell DxC600 и DxC800 (USA). Базисными анализируемыми параметрами являлись АЛТ, АСТ, ГГТ, общий и прямой билирубин. Содержание общего белка, альбумина, мочевины, глюкозы, амилазы, макроэлементов (Na, K, Mg, Ca – общий и ионизированный, и т.д.) подвергалось оценке в случае отклонения от референсных значениий.

Проба Феллинга – неспецифическая качественная проба, применяемая в 1983-2002 гг. для предварительной диагностики аминоацидопати, прежде всего фенилкетонурии и алкаптонурии, до широко внедернния биохимических и молекулярных методов; проводится путем добавления нескольких капель 5% раствора треххлористого железа к моче больного. Присутствие фенилпировиноградной кислоты в моче приводит к ее окрашиванию в зеленый цвет различной интенсивоности, которое оценивается визуально от «+» до «++++» [36].

2.2.5. Специальные лабораторные методы исследования

Методы неонатального скрининга использовали с целью проведения подтверждающей диагностики ФКУ и галактоземии и контроля адекватности диетотерапии.

Взятие образцов крови на фильтровальные бумажные тест бланки осуществлялся натощак через 3 часа после кормления, согласно правилам, указанным в приказе МЗ РФ [35]. Контрольные заборы крови проводились не ранее 3-х недель после окончания инфузионных мероприятий.

Уровень фенилаланина и уровень тотальной галактозы (суммарное содержание галактозы и галактозо 1 фосфата) определяли в сухих пятнах крови флюорометрическим методом на приборе Multilable Counter 1420 Victor^2 (Perkin Elmer Vallac Финляндия).

Активность фермента галактозо 1 фосфатуридилтрансфераз ределяли в пятнах высушенной крови и/или в цельной гепаринизированной крови, используя модифицированный флюориметрический тест Бутлера (Beutler E., 1968). Для

количественного измерения фермента галактозо 1-фосфат уридилтрансфераза (Г-1-ФУТ) в сухих пятнах крови использовали флуорометрический метод с разрешением по времени. Согласно указаниям к методике, диагностически значимым считалось снижение активности фермента Г-1-ФУТ в высушенных пятнах крови < 2,5 Е/гНb, в цельной крови - < 1,3 Е/гНb. Трактовка результатов неонатального скрининга представлена в таблице 5.

Молекулярная диагностика классической галактоземии проводилась у детей с повышенным уровнем общей галактозы сыворотки крови в рамках второго этапа неонатального скриннга (подтверждающая диагностика) и включала определение наиболее частых мутаций в гене Г-1-ФУТ: p.Gln188Arg (Q188R), p.Lys285Asn (K285N), а также мутацию p.Asn314Asp (N314D) – вариант Дуарте [18].

Таблица 5

Трактовка результатов неонатального скрининга на фенилкетонурию и галактоземию

Результат неонатального скринига	Показатели неонатального скрининга			
	Концентрации в сухом пятне крови (мг/дл)		Активность фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (Ед/гНb)	
	фенилаланин	общая галактоза	В сухом пятне крови	В цельной крови
отрицательный	< 2	< 7,2	>4,4	-
пограничный (сомнительный)	2	7,2 - 10	2,5 - 4,4	1,3
положительный	> 2	> 10	< 2,5	< 1,3

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) применялась для определения спектра свободных аминокислот плазмы крови на аминокислотном анализаторе KNAUER (Германия), оптимизированном для анализа 30 аминокислот [2].

Иммуноцитохимические методы с использованием проточной цитофлуориметрии (проточный лазерный цитофлуориметр CYTOMICS FC 500 (Beckman Coulter, США) применялись для иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови [48]. Активность внутриклеточных ферментов (сукцинатдегидрогеназы (СДГ), никотинамиддинуклотид-дегидрогеназы (НАДН-

Д) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) определяли цитоморфоденситометрическим методом с использованием анализатора для визуализации морфологических препаратов «ВидеоТест» и программы «Морфология 5.2» (АПК «ВидеоТест», регистрационное удостоверение № 29/20010702/6102-04 в ГРМИ) [34].

2.2.6. Инструментальные методы исследования

Ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов (печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, почек, сердца, щитовидной железы, органов малого таза) проводилось пациентам выборочно по показаниям независимо от возраста; нейросонография через большой родничок выполнялась детям не старше 2-х лет при условии открытого естественного акустического окна; УЗИ осуществлялось на аппаратах Aloka SSD-680 и SSD-1700 (Aloka Co, Япония) датчиками с частотой 3,5-5 МГц, Logiq-9 (GE HC, USA) датчиками 5-14 МГц.

Электроэнцефалографическое исследование (ЭЭГ) с синхронным видеомониторингом выполнялось на цифровых электроэнцефалографах Bravo, NicOne (Nicolet, США) и «MEDELEC» (Великобритания) во время физиологического дневного сна или в период бодрствования, с проведением различных функциональных нагрузок (гипервентиляция, фотостимуляция, депривация сна). Для *фотостимуляции* использовались короткие вспышки света (длительностью до 150 мксек, интенсивностью 0,1-0,6 Дж), направленные на закрытые глаза пациентов с расстояния 25-30 см, продолжительность нагрузки - 15-20 сек. Проба с *гипервентиляцией* в виде глубокого ритмичного дыхания с частотой не менее 16-20 дыхательных движений в 1 минуту выполнялась в конце ЭЭГ-исследования в течение 3 минут. При наличии показаний проводилась частичная депривация сна с насильственным пробуждением ребенка и лишением сна в течение 4 часов, предшествующих проведению ЭЭГ-исследования.

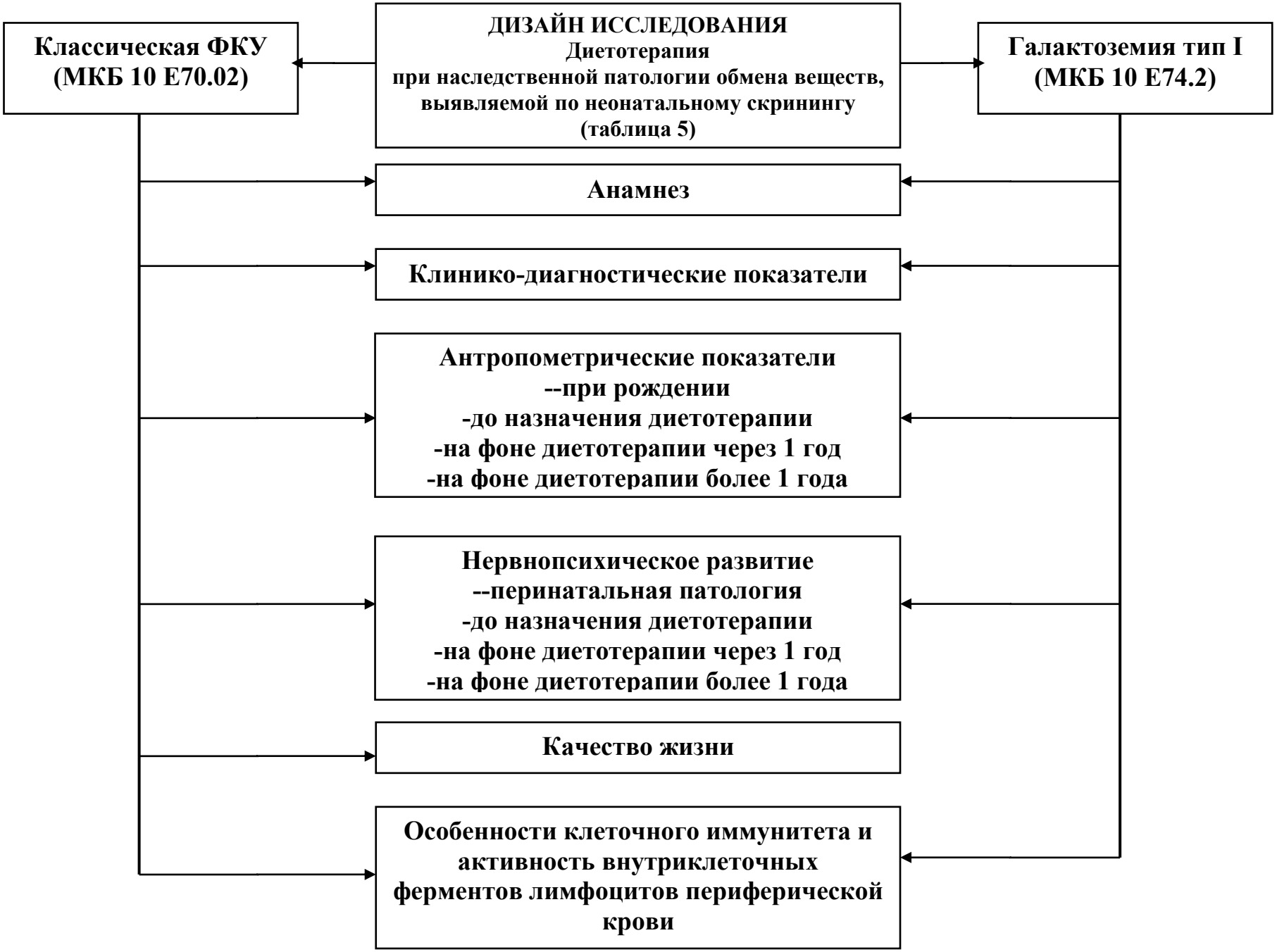
Методы нейровизуализации - магнитно-резонансная томография головного мозга проводилась по показаниям в режимах T_1-, T_2-взвешенных изображений и FLAIR на аппарате «1,5 TE GE SIGNA Twin speed» производства «General Electric» (США) мощностью 1,5 Тесла.

2.2.7. Методы статистической обработки

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакетов Excel Microsoft, Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA), и SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc., USA) версия 14.0, которые включают стандартные методы описательной и аналитической статистики.

Описание большинства исследуемых признаков, учитывая неоднородность их распределения, проводили с использованием медианы (Me), а также верхнего (75-й) и нижнего (25-й) квартилей. Оценка различий между двумя независимыми группами по количественным признакам осуществлялась с применением непараметрического статистического U-критерия Манна-Уитни. Для сравнения дисперсий двух вариационных рядов использовали непараметрический критерий Фишера (двусторонний точный). Для анализа изменений связанных измерений применяли непараметрический критерий МакНемара χ^2. Для попарного сравнения средних значений показателей использовался непараметрический критерий Уилкоксона. Для множественного сравнения независимых групп по количественным признакам применяли односторонний дисперсионный анализ Краскела — Уоллиса. Вероятность ошибки (p) считалась статистически значимой при $p<0,05$.

Корреляционный анализ проводили с помощью непараметрического критерия Спирмена (r_s), при значении которого менее 0,5 функциональная связь расценивалась как слабая, 0,5-0,7 – умеренная, более 0,7 – сильная [25].


ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ
Диетотерапия
при наследственной патологии обмена веществ, выявляемой по неонатальному скринингу
(таблица 5)
Классическая ФКУ
(МКБ 10 Е70.02)
Галактоземия тип I
(МКБ 10 Е74.2)
Анамнез
Клинико-диагностические показатели
Антропометрические показатели
--при рождении
-до назначения диетотерапии
-на фоне диетотерапии через 1 год
-на фоне диетотерапии более 1 года
Нервнопсихическое развитие
--перинатальная патология
-до назначения диетотерапии
-на фоне диетотерапии через 1 год
-на фоне диетотерапии более 1 года
Качество жизни
Особенности клеточного иммунитета и активность внутриклеточных ферментов лимфоцитов периферической крови

Глава 3. АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ, КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ И АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТОВ С КЛАССИЧЕСКОЙ ФЕНИЛКЕТОНУРИЕЙ

В исследовании приняли участие 269 пациентов с классической фенилкетонурией (далее ФКУ или фенилкетонурия), из них 257 детей в возрасте от 10 дней до 18 лет (средний возраст 9,8±4,1) и 12 взрослых больных ФКУ в возрасте от 18 до 36 лет (средний возраст 20,9±4,3), наблюдавшихся в детском возрасте в НИИ педиатрии, где им впервые было назначено диетическое лечение или проведилась его коррекция. По гендерному признаку пациенты распределялись следующим образом: 135 пациентов мужского пола и 134 – женского (соотношение 1:0,99) (табл.6). Пациенты с атипичными (тетрагидробиоптерин зависимыми) формами гиперфенилаланинемии в исследование не включались.

Таблица 6

Характеристика больных с классической фенилкетонурией (I группа)

Показатели		Подгруппы						Всего	
		Лечение начато до 3-х месяцев жизни		Лечение начато после 3-х месяцев жизни					
		Дети				Взрослые			
		IA		IB		IC			
		n	%	n	%	n	%	n	%
Число пациентов		189	51,1	68	18,4	12	3,2	269	100
пол	Мужской	95	25,7	34	9,2	6	1,6	135	50,2
	Женский	94	25,4	34	9,2	6	1,6	134	49,8
Возрастной диапазон		10 дней -18 лет		4 мес – 18 лет		19 лет-36 лет		10 дней-36лет	

Важно отметить, что у большинства больных 189 (70,3%) заболевание было диагностировано путем неонатального скрининга в течение первого месяца жизни, у 80 (29,7%) больных, включая всех взрослых пациентов, - после 3-х месяцев жизни в результате клинико-лабораторного обследования, проведенного в связи с появлением неврологической симптоматики различной степени выраженности, в том числе симптоматических судорог, и отставанием в развитии. У 27 (10 %) пациентов диагностика проводилась с помощью пробы Феллинга, которая на момент исследования была резко положительная, в дальнейшем

диагноз был подтвержден методом ДНК-диагностики с обнаружением характерных для российской популяции частых мутаций (R408W, R261Q и др.).

У всех пациентов был проведен анализ родословной глубиной не менее 3-х поколений. У 148 больных (55 %) информация была получена при непосредственном опросе родителей пациентов, у 121 пациента (45%) источником сведений о наследственности являлась медицинская документация.

3.1. Анамнестические данные пациентов с ФКУ

Анализ анамнестических данных пациентов с ФКУ показал, что отягощенная наследственность имела место у 29,4% больных. Так, 18 (6,7%) детей имели сибсов, больных ФКУ, во 2-м и 3-м поколениях у 7 (2,6%) больных были родственники с недифференцированной олигофренией, у 7 (2,6%) – больные с хроническим алкоголизмом. У 3 (1,1%) больных близкие родственники умерли от онкологических заболеваний (лейкоз, лимфогранолематоз). Патология сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, инфаркты) встречалась в родословной у 22 (8,8%) больных, сахарный диабет II типа - у 6 (2,3%) родственников больных, в семейном анамнезе у 16 (5,9%) пациентов упоминалось о других хронических заболеваниях (поллиноз, бронхиальная астма, псориаз, туберкулез, болезнь Жильбера). Данные генеалогического анализа представлены в таблице 7.

Таблица 7

Результаты анализа родословной семей пациентов с фенилкетонурией

Показатель	Подгруппы							
	IA (n=189)		IB (n=68)		IC (n=12)		Всего (n=269)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Сибсы с ФКУ	9	4,8	6	8,8	3	25	18	6,7
Неидентифицированная олигофрения	4	2,1	2	2,9	1	8,3	7	2,6
Алкоголизм	3	1,6	4	5,9	-	-	7	2,6
Онкологические заболевания	2	1,1	1	1,5	-	-	3	1,1
Болезни ССС	9	4,8	7	10,3	6	50,0	22	8,2
Сахарный диабет II	3	1,6	2	2,9	1	8,3	6	2,3
Другие заболевания (поллиноз, псориаз, бронхиальная астма, туберкулез, болезнь Жильбера)	7	3,7	6	8,8	3	25	16	5,9
Всего							79	29,4

Патология перинатального периода отмечалась в анамнезе у 118 (43,8%) пациентов. Установлено, что от первой беременности родилось 129 (43,0%) детей, от повторных беременностей – 140 (52,0%). Предшествовавшее беременности бесплодие наблюдалось у 8 супружеских пар (3,0%), 5 (1,9%) беременностей наступило вследствие применения репродуктивных технологий (ЭКО), из них 2 завершились рождением дизиготных двоен, из которых 3 ребенка больны ФКУ (2 сибса и 1 ребенок из бихориальной биамниотической двойни). Общее число многоплодных беременностей составило 4 (1,5%), из них 2 наступили в результате естественного оплодотворения и завершились рождением монозиготных двоен, все дети больны ФКУ.

Осложненное течение беременности наблюдалось в 96 (35,7%) случаях. Наиболее частыми были ранние и поздние гестозы беременных, преимущественно легкой (74,5%), реже средней степени тяжести (14,3%), угроза прерывания беременности, требующая госпитализации, имела место в 11,2% случаев.

Все дети родились в результате своевременных родов, в 233 (86,6%) случаях роды были самопроизвольными, 36 (13,4%) - оперативными по причине многоплодной беременности, клинически узкого таза, миопии, слабости родовой деятельности.

Больные с ФКУ, появившиеся на свет от преждевременных родов, в данное исследование включены не были. В состоянии асфиксии родилось 42 (15,6%) ребенка от общего числа детей, 29 (10,8%) детей - в легкой асфиксии, 13 (4,8%) - в асфиксии средней степени тяжести.

Оценка характера вскармливания в периоде новорожденности до подтверждения диагноза ФКУ показала, что большинство детей - 162 (60,2%) пациента находилось на естественном вскармливании, 81 (30,1%) - на смешанном, 26 (9,7%) детей - на искусственном вскармливании с использованием детских молочных смесей. Анамнестические данные и характер вскармливания детей до назначения гипофенилаланиновой диеты приведены в таблице 8.

Таблица 8

Акушерско-гинекологический анамнез и характер вскармливания детей в периоде новорожденности

Показатели		Подгруппы							
		IA n=189		IB n=68		IC n=12		Всего n=269	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Акушерско-гинекологический анамнез	Первая беременность	88	46,6	32	47,1	9	75,0	129	43,0
	Повторная беременность	101	53,4	36	52,9	3	25,0	140	52,0
	Бесплодие	6	3,2	2	2,9	0	0	8	3,0
	Невынашивание, замершая беременность	9	4,8	1	1,5	0	0	10	3,7
Течение беременности	Многоплодная беременность (двойни)	2	1,1	0	0	2	16,7	4	1,5
	Осложненное течение беременности в т.ч.	71	37,6	21	30,1	4	33,3	96	35,7
	гестозы легкой степени	59	83,1	13	61,9	3	75,0	75	27,9
	гестозы средней тяжести	12	16,9	8	38,1	1	25,0	21	7,8
	Угроза прерывания	8	4,2	11	16,2	2	16,7	21	7,8
	Беременность, наступившая в результате ЭКО	5	2,6	0	0	0	0	5	1,9
Течение родов	Самопроизвольные	167	88,4	56	82,4	10	83,3	233	86,6
	Оперативные	22	11,3	12	17,6	2	16,7	36	13,4
Оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах	8-10 баллов	167	88,4	53	77,9	7	58,3	227	84,4
	7-8 б (легкая асфиксия)	14	7,4	12	17,6	3	25,0	29	10,8
	5-6 б (асфиксия средней тяжести)	8	4,2	3	4,4	2	16,6	13	4,8
Общее число детей с асфиксией при рождении		22	11,6	15	22	5	41,6	42	15,6
Вид вскармливания	Естественное	109	57,7	43	63,2	7	58,3	159	59,1
	Смешанное	62	33,0	18	26,5	4	33,3	84	31,2
	Искусственное	18	9,5	7	10,3	1	8,35	26	9,7

3.2. Антропометрические показатели больных с фенилкетонурией

Ретроспективный анализ физического развития при рождении и перед началом диетотерапии проведен у всех 269 больных с классической формой ФКУ. Показатели антропометрии были получены из амбулаторных карт и/или

стационарных историй болезни пациентов, их абсолютные значения (среднее, минмальное, максимальное, стандартное отклонение) приведены в таблице 9.

Таблица 9

Показатели физического развития больных с ФКУ при рождении

Показатели при рождении		подгруппы								
		IA n= 189			IB n=68			IC n=12		
		М	Ж	Всего	М	Ж	Всего	М	Ж	Всего
Рост см	М	53,0	51,5	51,9	52,6	51,9	52,0	53	51,8	51,2
	σ	2,3	1,64	2,0	3,01	1,77	2,1	2,1	1,6	1,82
	мин	49	49	49	50	50	50	51	49	49
	макс	57	55	57	58	55	58	56	54	56
Масса тела г	М	3,52	3,42	3,50	3,5	3,54	3,52	3,57	3,5	3,52
	σ	0,40	0,67	0,41	0,28	0,55	0,46	0,27	0,47	0,41
	мин	2,78	2,5	2,5	3	2,7	2,7	3,1	2,5	2,5
	макс	4,15	4,2	4,2	3,8	4,5	4,5	3,86	4,1	4,1

Отмечено, что средние значения массы тела и роста *при рождении* у большинства больных ФКУ соответствовали средневозрастным показателям здоровых новорожденных и составляли: у больных в подгруппе IA масса тела 3430±470 г и длина тела 51,2±1,82 см, в подгруппах IB - 3550±350 г и 52,4±2,02 см и IC – 3520±410 г и 51,2±1,82 см соответственно. При этом в группе присутствовали новорожденные с отклонениями от средневозрастных показателей физического развития. Для оценки показателей физического развития больных всех исследуемых групп в динамике использовали величины Z-scores массы тела, роста и ИМТ по отношению к возрасту, сравнение проводили с помощью критерия Фишера (табл.10).

Таблица 10

Сравнительная оценка показателей Z-scores физического развития больных фенилкетонурией при рождении*

Z-scores		ниже-2 SD	от -2 до -1 SD	от -1 до +1 SD	от + 1 до +2 SD	выше +2 SD
Общее число детей группы I абс. и в % (n=269)						
Масса тела/возраст	n	0	16	195	58	0
	%	0	6,0	72,0	22,0	0
Рост/возраст	n	0	13	126	75	55
	%	0	5,0	47,0	28,0	20,0
ИМТ/возраст	n	0	73	182	14	0
	%	0	27,0	68,0	5,0	0

Число детей подгруппы IA абс. и в % (n=189)						
Масса тела/возраст	n	0	11	137	41	0
	%	0	6,0	72,0	22,0	0
	p^1	-	*0,499*	*1,000*	*0,863*	-
Рост/возраст	n	0	7	87	55	40
	%	0	4,0	46,0	30,0	20,0
	p^1	-	*0,539*	*1,000*	*0,753*	*1,000*
ИМТ/возраст	n	0	45	139	5	0
	%	0	24,0	73,0	3,0	0
	p^1	-	*0,535*	*0,459*	*0,057*	-
Число детей подгруппы IB абс. и в % (n=68)						
Масса тела/возраст	n	0	2	50	16	0
	%	0	3,0	74,0	24,0	
	p^2	-	**0,010****	0,756	0,051	-
Рост/возраст	n	0	5	32	17	14
	%	0	7,0	47,01	25,0	21,0
	p^2	-	1,000	1,000	1,000	-
ИМТ/возраст	n	0	23	37	8	0
	%	0	34,0	54,0	12,0	0
	p^2	-	0,884	1,000	0.488	
Число пациентов подгруппы IC абс. и в % (n=12)						
Масса тела/возраст	n	0	3	8	1	0
	%	0	25,0	67,0	8,0	0
	p^3	-	**0,010****	0,878	0,071	
Рост/возраст	n	0	1	7	3	1
	%	0	8,0	58,0	25,0	8,0
	p^3	-	0,378	0,889	0,753	
ИМТ/возраст	n	0	5	6	1	0
	%	0	42,0	50,0	8,0	0
	p^3	-	0,364	0,458	0,220	

*- выделенные колонки обозначают средневозрастные показатели Z-score, уровень значимости различий p^1-показателей подгрупп IA и IB, p^2- показателей подгрупп IB и IC, p^3- показателей подгрупп IA и IC, ** различия статистически значимы при $p<0,05$.

Установлено, что *при рождении*:

- Z-score массы тела к возрасту был в пределах средневозрастных величин у всех пациентов с фенилкетонурией, 25% пациентов подгруппы IC (дети из двоен) имели тенденцию к нижней границе нормы данного показателя (интервал -2SD -1SD), что было значимо больше относительно подгрупп IA (p=0,010) и IB (p=0,010);
- Z-score роста к возрасту соответствовал норме у 80% больных всей группы. По 79% пациентов подгрупп IA и IB имели данный показатель в диапазоне средневозрастных величин, в подгруппе IC таких пациентов было 92%. У 20%

от общего числа больных отмечались высокие показатели роста (более +2SD): 21%, 21% и 8% больных в подгруппах IA, IB и IC соответственно;

– Z-score ИМТ к возрасту был в пределах средневозрастной нормы у большинства (95,0%) больных. В подгруппе IA пациентов со средневозрастными показателем Z-score ИМТ было 97%, в подгруппе IB - 88%, в подгруппе IC 92% больных. Z-score ИМТ выше +1SD отмечен у 3%, 12% и 8% пациентов указанных подгрупп соответственно, что свидетельствовало о наличии избыточной массе тела по отношению к росту.

Таким образом, анализ антропометрических данных *при рождении* пациентов с ФКУ подгрупп IA, IB и IC значимых различий не выявил, большинство (95%) пациентов имели физическое развитие, соответствующее средневозрастным величинам. Обращал на себя внимание высокий Z-score роста при рождении у 20% доношенных новорожденных детей с ФКУ, при том, что в здоровой популяции аналогичные показатели фиксируются у 15% детей [42].

До назначения диетотерапии дети первых месяцев жизни получали грудное молоко или адаптированные молочные смеси, в составе рационов детей второго полугодия жизни использовались натуральные продукты прикорма, в том числе высокобелковые (творог, мясо, рыба, желток куриного яйца).

Антропометрические показатели больных с ФКУ были проанализированы с учетом сроков установления диагноза и начала диетического лечения. Сравнение проводили с помощью критерия Фишера (точный двусторонний) между подгруппой IA, в состав которой входили дети, выявленные по неонатальному скринингу, и объединенной подгруппой IB+IC, так как заболевание у пациентов указанных подгрупп было диагностировано в поздние сроки (табл. 11).

Таблица 11

Сравнительная оценка показателей Z-scores физического развития больных фенилкетонурией перед назначением диетотерапии*.

Z-scores		ниже-2 SD	от -2 до -1 SD	от -1 до +1 SD	от + 1 до +2 SD	выше +2 SD
Число больных IA подгруппы (n=189)						
Масса тела/возраст	n	4	23	132	30	0
	%	2,0	12,0	70,0	16,0	0
	p	1,000	0,823	0,698	0,836	0,122
Рост/возраст	n	0	13	110	44	22

	%	0	7,0	58,0	23,0	12,0
	p	1,000	**0,028****	1,000	0,866	0,057
ИМТ/возраст	n	4	35	129	18	3
	%	2,0	19,0	68,0	10,0	1,0
	p	0,573	0,687	0,817	1,000	1,000
Число больных IB + IC подгрупп (n=80)						
Масса тела/возраст	n	1	8	44	24	3
	%	1,0	10,0	55,0	30,0	4,0
Рост/возраст	n	1	18	42	17	2
	%	1,0	23,0	52,0	21,0	3,0
ИМТ/возраст	n	2	18	51	8	1
	%	3,0	23,0	63,0	10,0	1,0

*- выделенные колонки обозначают средневозрастные показатели Z-scores, **- различия статистически значимы при p<0,05.

Было отмечено, что *перед началом диетотерапии* у больных ФКУ:

- Z-score массы тела к возрасту был в пределах средневозрастной нормы у большинства (98%) больных IA подгруппы и у 95% пациентов объединенной подгруппы IB+IC (p=0,446), у 2% и у 1% больных выше указанных подгрупп отмечено снижение массы тела ниже -2SD (p=1,000); избыточную массу тела (более +2SD) имели 4% пациентов в объединенной подгруппе против отсутствия таковых в подгруппе IA (p=0,122);
- Z-score роста к возрасту у 88% пациентов IA подгруппы и у 96% детей объединенной подгруппы IB+IC был в пределах нормы (p=0,115), у 12% и 3% больных соответственно был выше +2SD (p=0,057), у 1% пациентов из объединенной подгруппы (IB+IC) был ниже -2SD (p=1,000);
- Z-score ИМТ к возрасту соответствовал норме у 87% детей IA подгруппы и у 69% больных объединенной подгруппы (IB+IC) (p=0,086), был снижен у 2% и 3% больных соответственно (p=1,000), имел значение выше +1SD (избыточная масса тела) у 10% больных как в одной, так и в другой подгруппах (p=1,000), был выше +2SD (ожирение) у 1% в каждой исследуемой подгруппе (p=1,000).

Таким образом, *перед назначением* гипофенилаланиновой диеты у пациентов с ФКУ не было выявлено значимых различий в показателях физического развития, за исключением того, что в подгруппе больных с поздно начатым лечением было значимо больше пациентов с более низкими Z-scores рост/возраст (p=0,028) в рамках средневозрастных показателей (интервал -2SD - 1SD).

Гипофенилаланиновая диета с ограничением натурального белка – патогенетически обоснованный метод лечения фенилкетонурии. Однако длительное бесконтрольное применение элиминационной диеты или неадекватность состава рациона возрастным потребностям пациента увеличивает риск ее негативного влияния на рост и физическое развитие больных ФКУ.

В связи с этим представлялось важным оценить физическое развитие пациентов с классической ФКУ на фоне гипофенилалалниновой диеты с примененим специализированных продуктов с различным химическим составом при длительности их использования не менее 1 года.

Для оценки физического развития *в зависимости от сбалансированности состава получаемых специализированных продуктов* больные с ФКУ были распределены на подгруппы (рис.3).

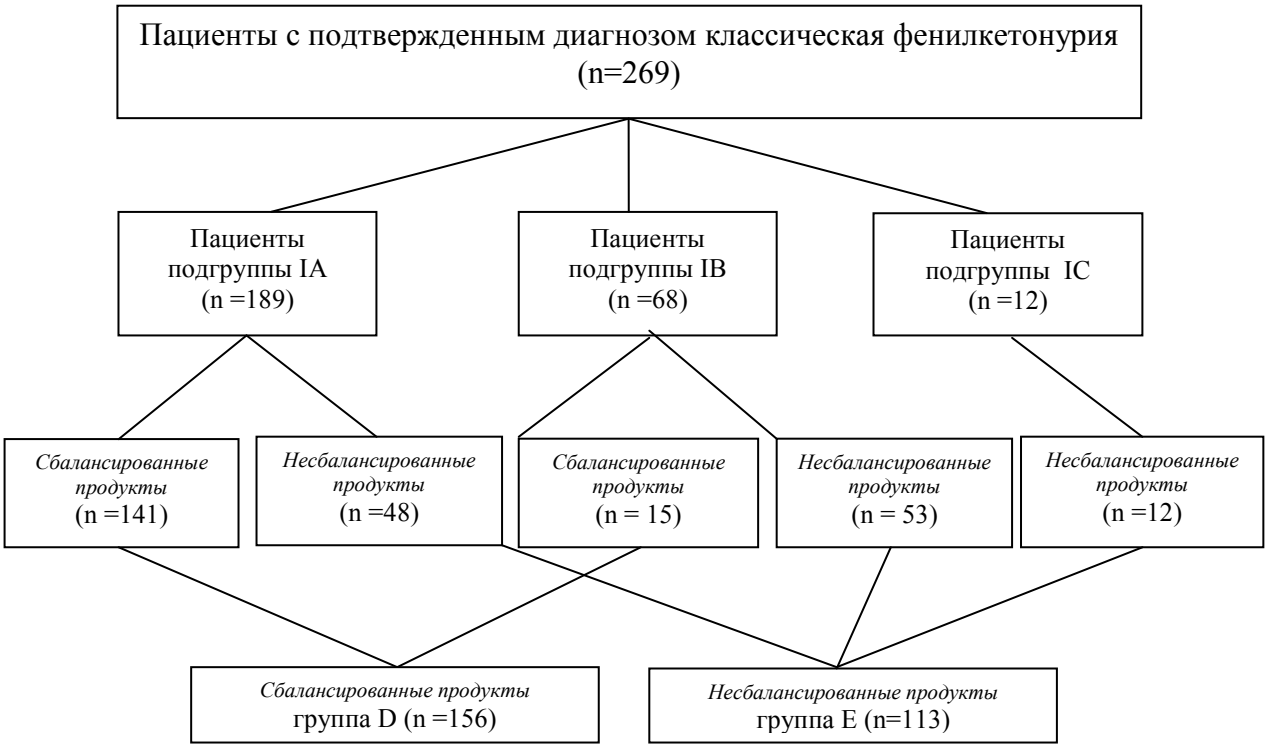


Рис.3 Распределение больных ФКУ на подгруппы в зависимости от сбалансированности состава получаемых специализированных продуктов,

Во внимание было принято, что пациенты 1983-1993 гг. рождения получали несбалансированные специализированные продукты на основе гидролизованного белка с ограниченным содержанием фенилаланина, использовавшиеся в тот

временной период, а пациентам 1995 -2012 гг. рождения назначались современные сбалансированные продукты на основе смеси аминокислот без фенилаланина.

Ретроспективная оценка организации лечебного питания больных показала, что все дети после установления диагноза ФКУ сразу начали получать гипофенилаланиновую диету. Пациентам IA подгруппы диета была назначена своевременно, из них 141 (75%) больной получал сбалансированные продукты, однако, в питании 48 (25%) больных использовались продукты, несбалансированные по химическому составу. В диете больных подгруппы IB 15 (22%) детей использовались сбалансированные продукты, а у 53 (78%) больных – несбалансированные. В питании всех пациентов, отнесенных к подгруппе IC, применялись только несбаласированые продукты.

Таким образом, было установлено, что 113 больных (условно объединенных в группу E) получали несбалансированные по составу смеси, созданные на основе гидролизатов белка с ограниченным содержанием фенилаланина и высокой долей белкового эквивалента (более 40 г на 100 г сухого продукта). В данных продуктах полностью отсутствовали жиры и углеводы, для устранения дефицита которых в готовую к употреблению смесь вводили кристаллический сахар, кукурузный крахмал и растительное масло. Указанные смеси не включали ряд эссенциальных микронутриентов (таурин, инозит, карнитин, селен), в результате чего отмечалась несбалансированность витаминно-минерального состава дневного рациона.

Назначение лечебного питания этим пациентам проводили в соответствии с существовавшими на тот период времени нормами физиологических возрастных потребностей в белке (3,5-4 г/кг массы тела в сутки для детей первого года жизни и 42-53 г в сутки для больных старше 1 года) [36]. При этом количество натурального белка в рационе составляло 3,5-6,1 г/сут, фенилаланина – соответственно 175-315 мг/сут, а часть фенилаланина больные получали из специализированного продукта.

В питании 156 детей (группа D) использовались современные специализированные смеси на основе аминокислот без фенилаланина,

дифференцированные в возрастном аспекте по содержанию макро – и микронутриентов [7, 23, 39]. Этим пациентам элементную диету назначали в соответствии с современными нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах [30, 31]: для больных первого года жизни квота общего белка рациона составляла от 2,2 до 2,9 г/кг массы тела в сутки, для пациентов старше 1 года - от 36 до 50 г в сутки, при этом допускались колебания суточной квоты белка на ±10% от рекомендуемой. Натуральный белок дети получали в количестве 4,0-6,6 г/сут, соответственно фенилаланина –200-330 мг/сут (табл. 12).

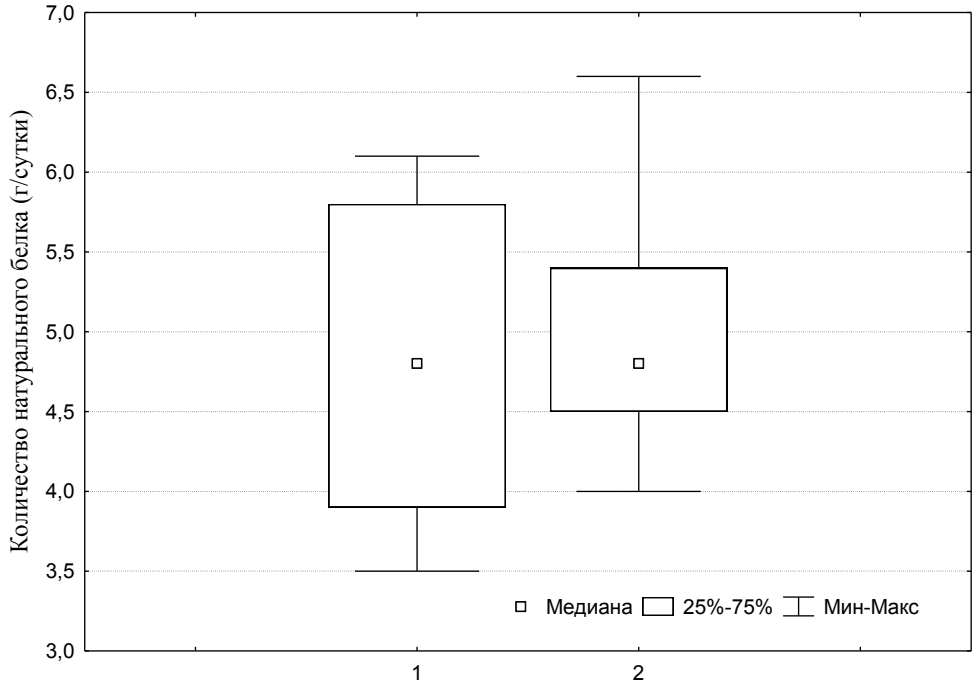
Таблица 12

Расчетные показатели белкового компонента рационов больных с фенилкетонурией

Показатели		Условные группы		p* (критерий Мана-Уитни)
		E (n =113)	D (n =156)	
Общий белок в рационах детей	До 1 года (г/кг)	3,5-4	2,2-2,9	-
	От 1 до 3 лет (г/сут)	42-54	36-50	-
Натуральный белок (г/сут)	Min-max	3,5-6,1	4,0-6,6	-
	M±σ	4,87±0,93	4,9±0,65	0,630
Пищевой фенилаланин (мг/сут)	Min-max	175-310	205-315	-
	M±σ	247,8±31,1	247,2±33,7	0,768

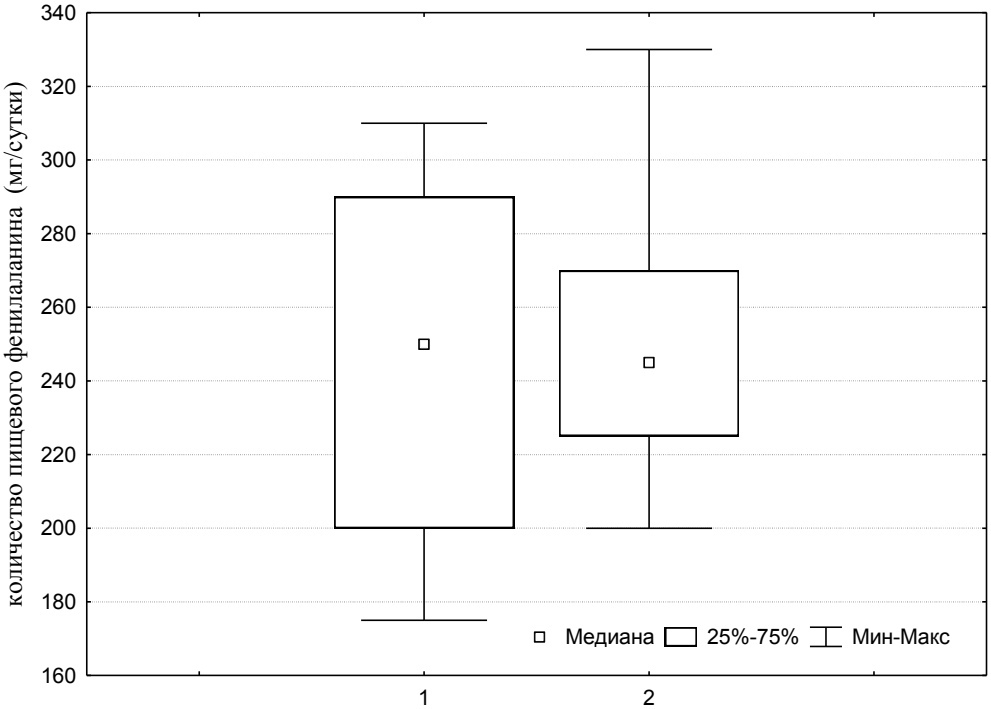
* уровень значимости различий (p) показателей условных групп E и D, значения статистически значимы при $p<0,05$.

Из таблицы 12 и рисунков 4-5 следует, что рационы детей обеих групп не имели значимых различий по содержанию натурального белка (p=0,630) и пищевого фенилаланина (p=0,768), но отличались по количеству общего белка, назначаемого на кг массы тела в 1,4 раза.



Условные группы: 1- E, 2- D.

Рисунок 4. Количество натурального белка в рационах больных ФКУ (условные группы E и D).



условные группы: 1-E, 2- D

Рисунок 5. Количество пищевого фенилаланина в рационах больных ФКУ (группы E и D).

Антропометрические показатели пациентов с ФКУ сравнивали в заивисмости от состава получаемого ими специализированного продукта (критерий Фишера двусторонний точный), данные приведены в таблице 13.

Таблица 13

Сравнительная оценка показателей Z-scores физического развития больных фенилкетонурией, получавших различные по химическому составу специализированные продукты*

Z-scores		ниже-2 SD	от -2 до -1 SD	от -1 до +1 SD	от + 1 до +2 SD	выше +2 SD
Общее число детей группы D (n=156)						
Масса тела/возраст	n	5	17	105	26	3
	%	3,0	95,0			2,0
Рост/возраст	n	0	14	80	61	1
	%	0	99,0			1,0
ИМТ/возраст	n	1	43	106	6	0
	%	1,0	95,0		4,0	0
Общее число детей группы E (n=113)						
Масса тела/возраст	n	13	13	65	20	3
	%	12,0	85,0			3,0
	p	**0,034****	**0,046****			0,510
Рост/возраст	n	13	34	49	13	3
	%	12,0	85,0			3,0
	p	**0,001****	**0,001****			0,326
ИМТ/возраст	n	13	21	60	10	8
	%	12,0	72,0		9,0	7,0
	p	**0,004****	**0,002****		0,168	**0,011****

*- выделенные колонки обозначают средневозрастные показатели Z-score.
**- различия статистически значимы при p<0,05

Установлены следующие значимые различия показателей физического развития у больных ФКУ, определяемые *в зависимости от химического состава и пищевой ценности использованного специализированного продукта*:

- Z-score массы тела к возрасту был в пределах возрастной нормы только у 85% детей, получавших несбалансированные продукты, против 95% в группе, где использовались сбалансированные продукты (p=0,046), показатели ниже -2SD отмечались у 12% против 3% больных соответственно (p=0,034);
- Z-score роста к возрасту был в пределах нормы у 85% пациентов группы E против 99% группы D (p=0,001), снижен только у 12% больных, получавших несбалансированные продукты (p=0,001);
- Z-score ИМТ к возрасту соответствовал возрастной норме в группе E у 72% больных против 95% больных группы D (p=0,002), данный показатель был ниже -2SD –у 12% и 1% пациентов соответственно (p=0,004), ожирение было выявлено – у 7,0% больных группе E (p=0,011).

Таким образом, сравнительная оценка физического развития детей, получавших продукты лечебного питания с различным химическим составом, установила значимые отклонения показателей Z-score массы и длины тела в сторону увеличения числа больных с ожирением и недостаточностью питания в группе пациентов, находившихся на лечении с использованием несбалансированных по макро- и микронутриентному составу специализированных продуктов на основе гидролизатов белка с ограниченным содержанием фенилаланина.

Большой интерес представлял анализ показателей физического развития больных с ФКУ в зависимости от сроков начала гипофенилаланиновой диеты. Для этого сравнение проводили между пациентами подгруппы IA, которым своевременно была назначена патогенетическая диетотерапия и больными объединенной подгруппы IB и IC, у которых диагноз ФКУ был установлен в поздние сроки и соответственно поздно начато диетическое лечение (критерий Фишера двусторонний точный), данные приведены в таблице 14.

Таблица 14

Сравнительная оценка показателей Z-scores физического развития больных фенилкетонурией в зависимости от срока начала диетотерапии*

Показатель		Z-scores				
		ниже-2 SD	от -2 до -1 SD	от -1 до +1 SD	от + 1 до +2 SD	выше +2 SD
		Общее число детей подгруппы IA (n=189)				
Масса тела/возраст**	n	7	20	134	28	0
	%	4,0	96,0			0
	p	**0,047****	**0,010****			**0,038****
Рост/возраст	n	3	13	97	62	4
	%	1,0	97,0			2,0
	p	**0,011****	**0,048****			0,508
ИМТ/возраст	n	4	50	124	9	2
	%	2,0	92,0		5,0	1,0
	p	**0,009****	**0,014****		0,412	**0,047****
		Общее число детей объединенной подгруппы IB и IC (n=80)				
Масса тела/возраст	n	10	9	37	20	4
	%	13,0	82,0			5,0
Рост/возраст	n	8	23	36	12	1
	%	10,0	89,0			1,0
ИМТ/возраст	n	10	14	44	6	6
	%	13,0	73,0		7,0	7,0

*- выделенные колонки обозначают средневозрастные показатели Z-score. **- уровень значимости различий (p) показателей подгрупп IA и IB+IC, значения статистически значимы при $p<0,05$

Выявлены следующие значимые различия показателей физического развития *в зависимости от срока начала лечения*:

- Z-score массы тела к возрасту был в пределах нормы у 96% детей IA подгруппы против 82% больных объединенной подгруппы IB и IC (p=0,010), снижен у 4% и 13% больных соответственно (p=0,047), повышен только у 5% больных объединенной подгруппы IB и IC (p=0,038);
- Z-score роста к возрасту в пределах средневозрастных показателей отмечался у 97% больных IA подгруппы и у 89% пациентов объединенной подгруппы IB и IC (p=0,048), ниже нормы – у 1% и 10% соответственно (p=0,011), выше нормы – у 2% и 1% соответственно (p=0,508);
- Z-score ИМТ к возрасту соответствовал норме у 92% детей IA подгруппы и у 73% больных объединенной подгруппы IB и IC (p=0,014), был снижен - у 2% и 13% больных соответственно (p=0,009), превышение +2SD (ожирение) имело место - у 1% и 7 % больных соответственно (p=0,047).

Установлено, что при позднем начале диетотерапии и наличии клинических неврологических симптомов у больных ФКУ имело место значимое снижение числа пациентов со средневозрастными показателями физического развития (p=0,014) и увеличение числа больных с низким ростом (p=0,011), недостаточной массой тела (p=0,010), а также ожирением (p=0,9047) по сравнению с группой пациентов, у которых своевременно был поставлен диагноз и начато лечение.

3.3. Клинико-диагностические показатели у больных фенилкетонурией перед назначением диетотерапии

Оценка содержания фенилаланина была проведена в сухих образцах крови у 242 (90%) пациентов. У 27 (10%) больных с развившейся после 3-х месяцев жизни неврологической симптоматикой метаболические нарушения были выявлены с помощью резко положительной пробы Феллинга, что послужило основанием к назначению диетического лечения. В дальнейшем диагноз фенилкетонурии у этих пациентов был подтвержден путем молекулярной диагностики.

Диетотерапия у всех пациентов была начата сразу после установления диагноза. В дальнейшем контроль уровня фенилаланина осуществлялся на фоне диетического лечения (табл. 15).

Таблица 15

Уровень фенилаланина, выявляемый по неонатальному скринингу и данные пробы Феллинга до начала диетического лечения

	Уровень фенилаланина в сыворотке крови, мг%			Проба Феллинга	
	подгруппы				
	IA n= 189	IB n=53	Всего по скринингу n= 242	IB n=15*	IC n=12*
M	28,0	28,1	28,2	++++ (резко положительная)	++++ (резко положительная)
σ	7,2	8,2	7,5		
Min	13,9	14	13,9		
Max	48	56	56		

Из таблицы XXX следует, что показатели фенилаланина в группе детей, выявленных по неонатальному скринингу, в среднем составили 28,2±7,5 мг%, размах колебаний находился впределах от 13,9 до 56 мг%. В подгруппах рано и поздно диагностированных больных (IA и IB) среднее содержание ФА в крови до начала лечения составляло соответственно 28,0±7,2 мг% и 28,2±7,5 мг%, что не имело значимых различий (p=0, 899) при сравнении в подгруппах с различными сроками начала лечения (критерий Манна-Уитни).

3.4. Соматическая патология и продолжительность грудного вскармливания у пациентов с фенилкетонурией первого года жизни

У всех пациентов с ФКУ до начала диетического лечения была оценена клиническая соматическая симптоматика. Данные, полученные при осмотре и ретроспективном анализе амбулаторных и стационарных карт пациентов, представлены в таблице 16.

Таблица 16

Сопутствующая соматическая патология у больных фенилкетонурией

Показатели	подгруппы							
	IA n=189		IB n=68		IC n=12		Всего n=269	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Атопический дерматит	41	21,6	15	22,1	4	33,3	60	22,3

Рахит	47	24,9	43	63,2	5	41,7	95	35,3
Анемия	42	22,2	17	25,0	3	25,0	62	23
Стигмы дизэмбриогенеза	130	68,7	45	66,2	8	66,7	183	68
Врожденные аномалии и болезни, в т.ч.	18	9,5	6	8,8	1	8,3	25	9,3
малые аномалии развития сердца	5	2,65	3	4,4	1	8,3	9	3,34
аномалии развития брюшной стенки (грыжи)	7	3,77	1	-	-	-	8	3
аномалии развития скелета и лицевые дизморфии	4	2,1	1	1,47	-	-	5	1,9
параректальный свищ	1	0,53	-	-	-	-	1	0,37
свищ пупочного канатика	-	-	1	1,47	-	-	1	0,37
болезнь Жильбера	1	0,53	-	-	-	-	1	0,37

Патология перинатальнго поражения центральной нервной системы описана в главе 4.

Стигмы дизэмбриогенеза (готическое небо, микрогнатия, низко или ассиметрично расположенные ушные раковины, ассиметрия глазных щелей, маленькие глазные щели, эпикант, низкий рост волос, «сандалевидная щель» между I и II пальцами стопы, гипертелоризм) были выявлены у 183 (68%) больных ФКУ: 68,7% - в подгруппе IA, 66,2% - в подгруппе IB, 66,7% - в подгруппе IC.

Различные врожденные пороки развития имели 25 (9,3%) пациентов с ФКУ. Наиболее частыми среди них были малые аномалии развития сердца - у 9 (3,34%) пациентов, также встречались грыжи (паховые и передней брюшной стенки) – у 8 (3%) больных, аномалии развития скелета (синдактилии, лицевые дизморфии, включавшие незаращение верхней губы и неба) – у 5 (1,9%) пациентов, свищ пупочного канатинка был выявлен у 1 (0,37%) новорожденного, параректальный свищ - у 1(0,37%) ребенка. Анализ анамнестических данных помог заподозрить у 1 (0,37%) пациента болезнь Жильбера, которая впоследствии была подтверждена методом ДНК диагностики.

До начала диетотерапии проявления атопического дерматита различной степени выраженности отмечались у 60 (22,3%) больных ФКУ. При этом в подгруппе IA указанное заболевание имело место у 41 (21,6%) ребенка, в подгруппе IB - у 15 (22,7%) больных, в подгруппе IC - у 4 (25%) больных.

Клинические признаки рахита (податливость краев большого родничка, гиперплазия теменных бугров, изменения формы грудной клетки, реберные «четки») были выявлены у 95 (35,3%) больных с ФКУ, при этом начальные признаки рахита отмечались у 47 (24,9%) детей IA подгруппы, рахит в фазе разгара – у 43 (63,2%) пациентов подгруппы IB и у 5 (41,7%) пациентов подгруппы IC.

Анемия железодефицитного характера отмечалась у 62 (23%) от общего числа пациентов, в подгруппе IA в 22,2% случаев, в подгруппах IB и IC - по 25% соответственно.

Оценка продолжительности грудного вскармливания на первом году жизни детей с ФКУ показала, что более половины (54%) всех пациентов получали грудное молоко до 6 месячного возраста, во втором полугодии жизни продолжали его получать только 13%.

Выявлено, что до назначения диетотерапии в подгруппе IC было значимо больше детей, находящихся на грудном вскармливании по сравнению с детьми из подгрупп IA (p=0,002) и IB (p=0,002). Во втором полугодии жизни значимо меньше детей подгруппы IA получали материнское молоко в сравнении с детьми подгрупп IB (p=0,023) и IC (p=0,003). В целом после 6 месяцев грудное молоко получали значимо меньшее число детей (p=0,032) (табл. 17, рис.6).

Таблица 17

Продолжительность использования материнского молока в питании больных фенилкеонурией первого года жизни

Показатели		подгруппы								p*
		IA n=189		IB n=68		IC n=12		Всего n=269		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Получали материнское молоко (в т.ч. как источник натурального белка)	до 6 мес.	97	51	37	54	11	92	145	54	0,548[1] **0,002[2]** **0,002[3]**
	до 12 мес.	12	6	14	21	8	67	34	13	**0,023[1]** 0,424[2] **0,003[3]**
p**		**0,010**		0,219		**0,011**		**0,032**		

[1]- различия между подгруппами IA и IB, [2]- различия между подгруппами IB и IC, [3]- различия между подгруппами IA и IC (критерий Фишера двустороннмй точный)

Следует отметить, что большинство (98%) матерей детей подруппы IA кормили своих младенцев сцеженным грудным молоком, смешивая его со специализированным продуктом, матери 2-х детей (2%) начинали кормление с аминокислотной смеси, затем прикладывали ребенка к груди.

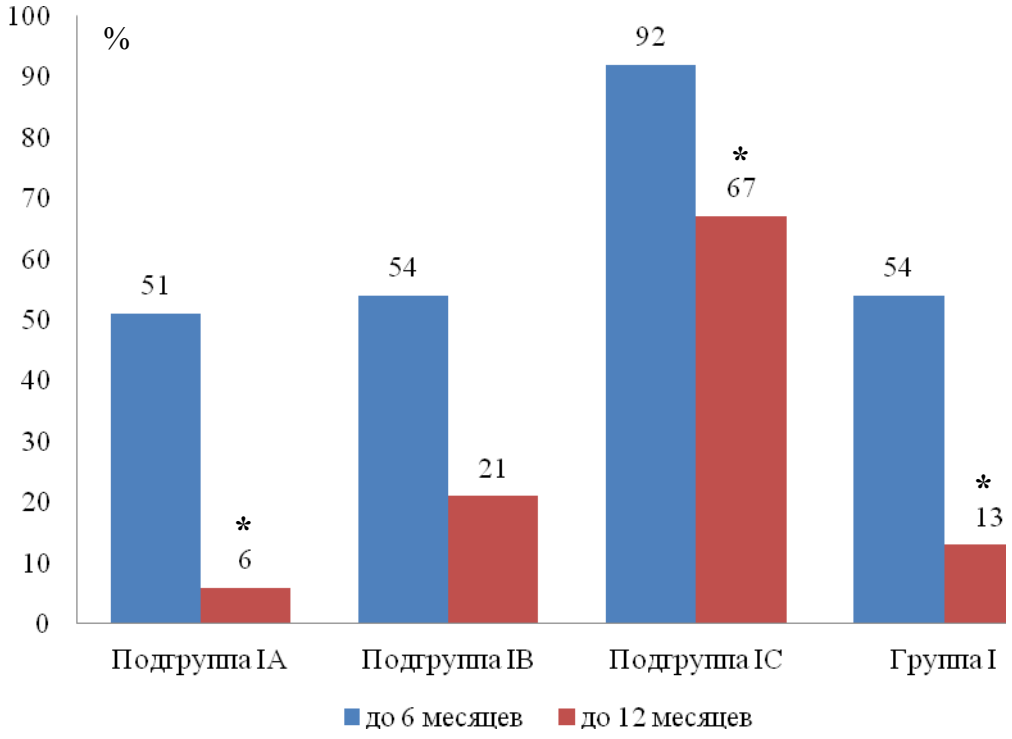


Рисунок 6. Динамика продолжительности использования материнского молока в питании больных ФКУ первого года жизни (%); * - статистическая значимость различий между показателями в первом и втором полугодиях жизни.

Таким образом, установлено, что показатели фенилаланина до начала диетического лечения не имели значимых различий при сравнении в подгруппах с разными сроками начала патогенетической терапии, также число детей второго полугодия жизни, получавших материнское молоко значимо снизилось, особенно в группе пациентов, где диетотерапия была начата до 3-х месяцев жизни.

Глава 4. НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ФЕНИЛКЕТОНУРИЕЙ

Важной задачей исследования были анализ неврологической симптоматики, оценка влияния диетотерапии на степень выраженности неврологических проявлений болезни и анализ качества жизни больных ФКУ в зависимости от возраста начала лечения.

Оценка неврологического статуса проведена у 193 пациентов с ФКУ по стандартным методикам [17, 27, 45]: 79 в условиях стационара (58 больных из подгруппы IA и 21 из подгруппы IB), 114 – в амбулаторных условиях (78 и 36 детей соответственно). 64 ребенка из четырех регионов России приняли участие в анкетировании для оценки качества их жизни. Неврологический статус взрослых пациентов (n=12) оценивался однократно путем их осмотра в амбулаторных условиях (табл. 18).

Таблица 18

Источники получения сведений о неврологического статусе и качестве жизни больных с фенилкетонурией

подгруппы (n)	Возраст больных ФКУ	Источники получения данных						Всего
		Осмотр				Амбулаторные карты/анкеты		
		стационар		амбулаторно				
		n	%	n	%	n	%	n
IA n=189	от 0 до 12 мес	30	-	27	-	-	-	57
	старше 1 года	28	-	51	-	53	-	132
IB n=68	от 0 до 12 мес	10	-	28	-	-	-	38
	старше 1 года	11	-	8	-	11	-	30
IC n=12	от 0 до 12 мес	-	-	-	-	-	-	-
	старше 1 года	-	-	12	-	-	-	12
Всего		79	30,0	114	42,0	76	28,0	269

4.1. Перинатальная патология центральной нервной системы у больных фенилкетонурией

У 42 (16%) детей от общего числа больных ФКУ в перинатальном периоде отмечалась патология центральной нервной системы, обусловленная гипоксически-ишемическими нарушениями: синдромом церебральной возбудимости у 21 (8%) больного, синдромом церебральной депрессии – у 21 (8%) пациента.

Распределение больных с перинатальной патологией ЦНС в соответствии с МКБ-10 представлено в таблице 19. Уровень значимости различий (p) в подгруппах определяли с помощью критерия Фишера (точный двусторонний). Установлено, что в изучаемых подгруппах количество больных с ФКУ, имеющих перинатальную патологию ЦНС, значимо не различалось.

Таблица 19

Число детей с фенилкетонурией и сопутствующей патологией перинатального периода

Код по МКБ-10	XVI Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде	Всего		Подгруппы						p
				IA		IB		IC		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
P91.0	Ишемия мозга	42	16	31	16	9	13	2	17	0,693[1] 0,693[2] 1,000[3]
P91.3	Церебральная возбудимость новорожденного	21	8	17	9	3	4	1	8	0,259[1] 0,378[2] 0,292[3]
P91.4	Церебральная депрессия у новорожденного	21	8	14	7	6	9	1	8	0,796[1] 1,000[2] 1,000[3]

[1]- различия между подгруппами IA и IB, [2]- различия между подгруппами IB и IC, [3]- различия между подгруппами IA и IC

4.2. Психомоторное развитие больных фенилкетонурией перед назначением диетотерапии

До начала диетотерапии психомоторное развитие детей первого года жизни оценивали в двух подгруппах (IA – пациенты со своевременно выявленным заболеванием и IB - пациенты с поздно диагностированным заболеванием) с применением бальной шкалы оценки - от 0 до 3 баллов. Сумма баллов каждого признака определяла степень нарушения психомоторного развития детей.

Варианту возрастной нормы соответствовала сумма баллов от 30 до 27, к группе высокого риска по нарушению моторного и психоречевого развития причисляли детей с суммарной оценкой 26-23 балла, о задержке развития свидетельствовали баллы в интервале 22-13, о грубой задержке - сумма баллов ниже 13. Сравнительный анализ частоты признака различной степени выраженности в подгруппах проводили с помощью критерия Фишера

(двусторонний точный). Результаты количественной оценки показателей психомоторного развития больных с ФКУ первого года жизни представлены в таблице 20.

Таблица 20

Оценка показателей психомоторного развития больных фенилкетонурией первого года жизни до назначения диетотерапии

Показатель	Баллы*	Число детей в подгруппах (n, %)				p
		IA (n=57)		IB (n=38)		
		n	%	n	%	
Коммуникабельность	**1**	-	-	24	63	**0,012****
	2	12	21	14	37	0,216
	3	45	79	-	-	**0,000****
Голосовые реакции	**1**	-	-	9	24	**0,032****
	2	14	25	27	71	0,101
	3	43	75	2	5	**0,019****
Безусловные рефлексы	**2**	3	5	12	32	0,261
	3	54	95	26	68	0,261
Мышечный тонус	**1**	1	2	21	55	**0,039****
	2	14	25	17	45	0,172
	3	42	74	-	-	**0,000****
Ассиметричный шейный тонический рефлекс (АШТР)	**2**	-	-	1	3	0,611
	3	57	100	37	97	0,611
Цепные симметричные рефлексы	**1**	-	-	11	29	**0,020****
	2	8	14	27	71	0,094
	3	49	86	-	-	**0,021****
Сенсорно-моторное поведение	**1**	-	-	26	68	**0,016****
	2	3	5	12	32	**0,001****
	3	54	95	-	-	**0,038****
Стигмы дизэмбриогенеза	**1**	2	4	1	3	0,511
	2	43	75	30	79	0,056
	3	12	21	7	18	0,068
Изменения со стороны черепных нервов	**2**	7	12	6	16	0,239
	3	50	88	32	84	0,239
Патологические движения	**0**	-	-	17	45	**0,009****
	1	-	-	3	8	0,247
	2	16	28	18	47	0,125
	3	41	72	-	-	**0,000****
Суммарный балл	**27-30**	41	72	-	-	**0,000****
	23-26	13	23	12	32	0,425
	13-22	3	5	25	65	**0,001****
	<13	-	-	1	3	0,247

*- 0 баллов - отсутствие признака; 1 балл - выраженные изменения; 2 балла - легкие изменения; 3 балла – норма;
**- различия между подгруппами IA и IB статистически значимы при $p<0,050$.

Сравнение показателей психомоторного развития больных ФКУ первого года жизни IA и IB подгрупп до начала диетотерапии установило значимые

различия по большинству параметров за исключением показателей «безусловные рефлексы», «ассиметричный шейный тонический рефлекс», «стигмы дизэмбриогенеза», «черепные нервы».

Так, реакция на попытку контакта и привлечения внимания к яркой игрушке (*показатель «коммуникабельность»*) была слабо выражена у 24 (63%) пациентов подгруппы IB при отсутствии таких детей в подгруппе IA (p=0,012), умеренно выраженной у 14 (37%) и 12 (21%) детей подгрупп IB и IA соответственно (p=0,216), адекватная реакция на осмотр в виде фиксации взора, улыбки, оживления общей двигательной активности отмечалась только у 45 (79%) больных подгруппы IA (p=0,000).

Слабый, мало выразительный крик и отдельные звуки гуления, соответствующие баллу «1» показателя *«голосовые реакции»*, отмечались у 9 (24%) детей подгруппы IB, в подгруппе IA таких пациентов не было (p=0,050), число детей с громким модулированным криком в подгруппе IA составило 43 (75%) ребенка, в подгруппе IB всего 2 (5%) пациента (p=0,019) (рис. 7 – 8).

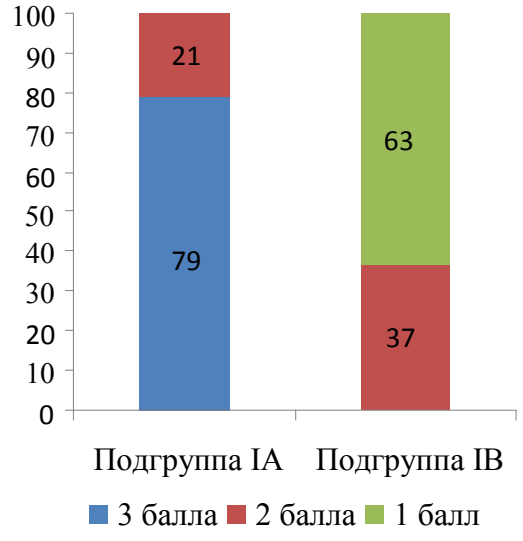


Рисунок 7. Показатель «коммуникабельность» до лечения: число детей (%) с различной степенью выраженности признака.

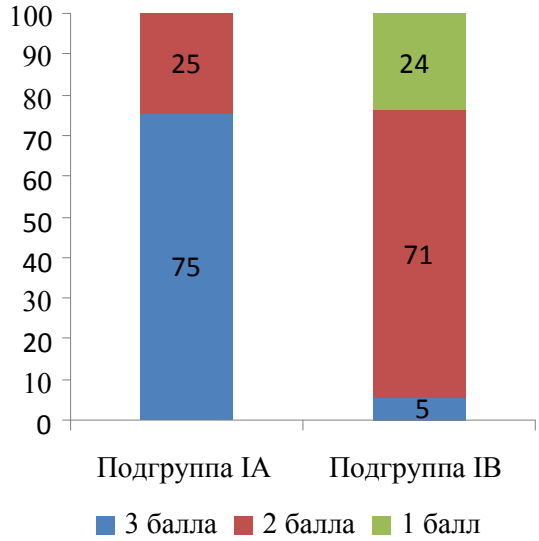


Рисунок 8. Показатель «голосовые реакции» до лечения: число детей (%) с различной степенью выраженности признака.

Показатель «мышечный тонус» у 42 (74%) пациентов подгруппы IA соответствовал физиологическому, у 14 (25%) отмечалась умеренная мышечная гипотония, только у 1 (2%) ребенка на фоне перинатального поражения ЦНС отмечался выраженный гипертонус мышц. В подгруппе IB нарушения мышечного тонуса были выявлены у всех детей за счет мышечной гипотонии различной степени выраженности: у 17 (45%) детей - умеренная, у 21 (55%) - выраженная гипотония. Число больных с выраженной гипотонией было значимо больше в подгруппе IB (p=0,039), детей с физиологическим мышечным тонусом было значимо больше в подгруппе IA (p=0,000) (рис 9).

Показатель «цепные симметричные рефлексы» как отражение последовательности моторного развития ребенка соответствовал норме у 49 (86%) больных IA подгруппы, в подгруппе IB таких детей не было (p=0,020). Число детей с умеренными нарушениями в виде ослабления взаимосвязей становления моторных функций отмечались у 8 (14%) и 27 (71%) больных в подгруппах IA и IB соответственно, что не достигало значимых различий (p=0,094). 11 (29%) детей IB подгруппы имели нарушения, которые выражались в потере ранее приобретенных навыков: утрата способности самостоятельно переворачиваться, приподниматься на предплечьях в положении лежа на животе, попытки присаживаться. В подгруппе IA детей с регрессом цепных симметричных рефлексов выявлено не было (p=0,020) (рис.10).

Сенсорно-моторное поведение соответствовало возрастной норме у 54 (95%) детей подгруппы IA против отсутствия таковых детей в подгруппе IB (p=0,038). У 3 (5%) детей подгруппы IA реакции слежения за предметом и слухового сосредоточения быстро истощались, что снижало балльную оценку признака до «2» баллов, однако, число таких детей в данной подгруппе было значимо меньше (p=0,001) против 12 (32%) в подгруппе IB. Выраженное нарушение сенсорно-моторного поведения в виде отсутствия реакции на окружающих, интереса к игрушкам, самостоятельной двигательной активности отмечалось у 26 (68%) больных подгруппы IB, в то время как в подгруппе IA таких детей выявлено не было (p=0,016) (рис.11).

Показатель «стигмы дизэмбриогенеза» оценивали в рамках используемой методики, дети обеих подгрупп имели дизморфии лицевого скелета и дистальных отделов конечностей: «готическое небо», раздвоенный подбородок, гипертелоризм, ассиметрии лица, низкий рост волос и др. У 12 (21%) детей в подгруппе IA и у 7 (18%) в подгруппе IB число стигм не превышало 5-6, что соответствовало норме [17]. Большее число стигм отмечалось у 43 (75%) детей из подгруппы IA и 30 (79%) больных подгруппы IB, у 2 (4%) детей и 1 (3%) ребенка подгрупп IA и IB соответственно помимо стигм имели место пороки развития: параректальный свищ, незаращение верхней губы и неба (заячья губа, волчья пасть) и добавочная ушная раковина (в виде дополнительного образования в околоушной области справа). Значимых различий в частоте встречаемости стигм дизэмбриогенеза у детей в изучаемых подгруппах не выявлено (уровень значимости критерия Фишера составил p=0,511, p=0,056, p=0,068 для различной степени выраженности признака соответственно).

Небольшие отклонения от нормы показателя «черепные нервы» (альтернирующее сходящееся косоглазие, асимметрия глазных щелей, непостоянная асимметрия углов рта) отмечались у 7 (12%) и 6 (16%) детей подгрупп IA и IB соответственно, что не имело значимых различий. У остальных пациентов нарушений данного признака не наблюдалось (уровень значимости критерия Фишера составил p=0,068, p=0,239, p=0,239 для различной степени выраженности признака соответственно).

Показатель «патологические движения» имел значительные отклонения у детей с поздно диагностированными заболеваниями (подгруппа IB), у 17 (45%) этих пациентов отмечались судорожные приступы в виде «кивков», «абсансов», у 3 (8%) – постоянный тремор подбородка и языка при беспокойстве, у 18 (47%) - непостоянный тремор, рефлексы орального автоматизма, не соответствующие возрасту ребенка. В подгруппе IA у большинства пациентов - 41 (72%) ребенок - не отмечалось никаких патологических движений, у 16 (28%) детей имели место мелко размашистый тремор во время сильного плача, спонтанный рефлекс Моро, симптом Грефе при быстрой смене пространственного положения. Пациентов с

полным отсутствием патологических движений было значимо больше в подгруппе IA (p=0,000), в подгруппе IB было значимо больше детей с выраженными патологическими движениями (p=0,009) (рис. 12).

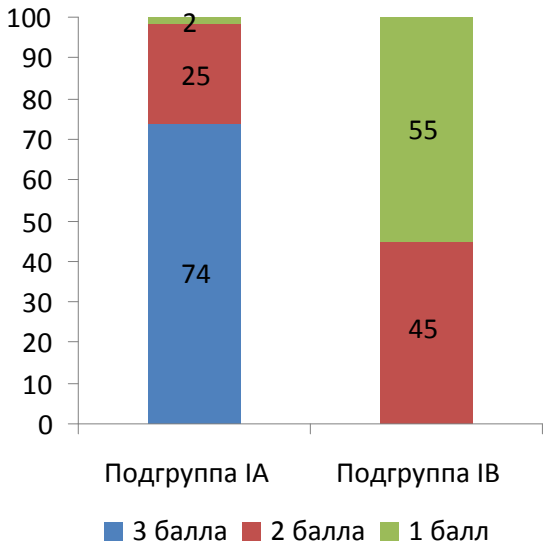


Рисунок 9. Показатель «мышечный тонус» до лечения: число детей (%) с различной степенью выраженности признака.

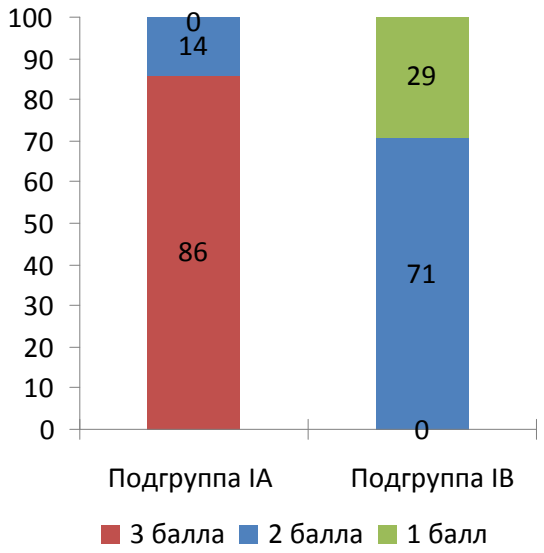


Рисунок 10. Показатель «цепные симметричные рефлексы» до лечения: число детей (%) с различной степенью выраженности признака.

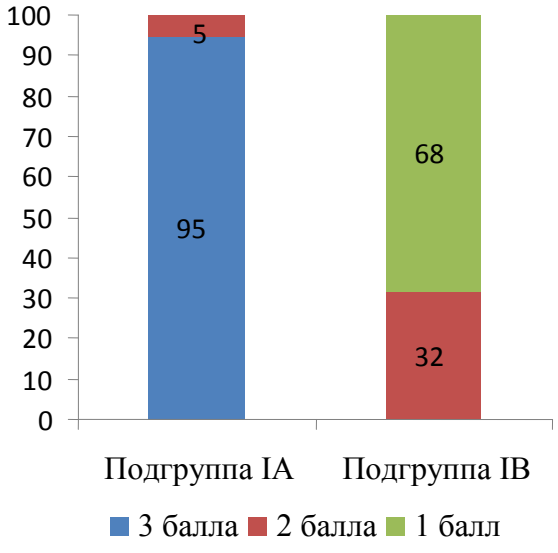


Рисунок 11. Показатель «сенсорно-моторное поведение» до лечения: число детей (%) с различной степенью выраженности признака.

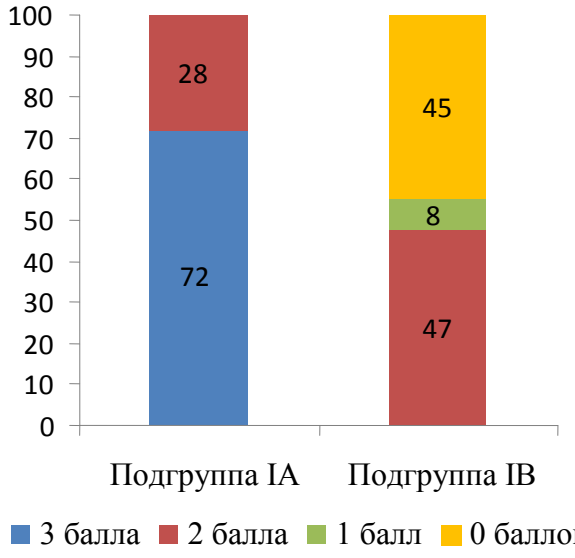


Рисунок 12. Показатель «патологические движения» до лечения: число детей (%) с различной степенью выраженности признака.

Оценка суммарного балла психоневрологического статуса детей с ФКУ до начала диетотерапии показала, что в подгруппе IA (своевременные диагностика и лечение) был 41 (72%) пациент с нормальным психомоторным развитием, 13 (21%) детей находились в группе риска, 3 (5%) имели умеренные нарушения моторного развития, в основном за счет сопутствующей перинатальной патологии ЦНС. В подгруппе IB не было детей с нормальным развитием, выявлено 12 (32%) детей с повышенным риском дебюта неврологической симптоматики, 25 (65%) пациентов имели умеренные неврологические нарушения, характеризующиеся задержкой психомоторного развития, у 1 (3%) ребенка выявлена грубая задержка ПМР. Сравнение установило в подгруппе IA значимо большее число пациентов с нормальным развитием (p=0,000) и значимо меньшее число детей с умеренными нарушениями ЦНС (p=0,001). Различия в количестве пациентов из группы риска (p=0,530) и с грубой задержкой ПМР (p=0,247) были не значимы (табл.21, рис 13).

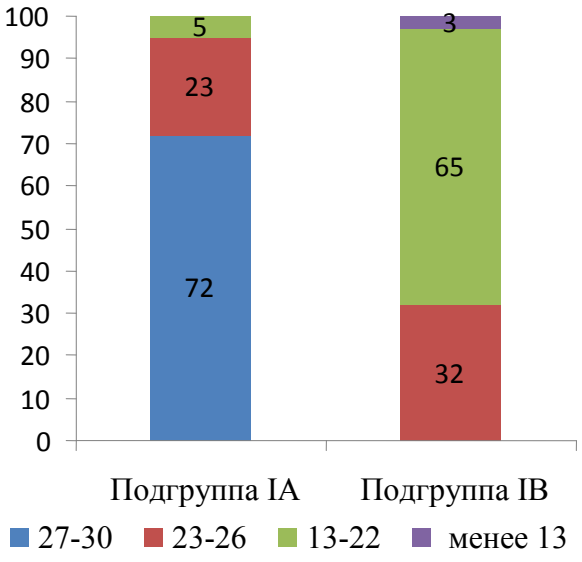


Рисунок 13. Суммарные баллы показателей психомоторного развития больных фенилкетонурией до лечения

Таблица 21

Сравнение суммарного балла показателей психомоторного развития у больных с фенилкетонурией до начала диетотерапии

Показатели		Число больных (абс.) с ФКУ в подгруппах				p*
		IA (n=57)		IB (n=38)		
		n	%	n	%	
Норма	**27-30**	41	72	-	-	**0,000***
Группа риска	**23-26**	13	23	12	32	0,530
Умеренные нарушения	**13-22**	3	5	25	65	**0,001***
Грубая задержка ПМР	**<13**	-	-	1	3	0,247

*- различия между подгруппами IA и IB статистически значимы при p<0,050 (критерий Фишера точный двусторонний).

Таким образом, в результате сравнения показателей психомоторного развития до начала диетотерапии у пациентов подгрупп IA и IB установлены значимые различия по показателям «коммуникабельность», «голосовые реакции», «безусловные рефлексы», «цепные симметричные рефлексы», «сенсорно-моторное поведение», «патологические движения», которые свидетельствуют о задержке психомоторного и предречевого развития и высоком риске раннего дебюта метаболических судорожных приступов у больных ФКУ при поздней диагностике и отсроченном начале диетического лечения (подгруппы IB).

Учитывая, что показатели фенилаланина в сыворотке крови, полученные в результате неонатального скрининга, у больных в подгруппах IA и IB не имели значимых различий, выраженные изменения неврологического статуса в отсутствие диетического лечения можно объяснить длительностью воздействия фенилаланина и его метаболитов на организм, в первую очередь на центральную нервную систему, что согласуется с данными литературы [5, 41].

4.3. Нервно-психическое развитие больных фенилкетонурией через 1 год проведения диетотерапии

На фоне использования гипофенилаланиновой диеты на протяжении не менее 1 года у пациентов IA и IB подгрупп вновь было осуществлено исследование неврологического статуса. Расстройства психической и

двигательной сферы у пациентов оценивали с помощью адаптированной к возрасту детей старше 1 года шкалы Журбы Л.Т., Мастюковой Е.М., которая применялась в предыдущих исследованиях коллегами из отделения психоневрологии и психосоматической патологии ФГБНУ «Научный центр здоровья детей» [45].

Сравнительный анализ долей распределения интенсивности признака в подгруппах проводили с помощью критерия Фишера (двусторонний точный), результаты представлены в таблице 22 .

Таблица 22

Оценка показателей психомоторного развития больных фенилкетонурией через 1 год проведения диетотерапии

Показатель	Баллы*	Число детей				Уровень значимости (p)
		подгруппа IA (n=57)		подгруппа IB (n=38)		
		n	%	n	%	
Эмоциональный статус	**1**	-	-	18	47	**0,011****
	2	15	26	19	50	0,833
	3	42	74	1	3	**0,001****
Психоречевое развитие	**1**	-	-	20	53	**0,011****
	2	16	28	18	47	0,191
	3	41	72	-	-	**0,001****
Сухожильные, брюшные и патологические рефлексы	**1**	-	-	4	11	0,293
	2	16	28	18	47	0,191
	3	41	72	16	42	0,187
Мышечный тонус и сила мышц	**1**	-	-	1	3	1,000
	2	8	14	14	37	0,800
	3	49	86	23	61	0,803
Моторное развитие	**1**	-	-	12	31	**0,032****
	2	14	25	26	69	0,170
	3	43	76	-	-	**0,000****
Цефалгический синдром	**1**	-	-	1	3	0,611
	2	3	5	14	37	0,254
	3	54	95	23	60	0,381
Симптоматика аутистического спектра	**1**	-	-	23	60	**0,018****
	2	6	11	12	32	0,602
	3	51	89	3	8	0,168
Вегетативная дисфункция	**1**	-	-	2	5,3	0,215
	2	12	21	19	50	0,219
	3	45	79	17	45	0,219
Изменение со стороны черепных	**1**	-	-	3	8	0,295
	2	1	2	29	76	0,163

нервов	**3**	56	98	6	16	0,415
Изменения на ЭЭГ	**1**	-	-	7	18	**0,000****
	2	3	5	31	82	**0,027****
	3	54	95	-	-	0,061
Суммарный балл	**27-30**	42	74	3	8	**0,000****
	23-26	12	21	13	43	0,530
	13-22	3	5	22	58	**0,000****
	<13	-	-	-	-	-

*- 0 баллов - отсутствие признака; 1 балл - выраженные изменения; 2 балла - легкие изменения; 3 балла – норма,
**- различия между подгруппами IA и IB статистически значимы при $p<0,050$

Установлено, что среди больных ФКУ, выявленных по неонатальному скринингу и начавших своевременно получать диетотерапию (подгруппа IA), было значимо больше пациентов с нормальными показателями «эмоциональный тонус» ($p=0,0006$), «психоречевое развитие» ($p=0,0005$) и «моторное развитие» ($p=0,0001$), в то время как в подгруппе больных с поздней диагностикой и отсроченным назначением лечебного питания (подгруппа IB) число детей с низким уровнем развития указанных показателей было значимо больше: $p=0,011$, $p=0,011$, $p=0,032$ соответственно.

Симптоматика аутистического спектра выражалась в отсутствии или кратковременной реакции на обращенную речь, действия, попытку привлечь внимание и отмечалась у большего числа детей с поздно выявленным заболеванием ($p=0,018$).

Различия, установленные у детей со своевременно и поздно диагностированным заболеванием по показателям «сухожильные, брюшные и патологические рефлексы», «мышечный тонус», «цефалгический синдром», «вегетативная дисфункция», «черепные нервы» не имели статистической значимости ($p>0,05$).

Графическое изображение показателей (число детей в % с исследуемым признаком), имеющих значимые различия представлены на рисунках 14-17.

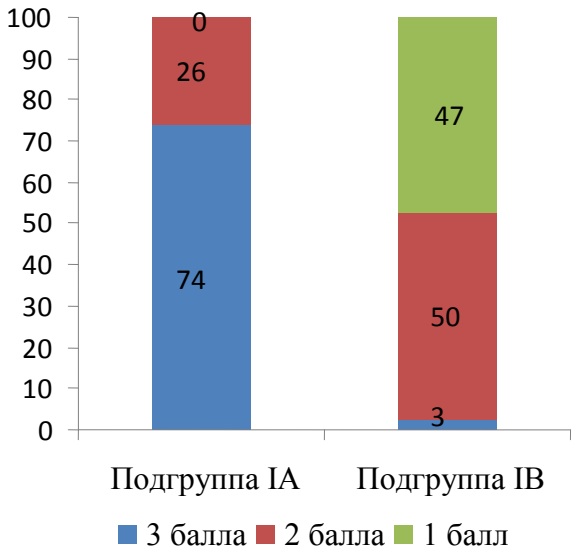


Рисунок 14. Показатель «эмоциональный тонус» у больных фенилкетонурией на фоне диетотерапии: число детей (%) с различной степенью выраженности признака.

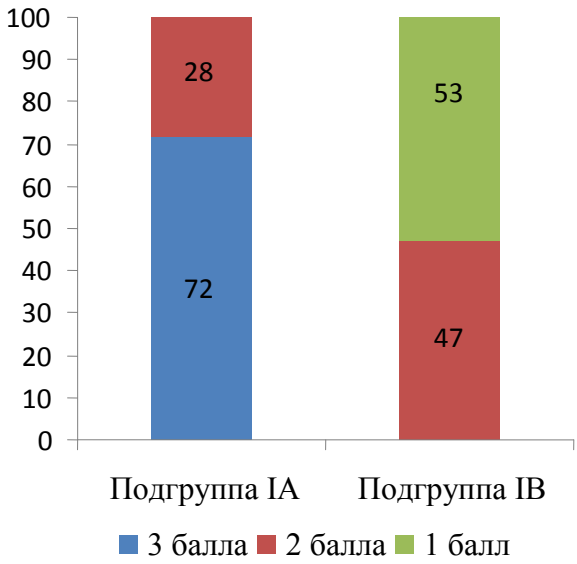


Рисунок 15. Показатель «психоречевое развитие» у больных фенилкетонурией на фоне диетотерапии: число детей (%) с различной степенью выраженности признака.

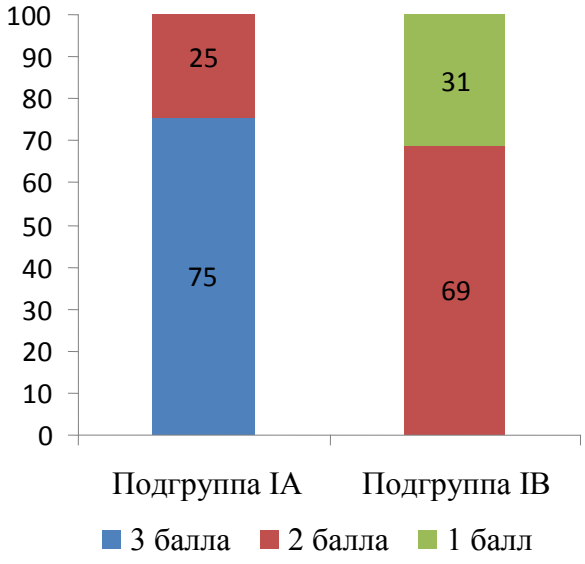


Рисунок 16. Показатель «моторное развитие» у больных фенилкетонурией на фоне диетотерапии: число детей (%) с различной степенью выраженности признака.

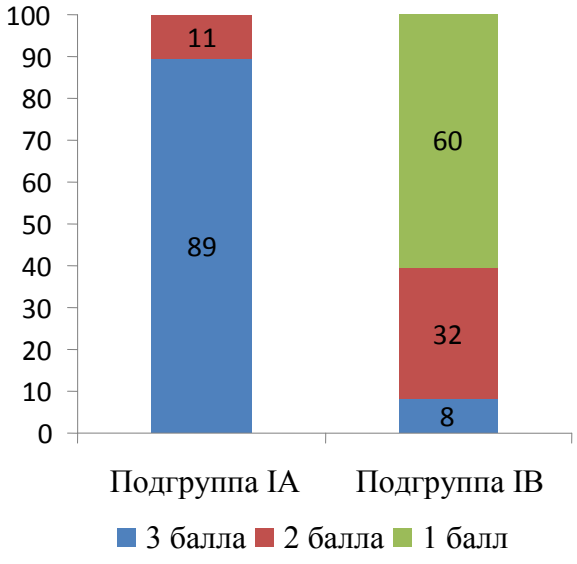


Рисунок 17. Показатель «симптоматика аутистического спектра» у больных фенилкетонурией на фоне диетотерапии: число детей (%) с различной степенью выраженности признака.

Через 1 год проведения диетотерапии у 18% больных с поздно выявленной ФКУ (подгруппа IB) отмечались изменения на ЭЭГ в виде признаков судорожной активности и дезорганизации подкоркового ритма, что было значительно больше по сравнению с пациентами подгруппы IA (p=0,000 и p=0,027 соответственно) (рис 18.)

Оценка суммарного балла психомоторного развития больных ФКУ на фоне диетотерапии установила, что в подгруппе IA (своевременные диагностика и лечение) число детей с нормальным психомоторным развитием повысилось до 43 (75%), в группе риска составило 12 (21%) детей, умеренные нарушения отмечались у 2 (4%) больных, грубой патологии ни у кого не наблюдалось.В подгруппе IB (поздно установленный диагноз) на фоне диеотоерапии у 3 (8%) детей отмечен нормальный уровень развития ПМР, 13 (34%) детей относились к категории повышенного риска развития неврологической симптоматики, 22 (55%) пациента имели умеренные неврологические нарушения ПМР (рис. 19).

Сравнение суммарного балла выявило значимо болшее число детей с нормальным уровнем развития (p=0,008) и значимо меньшее число детей с умеренными нарушениями психоневрологическогог статуса (p=0,000) в подгруппе IA против подгруппы IB (табл. 23).

Таблица 23

Сравнение суммарного балла показателей психомоторного развития у больных с фенилкетонурией на фоне диетотерапии

Показатели		Число больных (абс.) с ФКУ в подгруппах				p*
		IA (n=57)		IB (n=38)		
		n	%	n	%	
Норма	**27-30**	43	75	3	8	**0,008***
Группа риска	**23-26**	12	21	13	34	0,425
Умеренные нарушения	**13-22**	2	4	22	58	**0,000***
Грубая задержка ПМР	**<13**	-	-	-	-	-

*- различия между подгруппами IA и IB статистически значимы при p<0,050 (критерий Фишера точный двусторонний).

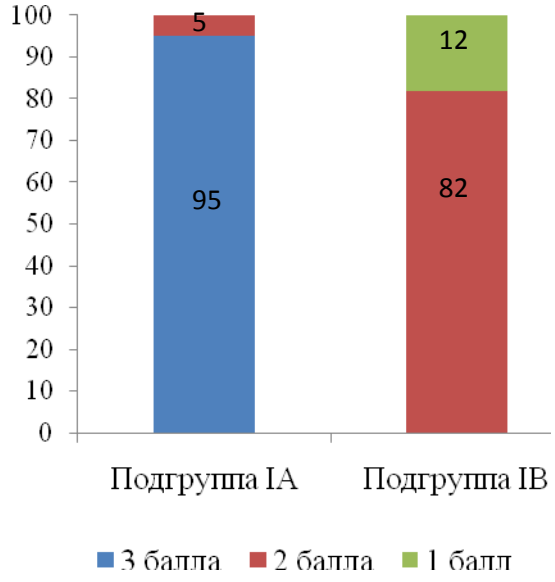


Рисунок 18 Изменения на ЭЭГ у больных фенилкетонурией на фоне диетического лечения

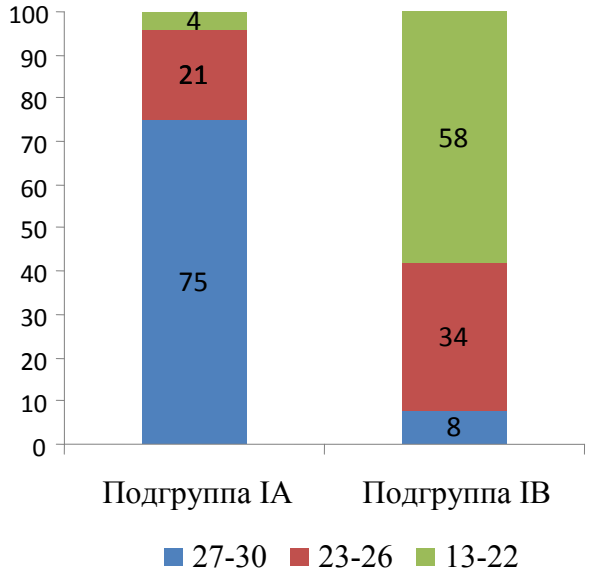


Рисунок 19 Суммарные баллы показателей психомоторного развития больных фенилкетонурией на фоне диетического лечения

Анализ изменений суммарного балла психомоторного развития детей с фенилкетонурией до и на фоне диетотерапии (критерий Макнемара χ^2) показала, что в подгруппе IA значимо увеличилось число детей с нормальным ПМР (p=0,000), снизилось число пациентов в группе риска (p=0,000) и с умеренными нарушениями (p=0,000).

В подгруппе IB также отмечалась значимая положительная динамика: появились дети с нормальными показателями ПМР (p=0,000), уменьшилось число детей из группы риска (p=0,001) и с умеренными нарушениями (p=0,004), ребенок, имевший до назначения диеты грубую задержку ПМР перешел в категорию умеренных нарушений (p= 0,000) (табл. 24, рис. 20).

Таблица 24.

Изменения суммарного балла показателей психомоторного развития у больных с фенилкетонурией до и на фоне гипофенилаланиновой диеты

Показатели		Число больных (абс.) с ФКУ в подгруппах									
		IA (n=57)					IB (n=38)				
		до диеты		на фоне диеты		p*	до диеты		на фоне диеты		p*
	баллы	n	%	n	%		n	%	n	%	
Норма	27-30	41	72	43	75	**0,000**	-	-	3	8	**0,000**
Группа риска	23-26	13	23	12	21	**0,000**	12	32	13	34	**0,001**
Умеренные нарушения	13-22	3	5	2	3	**0,000**	25	65	22	58	**0,004**
Грубая задержка ПМР	<13	-	-	-	-	-	1	3	-	-	**0,000**

*- различия показателей внутри каждой из подгрупп при сравнении до и на фоне диетотерапии (критерий Макнемара X^2), жирным шрифтом выделены значения p<0,05.

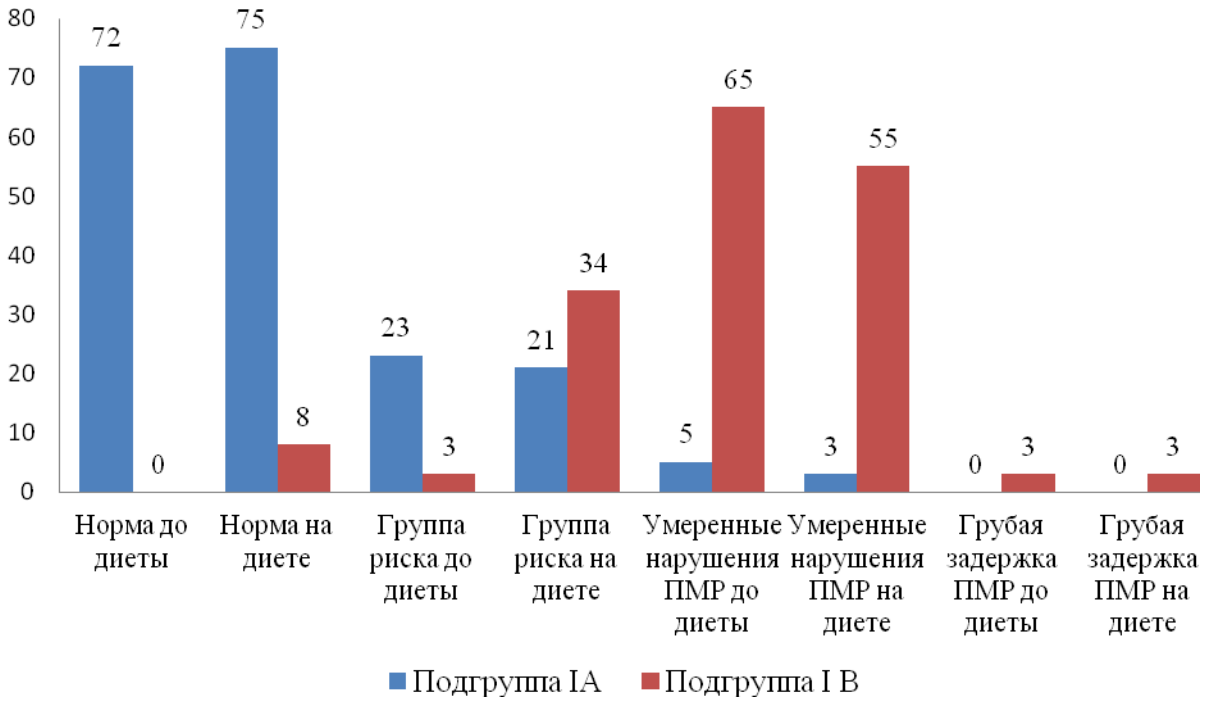


Рисунок 20. Изменение суммарного балла показателей психомоторного развития у больных с фенилкетонурией подгрупп IA и IB до и на фоне использованиия гипофенилаланиновой диеты

4.4. Психоневрологическая патология у бльных ФКУ на фоне диетотерапии более 1 года

Отдаленные результаты лечения оценивались на фоне диетотерапии , проводимой не менее 3-х лет. Разнообразные психические расстройства и нарушения поведения могли быть установлены у больных ФКУ не ранее 18 месяцев жизни, когда в норме у здоровых детей начинают активно развиваться речевые и когнитивные функции, формируются социальные и коммуникативные навыки. Наличие умственной отсталости определяли у пациентов старше 7 лет.

Нарушения указанных функций фиксировали на фоне длительного применения диетотерапии при непосредственном осмотре или оценивали ретроспективно по данным амбулаторных карт. Отклонения в психической сфере проявлялись эмоциональными и поведенческими нарушениями у 75 (27,9%) больных, умственной отсталостью легкой у 44 (16,4%), умеренной у 38 (14,1%) и тяжелой степени у 10 (3,7%) пациентов, фобическими тревожными расстройствами у 29 (10,9%) пациентов, невротическими расстройствами у 27 (10%) больных. Специфические расстройства развития речи и гиперактивные расстройства наблюдались у 11 (4%) пациентов, специфические расстройства развития моторной функции у 10 (3,7%) больных. Специфические расстройства учебных навыков отмечены у 62 (23%) больных.

Уровень значимости различий (p) числа больных с отдаленными психоневрологическими нарушениями в исследуемых подгруппах определялся с помощью критерия Фишера (точный двусторонний).

Установлено значимое увеличение доли каждого из указанных выше расстройств у больных ФКУ при поздно установленном диагнозе и поздним стартом диеотерапии (подгруппы IB и IC) по сравнению с детьми, которые начали получать диетотерапию своевременно (подгруппа IA).

Спектр неврологических нарушений в соответствии с кодами МКБ-10, число детей с выявленными расстройствами и уровень значимости критерия Фишера представлены в таблице 25.

Таблица 25

Число больных ФКУ с выявленными психоневрологическими нарушениями на фоне длительно проводимой диетотерапии

Код по МКБ-10		Подгруппы						p*
		IA (n=189)		IB (n=68)		IC (n=12)		
		n	%	n	%	n	%	
V Психические расстройства и расстройства поведения								
F40	Фобические тревожные расстройства	10	5	10	15	9	75	**0,000**[1] 0,375[2] **0,005**[3]
F48.0	Невротические расстройства	10	5	13	19	4	33	**0,027**[1] 0,329[2] **0,001**[3]
F70.0	Умственная отсталость легкой степени	13	7	27	40	4	33	**0,002**[1] 0,883[2] **0,005**[3]
F71.0	Умственная отсталость умеренная	-	-	33	49	5	42	**0,000**[1] 1,000[2] **0,000**[3]
F72.0	Умственная отсталость тяжелая	-	-	8	12	2	17	**0,001**[1] 0,549[2] **0,000**[3]
F80.0	Специфические расстройства развития речи и языка	-	-	9	13	2	17	**0,000**[1] 0,693[2] **0,000**[3]
F80.1	Специфические расстройства учебных навыков	-	-	17	25	5	42	**0,001**[1] 0,449[2] **0,010**[3]
F82.0	Специфические расстройства развития моторной функции	-	-	8	12	2	17	**0,001**[1] 0,549[2] **0,001**[3]
F84.4	Гиперактивное расстройство, сочетающееся с умственной отсталостью и стереотипными движениями	-	-	6	9	1	8	**0,043**[1] 1,000[2] **0,008**[3]
F90-98	Эмоциональные расстройства и расстройства поведения, начинающиеся обычно в детском и подростковом возрасте	13	7	53	78	9	75	**0,041**[1] 0,868[2] **0,019**[3]

[1]- различия между подгруппами IA и IB.
[2]- различия между подгруппами IB и IC
[3]- различия между подгруппами IA и IC
*- жирным шрифтом отмечены значения $p<0,05$.

Как следует из таблицы 25 число больных с фобическими и невротическими расстройствами, легкой умственной отсталостью и эмоциональными расстройствами было значимо меньше ($p<0,05$) при своевременной диагностике и начале лечения (подгруппа IA) по сравнению пациентами, у которых заболевание было выявлено в поздние сроки на фоне развернутых клинических симптомов (подгруппы IB и IC). Пациентов с умственной отсталостью средней и тяжелой степени, специфическими расстройствами развития речи, учебных навыков и моторных функций, а также с гиперактивными расстройствами, сочетающимися с умственной отсталостью и стереотипными движениями в подгруппе IA не было выявлено. Указанные виды патологии были выявлены у больных подгрупп IB и IC, что имело значимые различия по сравнению с подгруппой IA ($p<0,05$). Наличие в подгруппе IA пациентов с поведенчискими и психическими расстройствами можно объяснить неудовлетоврительной комплаентностью вследствие низкого экономического и социального уровня семьи.

Электроэнцефалографическое обследование, проведенное 80 больным на фоне длительно проводимой диетотерапии установило, что из 42 обследованных пациентов подгруппы IA (своевременно выявленные больные) у 19 (45%) на ЭЭГ имели место признаки незрелости срединных структур мозга, активация диэнцефальных структур и диффузная дезорганизация альфа ритма, что рассматривалось как вариант нормы при отсутствии жалоб и клинических симптомов; из 38 больных подгрупп IB и IIC (поздно установленный диагноз) у 7 (18%) пациентов выявлялась гипсаритмия в сочетании со спайк-разрядами, сопровождавшаяся эпизодами судорожных приступов только у 2 взрослых больных, у 31 (82%) пациента фиксировлись дезорганизация альфа-ритма, повышенный ответ на гипервентиляцию, полиспайк-разряды, высокоамплитудные бета-волны, которые не сопровождались клиническими судорожными приступами.

Обследование с помощью магнитно-резонансной томографии было проведено у 17 пациентов (5 подростков из подгруппы IA, 4 – из подгруппы IB и

8 взрослых пациентов из подгруппы IC) с поздно диагностированным заболеванием и длительно находящихся на расширенной диете с увеличение квоты натурального белка и соответственно пищевого фенилаланина. При этом Признаки перивентрикулярной лейкопатии были выявлены у 7 (41%) больных: 1 пациент подгруппы IA, часто нарушающий диету после 1 года жизни, 2 подростка подгруппы IIB и 4 взрослых пациента. Полученные результаты подтверждают данные, что длительная экспозиция аномально высоких концентраций фенилаланина у больных в возрасте до 10 лет оказывает повреждающее действие на структуры головного мозга

Клинический пример: больная Д.И. 14 лет. Диагноз фенилкетонурия установлен по неонатальному скринингу, уровень фенилаланина на ретесте 27,6мг%, генотип R408W/R408W, диетическое лечение начато в возрате 1 мес 10 дней. До 4-х месячного возраста полчала грудное молоко и специализированную смесь аминокислот, далее был введен прикорм, в течение первого года жизни эпизоды повышения ФА в крови отмечались 3 раза: на фоне прорезывания зубов и ОРВИ, уровень фениаланина колебался от 2,7 до 8, 9 мг%. Раннее развитие соответствовало возрасту: голову держать начала 1,5-2 месяцам, переворачивается на живот и обратно с 4,5 мсяцев, ползать с 7,5 месяцев, присаживается самостоятельно с 7 месяцев, стоять у опоры с10 месяцев, делать первые шаги – с 1 месяцев. После 1 года жизни в диетотерапии использовали специализированный продукт без фенилаланина с высоким содержанием белка, его приемы сократились с 5 раз до 2-3 раз в сутки, участились эпизоды повышения ФА крови до 7-10мг%, отмечалась задержка речевого развития. В дошкольном и младшем школьном возрасте контроль за диетотетапией снизился, фиксировались подъемы уровня ФА до 14,7 мг%. В возрасте 12 лет братились с жалобами на головные боли, трудности в обучении, ребенок переведен в коррекционную школу VIII вида. При проведении МРТ обнаружена картина лейкопатии (рис.21 -22).

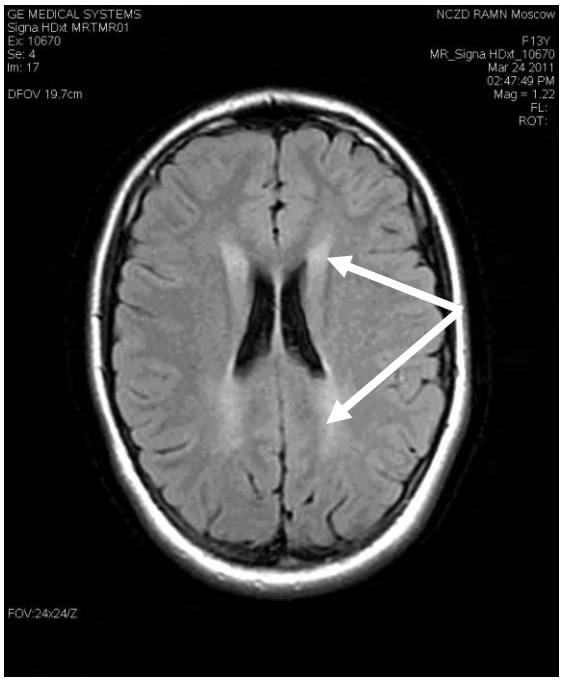


Рисунок 21. Картина МРТ больной ФКУ Д.И. 14 лет, систематически нарушавшей диету в дошкольном и школьном возрасте: стрелками показаны области перивентрикулярной лейкопатии (режим АХ Т2 FLAIR).

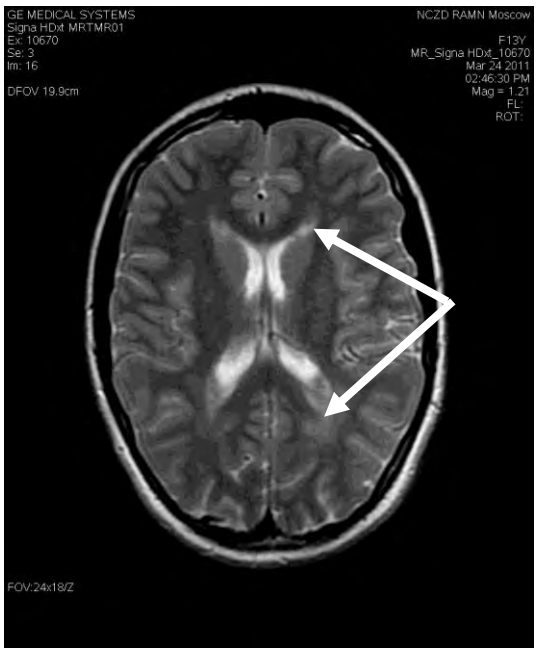


Рисунок 22. Картина МРТ больной ФКУ Д.И. 14 лет, систематически нарушавшей диету в дошкольном и школьном возрасте: стрелками показаны области перивентрикулярной лейкопатии (режим АХ Т2).

Таким образом, оценка психоневрологического статуса пациентов с фенилкетонурии показала, что до начала диетотерапии больные, диагностированные по неонатальному скринингу, не имели грубых неврологических нарушений, за исключением небольшого числа детей, у которых

патологические симптомы со стороны нервной системы были обусловлены гипоксически-ишемическим поражением ЦНС в перинатальном периоде. У пациентов с поздно установленным диагнозом ФКУ отмечались выраженные нарушения со стороны нервной системы и симптомы регресса ранее приобретенных навыков.

На фоне патогенетической гипофенилаланиновой диеты выявлена положительная динамика состояния большинства пациентов с ФКУ, однако, у поздно диагностированных больных, несмотря на проводимую терапию, чаще отмечались эмоциональные, моторные и аутистикоподобные расстройства, нарушения развития речи, а у пациентов старшего возраста психические расстройства и нарушения поведения, включая умственную отсталость. Нарушения структуры белого вещества головного мозга отмечались как у больных при поздно установленном диагнозе, так и у своевременно вывяленных больных при низкой комплаентности к лечению в раннем и дошкольном возрасте.

4.5. Качество жизни больных с ФКУ на фоне длительно проводимой диетотерапии

В исследовании качества жизни больных приняли участие 64 пары (ребенок с ФКУ и один из его родителей) из 13 городов и населенных пунктов Российской Федерации, расположенных в 4 Федеральных округах. Было опрошено 25 пар из Центрального (ЦО), 24 -из Уральского (УО), 9 - из Южного (ЮО) и 6 - из Приволжского (ПО) Федеральных округов России. На момент начала исследования (январь 2009 г.) Южный и Северокавказский округа не были разделены и рассматривались как единый Южный округ. Все респонденты дали информированное согласие на участие в исследовании. Среди опрошенных детей было 33 девочки и 31 мальчик, средний возраст больных составил 9,19±2,79 лет (колебания от 5 лет до 13,5 лет). 53 (82,8%) ребенка с ФКУ, которым диетотерапия была назначена своевременно, отнесены в подгруппу IA, 11 (17,2%) детей с поздно начатой терапией – в подгруппу IB.

Результаты анкетирования больных детей и их родителей сравнивали с данными, полученными ранее при аналогичном опросе здоровых детей такого же

возраста и их родителей [12]. Число обследованных детей и родителей в группах ФКУ и здоровых было равнозначным.

Для статистической обработки и выявления различий были выделены следующие признаки у больных ФКУ:

- пол пациента (мальчики и девочки);
- возраст (5-7 лет, 8-12 лет, 13-14 лет);
- регион проживания (4 федеральных округа России);
- уровень фенилаланина в сыворотке крови, определяемый до начала диетического лечения (ниже 20 мг% или выше 20 мг%);
- время начала диетического лечения (своевременное - до 3-х месячного возраста или позднее - после 3-х месяцев жизни);
- уровень фенилаланина в сыворотке крови на момент опроса;
-приверженность лечению (удовлетворительная или неудовлетворительная).

До начала диетического лечения уровень фенилаланина у всех пациентов с ФКУ составил в среднем 23,8±6,27 мг%, в подгруппе IA - 23,6±6,37 мг%, в подгруппе IB - 25±5,53 мг% (p=0,886). На момент опроса среднее содержание ФА в крови больных было 10,0±5,12 мг% и 12,0±5,34 мг% соответственно, что не имело знгачимых различий (p=0,887) (табл. 26).

Таблица 26

Уровень фенилаланина в сыворотке крови больных фенилкетонурией в зависимости от возраста начала лечения

Параметры		Подгруппы		p*
		IA (n=53)	IB (n=11)	
Возраст начала лечения (мес)	M±σ	1,18±0,54	16,1±14,7	**0,013***
	Min	0,5	7,5	
	Max	2,5	39,0	
Уровень ФА (мг%) до диетотерапии	M±σ	23,6±6,37	25±5,53	0,886
	Min	21,1	19,9	
	Max	37,5	38,0	
Уровень ФА (мг%) на момент опроса	M±σ	10,0±5,12	12,0±5,34	0,887
	Min	2,9	4,1	
	Max	17,2	19,2	

*- различия между подгруппами IA и IB статистически значимы при p<0,050 (критерий Мана Уитни,).

Приверженность диетическому лечению (комплайнс) в семьях больных ФКУ была определена на основании уровня фенилаланина в крови на момент

опроса (выше или в пределах величин, допустимых для больных ФКУ, получающих диетическое лечение) и результатов опроса лечащих врачей. Комплайнс считался удовлетворительным при повышении уровня ФА в крови на 25% и более выше допустимых значений не чаще 2 раз в год, как неудовлетворительный – чаще 2 раз в год.

Установлено, что на момент проведения исследования из 53 детей подгруппы IA 34 (64%) пациента имели показатели ФА сыворотки крови ниже 10 мг%, что соответствовало значениям, допустимым для больных ФКУ школьного возраста, у 19 (36%) больных содержание ФА в крови было выше 10 мг%, что превышало допустимые значения. У 4 (36%) пациентов подгруппы IB (с поздним началом лечения) уровень ФА находился в пределах допустимых величин, у 7 (64%) больных превышал 10 мг%. Сравнение с помощью критерия Фишера показало, что различия в комплаентности пациентов подгрупп IA и IB на момент опроса были не значимы (табл. 27).

Таблица 27

Показатели приверженности диетическому лечению пациентов с фенилкетонурией на момент анкетирования

Комплаентность	Всего (n=64)		Подгруппы				p*
			IA (n=53)		IB (n=11)		
	n	%	n	%	n	%	
Уровень ФА выше 10 мг% (не комплаентны)	26	41	19	36	7	64	1,000
Уровень ФА ниже 10 мг% (комплаентны)	38	59	34	64	4	36	1,000

*- различия между подгруппами IA и IB (критерий Мана Уитни,).

Согласно оценке лечащих врачей, среди детей подгруппы IA (своевременно начавших диетическое лечение) 41 ребенок (77%) имел удовлетворительный комплайнс, неудовлетворительный - 12 детей (23%), в подгруппе IB (поздно установленный диагноз) пациентов с удовлетворительным комплайнсом было 6 (55%), неудовлетворительным - 5 (45%).

Таким образом, по мнению врачей, 47 (73%) пациентов из 64 обследованных больных ФКУ имели удовлетворительный контроль лечения. Однако, анализ анкет респондентов (больных детей и их родителей) установил,

что на момент опроса только 38 (59%) пациентов с ФКУ являлись комплаентными, т.е. соблюдали надлежащую диету и поддерживали уровень ФА сыворотки крови в допустимом диапазоне. Полученные различия были не значимы (критерий Фишера p=0,548). Сравнение показателей качества жизни детей с ФКУ по гендерному признаку не выявило значимых различий (критерий Манна Уитни p=0,345). Сравнительная оценка показателей физического, психосоциального функционирования и суммарного общего балла установила статистически значимые различия (критерий Манна Уитни p=0,000) между больными ФКУ и здоровыми детьми по всем исследуемым параметрам (табл. 28).

Таблица 28

Сравнение показателей качества жизни пациентов с фенилкетонурией и их здоровых сверстников (в соответствии с анкетами детей)

Показатели качества жизни	Медиана, нижний и верхний квартили	Больные ФКУ n=64	Здоровые дети n=64	p*
Физическое функционирование (ФФ)	Me	76,5	87,0	**0,000***
	25	62,7	81,0	
	75	87,0	92,3	
Эмоциональное функционирование (ЭФ)	Me	65,0	80,0	**0,000***
	25	50,0	70,0	
	75	75,0	90,0	
Социальное функционирование (СФ)	Me	70,0	90,0	**0,000***
	25	51,3	75,0	
	75	83,8	95,0	
Функционирование в школе/детском саду или ролевое функционирование (ФШ)	Me	57,5	80,0	**0,000***
	25	45,0	66.3	
	75	70,0	90,0	
Общий балл (ОБ)	Me	67,4	82,0	**0,000***
	25	55,7	76,0	
	75	76,9	87,0	

*- различия показателей между группами больных ФКУ и здоровых детей, жирным шрифтом отмечены значения p<0,001.

Представленные в таблице данные свидетельствуют о коммуникативных трудностях больных ФКУ при общении со сверстниками, проблемах взаимопонимания в коллективе и высоком риске формирования неадекватной самооценки. Более низкие баллы ролевого функционирования (общение и занятия в детском саду/школе) указывают на снижение концентрации внимания у больных ФКУ детей, нарушение процессов памяти, трудности восприятия

материала и выполнения учебных заданий, более частые пропуски занятий по причине плохого самочувствия и необходимости обращения к врачу.

С целью выявления возможных изменений качества жизни больных ФКУ в возрастном аспекте было проведено сравнение результатов анкетирования пациентов в возрасте 5-7 лет (n=10) и 8-12 лет (n=52), ввиду очень малой выборки (n=2) анкеты детей 13-14 лет данному анализу не подвергались.

Установлено статистически значимое снижение баллов физического ($p<0,05$) и очень значимое снижение ($p<0,01$) эмоционального функционирования при сравнении исследуемых показателей детей с ФКУ в возрасте 5-7 лет со здоровыми детьми. У больных в возрасте 8-12 лет различия отмечались по всем показателям, в том числе по социальному и ролевому функционированию.

Отмечено, что по психоэмоциональному здоровью (ЭФ, СФ, ФШ), и общему баллу качества жизни пациенты с ФКУ школьного возраста имели максимально значимое ($p<0,001$) отличие от своих здоровых сверстников. По ЭФ 65 баллов при ФКУ против 80 у здоровых, по СФ 65 против 90, по ФШ 60 против 80 и по ОБ 69 против 82 соответственно (рис. 23).

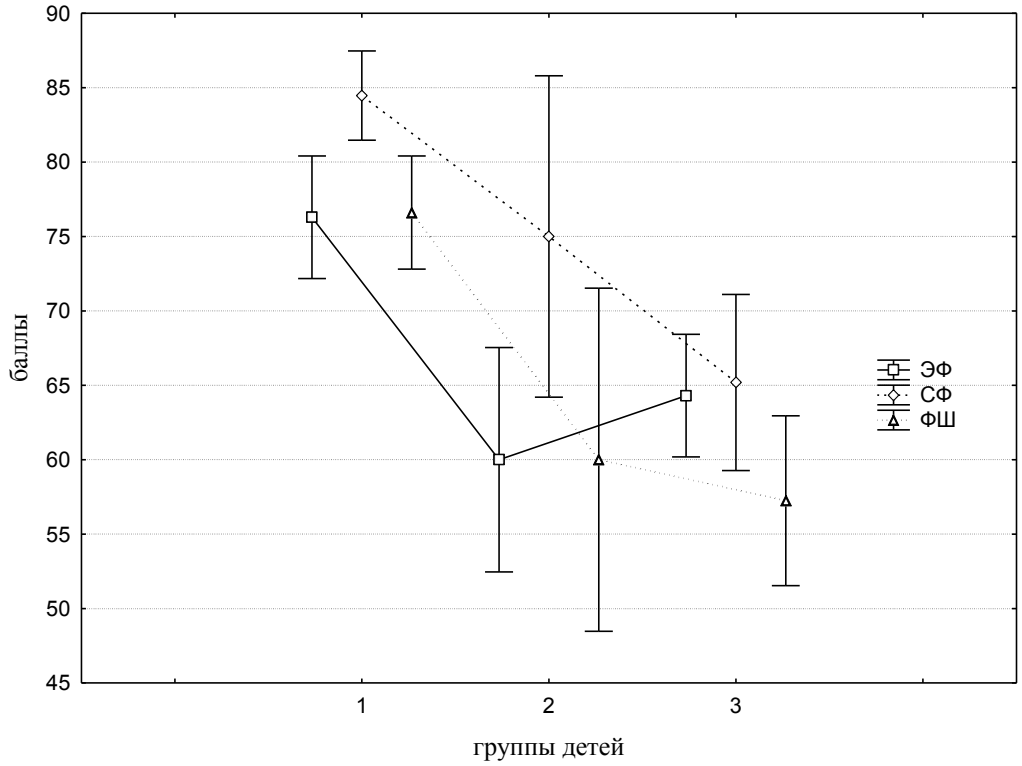


Рисунок 23. Сравнительная диаграмма показателей психоэмоционального здоровья группы здоровых детей (1), больных ФКУ в возрасте 5-7 лет (2), больных ФКУ в возрасте 8-12 лет (3). Представлены медианы, 25;75 процентили.

Анализ КЖ в подгруппах с разными сроками начала лечения показал тенденцию к более высокому уровню показателей качества жизни у больных, у которых лечение было начато до 3-х месяцев жизни, при этом статистические различия были очень значимы по показателю социальное функционирование ($p<0,01$) и значимы по показателю функционирование в школе/детском саду ($p<0,05$). Несмотря на ранние сроки лечения у данной группы пациентов сохранялись статистически значимые различия относительно здоровых детей (рис.24).

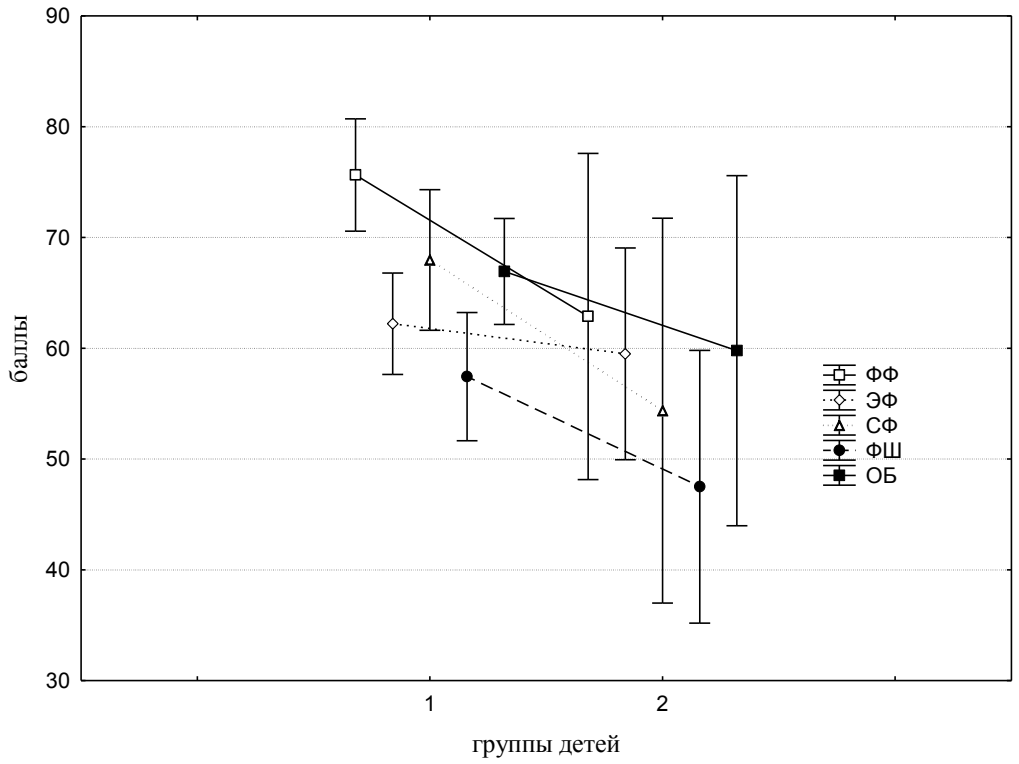


Рисунок 24. Сравнение качества жизни больных с разными сроками лечения: раннее лечение (1), позднее лечение (2). Представлены медианы, 25;75 процентили.

Корреляционный анализ позволил выявить обратную зависимость параметров психосоциального здоровья (социальное и ролевое функционирование) от срока начала диетотерапии. Установлено, что чем позже начато лечение, тем ниже показатели социального и ролевого функционирования детей с ФКУ. Коэффициент корреляции Спирмена составил $r_s = -0,336$ ($p<0,001$) для социального функционирования и $r_s=-0,251$ ($p<0,05$) для ролевого

функционирования в детском саду/школе. Установлена слабая функциональная связь между возрастом пациента и ролевым функционированием: чем старше пациент с ФКУ, тем ниже были показатели его адаптации в коллективе r_s=-0,205 ($p<0,05$).

В процессе исследования выявлены значимые различия качества жизни больных в зависимости от региона проживания. Так показатели физического (73 балла), эмоционального (60 баллов), социального (60 баллов) функционирования и общего балла (62,5 баллов) у больных Уральского округа были ниже по сравнению с таковыми у пациентов Центрального округа (87, 65, 70,76 баллов соответственно). Уровень значимости критерия Манна Уитни для ФФ, ЭФ, ОБ составил $p<0,05$, для СФ $p<0,001$. У пациентов из Приволжского округа отмечено значимое ($p<0,05$) снижение физического (73 б) функционирования в сравнении с пациентами Центарльного округа (87 б). Это может быть объяснено тем, что по сравнению с пациентами из Центрального округа лечение большинства больных ФКУ из Уральского и Приволжского округов было начато в более поздние сроки из-за удаленного расположения населенных пунктов от медико-генетических центров, что в дальнейшем также может являться причиной низкой комплаентности. Кроме того имели место факты перерыва в диетотерапии из-за временного отсутствия специализированных продуктов.

Анализ анкет родителей больных ФКУ не выявил значимых различий с ответами их детей, что свидетельствовало об адекватной оценке родителями физического и психоэмоционального состояния своих детей. Оценка качества жизни детей родителями больных ФКУ была значимо ниже (критерий Манна Уитни) по всем показателям в сравнении с таковой родителями здоровых детей: ФФ ($p<0,05$), ЭФ, СФ, ФШ и ОБ $p<0,001$ (табл. 29).

Анализ региональных особенностей КЖ по результатам анкет родителей больных ФКУ подтвердил значимое снижение социального ($p<0,05$) и ролевого ($p<0,05$) функционирования у пациентов Уральского округа по сравнению с Центральным округом, а также выявил более низкое социальное функционирование ($p<0,05$) детей с ФКУ, проживающих в Уральском округе по

сравнению с пациентами Южного округа. Различия по физическому и эмоциональному функционированию пациентов из различных округов были статистически не значимы.

Таблица 29

Сравнение качества жизни детей с фенилкетонурией и их здоровых сверстников (в соответствии с анкетами их родителей)

Показатели качества жизни	Медиана, нижний и верхний квартили	Родители детей с ФКУ n=64	Родители здоровых детей n=64	p*
Физическое функционирование (ФФ)	Me	75,0	84,0	<0,05*
	25	63,5	68,0	
	75	87,0	93,0	
Эмоциональное функционирование (ЭФ)	Me	60,0	70,0	<0,001*
	25	52,5	60,0	
	75	70,0	80,0	
Социальное функционирование (СФ)	Me	70,0	80,0	<0,001*
	25	50,0	67,5	
	75	85,0	90,0	
Функционирование в школе/детском саду или ролевое функционирование (ФШ)	Me	55,0	65,0	<0,001*
	25	45,0	55,0	
	75	65,0	75,0	
Общий балл (ОБ)	Me	67,9	73,0	<0,001*
	25	58,7	66,5	
	75	77,7	83,0	

-- различия показателей между группами больных ФКУ и здоровых детей,

Оценка региональных различий, основанная на данных, полученных при опросе пар дети с ФКУ – их родители, полностью совпали в отношении снижения социального функционирования пациентов Уральского округа по сравнению с пациентами из Центрального и Южного округов.

Таким образом, выявленные нарушения психомоторного развития, отдаленные психоневрологические расстройства и отклонения качества жизни больных с ФКУ свидетельствуют, что первостепенное значение в их предотвращении имеет своевременная (доклиническая) диагностика, назначение диетического лечения сразу же после установления диагноза и поддержание

допустимого уровня фенилалнина крови и организация адекватного метаболического контроля.

Установленные различия показателей качества жизни у детей с ФКУ позволили определить наиболее уязвимый в психологическом плане возрастной период - переход от дошкольного к школьному возрасту, когда за счет увеличения умственной и физической нагрузки нарастает напряженность внутренних психоэмоциональных процессов и происходит снижение социальной адаптации и качества жизни больного ребенка . Именно подростковый период требует особого внимания со стороны родителей и педагогов, а также более тщательного врачебного контроля за соблюдением диетотерапии, физическим и нервно-психическим развитием пациента с ФКУ [10,190, 191].

Можно предположить, что у детей дошкольного возраста жесткие диетические ограничения являются причиной более низкого эмоционального тонуса с одной стороны, но с другой - способствуют более адекватной социальной и ролевой активности. Расширение диеты у школьников ведет к снижению показателей социального поведения, однако, в то же время стимулирует повышение эмоционального тонуса [10].

Обеспечение более высокого уровня социального и ролевого функционирования обусловлено необходимостью поддержания уровня фенилаланина в терапевтических допустимых диапазонах для каждой возрастной категории, и свидетельствует о целесообразности применения диетотерапии в течение всей жизни.

Глава 5. ОБОСНОВАНИЕ, РАЗРАБОТКА И ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИЕТОТЕРАПИИ ДЛЯ БОЛЬНЫХ КЛАССИЧЕСКОЙ ФЕНИЛКЕТОНУРИЕЙ

5.1. Основные принципы организации диетотерапии при классической фенилкетонурии

До настоящего времени диетотерапия считается основополагающим методом лечения классической фенилкетонурии [9, 23]. Главной ее целью является предупреждение поражения центральной нервной системы, нарушений физического, психического и интеллектуального развития. Поэтому диетотерапию рекомендуется начать в течение первых недель жизни ребенка [3, 23, 54]. Одним из важных условий для начала диетотерапии является наличие специализированного продукта без фенилаланина, соответствующего по химическому составу и биологической ценности возрасту пациента [3, 7].

В данном исследовании диетотерапия как патогенетически обоснованный метод лечения классической ФКУ назначалась всем пациентам сразу после установления диагноза.

Организация гипофенилаланиновой диеты для больных с классической фенилкетонурией осуществлялась в двух направлениях: расчет квоты общего и натурального белка лечебного рациона и подбор специализированных продуктов на основе аминокислот без фенилаланина, а также низкобелковых функциональных продуктов питания на основе крахмалов для обеспечения необходмой энергетической ценности диеты.

Рацион больных ФКУ строили по принципу резкого ограничения натурального белка как основного источника фенилаланина, поступающего с пищей. Из питания исключали высокобелковые продукты животного и растительного происхождения: мясо, мясопродукты, рыбу, рыбопродукты, творог, куриные яйца, бобовые, орехи, шоколад и др. Допустимые в диете натуральные продукты, такие как грудное молоко, адаптированные молочные смеси (для детей в возрасте до 1 года), овощи, фрукты и некоторые другие продукты с низким содержанием белка вводили с учетом содержащегося в них фенилаланина.

Количество белка натуральных продуктов в лечебном рационе определяли двумя способами: «порционным» и «табличным». При «порционном» способе 50 мг фенилаланина приравнивали к 1 грамму натурального белка, что позволяло производить адекватную замену продуктов по белку и фенилаланину. Метод использования таблиц химического состава пищевых продуктов с подсчетом содержания фенилаланина в каждом отдельном используемом продукте позволял снизить до минимума его количество в питании больного ФКУ [3].

При подтверждении диагноза «классическая фенилкетонурия» всем больным детям назначали специализированные продукты на основе смесей аминокислот без фенилаланина, дифференцированные по возрасту, которые являются основными источниками белка, витаминов и минеральных веществ, а также безбелковые и низкообелковые продукты на основе крахмалов и/или мальтодекстрина, обеспечивающих соответствующую возрасту энергетическую ценность рациона и объем питания. Диетотерапию вновь выявленным больным назначали не позднее 4-х недель жизни ребенка.

При составлении лечебного элиминационного рациона учитывали:

- возраст ребенка;
- уровень фенилаланина в крови;
- показатели физического развития;
- количество фенилаланина и натурального белка, получаемого с пищей и толерантность ребенка к пищевому фенилаланину;
- состав используемого специализированного продукта.

Особое внимание уделяли организации лечебного питания *детей первого года жизни.* Основным источником белка для детей данной возрастной категории являлись специализированная аминокислотная смесь без фенилаланина и грудное молоко, которое является носителем ряда эссенциальных биологичесуки активных факторов, в том числе ростовых, регуляторных и защитных, необходимых для адекватного развития организма ребенка, предотвращения инфекционных и аллергических заболеваний. Для правильного расчета

допустимого фенилаланина в диете предпочтение отдавали сцеженному грудному молоку.

При отсутствии грудного молока в рацион больных ФКУ вводили адаптированные молочные смеси, преимущественно с невысоким содержанием белка (1,2-1,4 г белка в 100 мл готовой к употреблению смеси). Детям с отягощенным аллергоанамнезом или признаками аллергии к белкам коровьего молока назначали гипоаллергенные профилактические или лечебные смеси на основе высоко гидролизованного протеина в соответствии с допустимым количеством натурального белка.

При составлении лечебного рациона руководствовались действующими в Российской Федерации нормами физиологических потребностей в основных пищевых веществах и энергии (табл. 30).

Таблица 30

Среднесуточные нормы потребностей в основных пищевых веществах и энергии для детей первого года жизни *

Возраст (мес.)	Энергия ккал/ кг массы тела	Пищевые вещества (г/кг массы тела)		
		Белок	Жиры	Углеводы
0-3	115	2,2	6,5	13
4-6	115	2,6	6,0	13
7-12	110	2,9	5,5	13

*-«Нормы физиологической потребности в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (МР 2.3.1.2432-08) [32]

Определение суточной квоты общего белка больным с ФКУ первого года жизни осуществляли с учетом их физического развития. При избыточной массе тела расчет проводили на долженствующую средневозрастную массу тела, а при недостаточной - исходя из максимальной потребности в белке для здоровых детей первого года жизни.

Ранее было установлено, что повышение фенилаланина в крови так же как и его длительный дефицит отрицательно сказывается на растущем организме, поэтому очень важно определять безопасное суточное содержание натрульного белка и соответственно фенилаланина в рационе больного ребенка,

систематически его контролировать и при необходимости проводить коррекцию [36].

В зависимости от переносимости пищевого фенилаланина для детей первого года жизни, больных ФКУ, допустимое и безопасное количество фенилаланина в сутки составляло от 90 до 35 мг/кг массы тела ребенка (табл.31).

Таблица 31

Допустимое количество фенилаланина в питании детей с фенилкетонурией первого года жизни

Возраст детей (месяцы)	Количество фенилаланина (мг/кг массы тела в сутки)
от 0 до 2	90-60
2-6	55-45
6-12	40-35

Согласно современным рекомендациям, диетическое лечение пациентам с ФКУ назначали при уровне фенилаланина от 360 мкмоль/л (6 мг%) и выше. Специализированные продукты на основе смеси аминокислот без фенилаланина вводили в рацион в течение 5-7 дней, одновременно уменьшая долю грудного молока или адаптированной молочной смеси. Лечебный продукт назначали в каждый прием пищи вместе со сцеженным грудным молоком или его заменителями.

При уровне фенилаланина в крови более 900 мкмоль/л (15 мг%) в диете больного ребенка в течение 2-3 дней использовался только специализированный продукт на основе аминокислот без фенилаланина, что позволяло более интенсивно снизить уровень ФА в крови. После его нормализации в рацион постепенно возвращали рассчитанное ранее количество сцеженного грудного молока или адаптированной молочной смеси.

Прикорм больным ФКУ назначали в те же сроки, что и здоровым детям (в возрасте от 4 до 6 месяцев жизни). Порядок введения блюд прикорма определяли индивидуально в зависимости от физического развития больного и функционального состояния его желудочно-кишечного тракта.

Основными продуктами прикорма у детей первого полугодия жизни были овощное пюре или низкобелковая каша, содержащая не более 1,0 г белка в 100 мл

готового к употреблению блюда. После 6 месяцев жизни для повышения энергетической ценности рациона в меню вводили муссы, кисели, которые готовили с использованием амилопектинового набухающего крахмала и фруктово-ягодных соков, а также безбелковый напиток с молочным вкусом «Нутриген», низкобелковые макаронные изделия (табл.32).

Таблица 32

Примерные сроки введения продуктов и блюд прикорма больным фенилкетонурией первого года жизни

Продукты и блюда	Больные ФКУ	Здоровые дети
Овощное пюре	4-6	4-6
Молочная каша		4-6
Каши низкобелковые	4-6	-
Фруктовое пюре	5-6	4-6
Сок фруктовый	5-6	4-6
Кисель низкобелковый	6	-
Растительное масло	4-6	4-6
Сливочное масло (топленое)	4-6	4-6
Мясное пюре	-	6
Творог	-	6
Желток	-	7
Рыбное пюре	-	8
Кисломолочные продукты (кефир, йогурт, биолакт)	-	8
Вермишель низкобелковая	7	-
Крупа саго низкобелковая	7	-
Напиток безбелковый с молочным вкусом	после 6 мес	-
Сухари, печенье из пшеничной муки	-	7
Хлеб пшеничный	-	8
Хлеб низкобелковый (сухарики)	с 12 мес	-

В гипофенилаланиновой диете больных ФКУ *старше 1 года* использовали продукты на основе смеси аминокислот без фенилаланина, в которых содержание белка было выше, чем в продуктах для детей первого года жизни. Применение дифференцированных по возрасту специализированных продуктов позволяло расширить рацион больных за счет включения натуральных продуктов растительного происхождения.

Лечебный рацион рассчитывали, ориентируясь на отечественные нормы физиологических потребностей в основных нутриентах и энергии для каждой возрастной категории (табл. 33).

Таблица 33

Нормы физиологических потребностей в основных пищевых веществах и энергии для детей старше года*

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

*-«Нормы физиологической потребности в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (МР 2.3.1.2432-08)

Допустимое количество фенилаланина в питании детей старше года постепенно снижалось с возрастом и составляло от 35 до 10 мг/кг массы тела больного (табл. 34).

Таблица 34

Допустимое количество фенилаланина в питании больных фенилкетонурией старше 1 года

Возраст детей (годы)	Количество фенилаланина (мг/кг массы тела в сутки)
1-3	35-25
3-7	25-20
7 и старше	20-10

С учетом толерантности больного к пище и фенилаланину допускалось уменьшение потребления количества суточного белка не более, чем на 15%, что не ниже безопасного уровня [3, 9].

Детям старше 1 года специализированные продукты на основе смеси аминокислот без фенилаланина назначали не в каждый прием пищи, как пациентам грудного возраста, но не реже 3 раз в день с целью поддержания в течение суток стабильного уровня ФА в крови.

Для больных ФКУ старше 1 года сохранялся строгий запрет на продукты с высоким содержанием фенилаланина, такие как мясо, рыба и изделия из них, молоко, кисломолочные напитки, творог, твёрдые сыры, бобовые. Куриные яйца, орехи, грибы ограниченно использовались в рационах пациентов старшего

возраста с учетом толерантности к фенилаланину. Пациентам с ФКУ не разрешалось употреблять продукты «fast food», газированные напитки с подсластителями, содержащими фенилаланин (аспартам).

5.2. Аминокислотный скор специализированных продуктов и его влияние на аминокислотный спектр крови пациентов с фенилкетонурией

В настоящем исследовании был проведен сравнительный анализ аминокислотного скора незаменимых аминокислот, в том числе больших нейтральных аминокислот и метионина, в 7 специализированных продуктах различных производителей, наиболее часто и длительно использовавшихся в диетотерапии пациентов с ФКУ в Российской Федерации (табл.35).

Таблица 35

Специализированные продукты на основе аминокислот без фенилаланина и рекомендуемый возраст их назначения

№	Специализированные продукты	
	Название	Рекомендуемый возраст назначения
1	Афенилак	с рождения до 1 года
2	ПАМ 1	с 5 месяцев до 4 лет
3	ПАМ 3	с 8 лет
4	ПАМ универсальный	с 8 лет
5	MD мил ФКУ 0	с рождения до 1 года
6	MD мил ФКУ 1	старше 1 года
7	MD мил ФКУ3	старше 8 лет

Аминокислотный скор в специализированных продуктах без фенилаланина определяли расчетным способом в процентах, сравнивая содержание незаменимой аминокислоты в 1 г белка смеси с ее количеством в 1 г белка грудного молока, который рассматривали в качестве «идеального белка» и принимали за 100% [16 и статья в ВСП]. Содержание незаменимых аминокислот в белке женского молока представлены в таблице 36.

Аминокислотой, лимитирующей биологическую ценность продукта, считали аминокислоту, скор которой, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, был ниже 95% [23].

Таблица 36

Аминокислотный состав белка женского молока *

Незаменимые аминокислоты	
Аминокислота	Содержание (мг/г белкового эквивалента)
Лейцин	101
Изолейцин	57
Лизин	70
Метионин	14
Фенилаланин	47
Тирозин	44
Треонин	48
Триптофан	19
Валин	59

*Gilani GS 2012 [122].

Содержание незаменимых аминокислот (тирозин, триптофан, валин, лейцин, изолейцин, треонин, лизин, метионин) в специализированных продуктах (табл. 35) по отношению к их содержанию в «идеальном белке» представлены на рисунке 25.

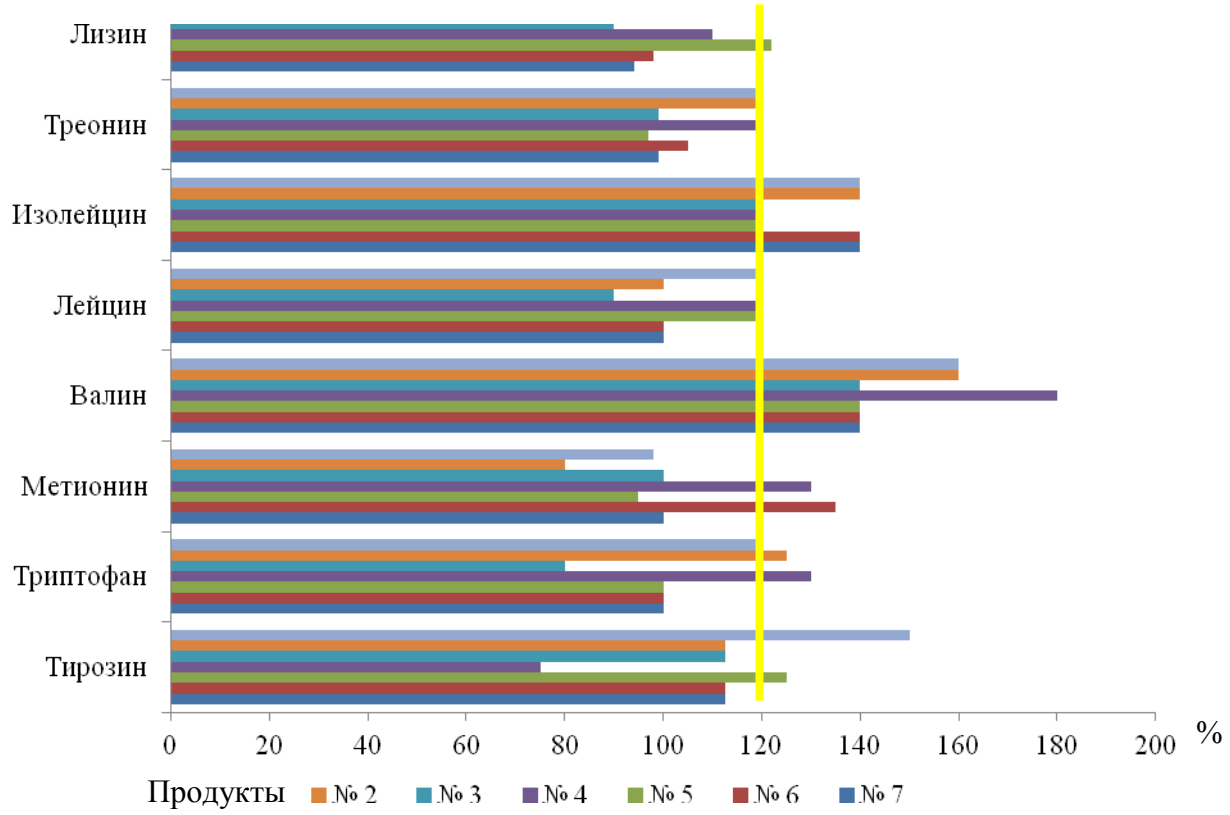


Рисунок 25. Скор незаменимых аминокислот в специализированных продуктах без фенилаланина. Номера специализированных продуктов: 1 - Афенилак, 2 - ПАМ 1, 3 - ПАМ 3, 4 - ПАМ универсальный, 5 - MD мил ФКУ 0, 6 - MD мил ФКУ 1, 7 - MD мил ФКУ 3.

Как следует из рисунка 25, в продукте №1 скор метионина составлял 98%, в продуктах №№2-5 скор *лейцина, тирозина, триптофана и метионина* был ниже 100%, а именно: в продукте №2 скор метионина и тирозина составлял не более 80%, в продукте №3 скор *лейцина и триптофана - ниже 90%, а скор лизина - на уровне 90%,* в продукте №4 скор *тирозина* составлял менее 80%, в продукте №5 скор *метионина был* ниже 95%, в продуктах №6 и №7 был снижен скор лизина до 98% и 94% соответственно.

Результаты исследования показали, что в большинстве исследованных специализированных продуктов на основе аминокислот без фенилаланина, являющихся для больных ФКУ основным источником белка, содержание отдельных незаменимых аминокислот и тирозина было снижено, что отрицательно влияло на их биологическую ценность.

Оценка фактического потребления белка и фенилаланина.

Исследуемые специализированные продукты на основе аминокислот без фенилаланина получали 58 пациентов в возрасте от 5 месяцев до 36 лет с классической фенилкетонурией из 3 исследуемых подгрупп (табл. 37).

Таблица 37

Число пациентов, получавших исследуемые продукты

№	Название продукта	Подгруппы						Всего (n=58)	
		IA (n=24)		IB (n=22)		IC (n=12)			
		n	%	n	%	n	%	n	%
1	Афенилак	7	29	-	-	-	-	7	12
2	ПАМ 1	4	17	-	-	-	-	4	79
3	ПАМ 3	-	-	-	-	5	42	5	9
4	ПАМ универсальный	-	-	-	-	7	58	7	12
5	MD мил ФКУ 0	13	54	-	-	-	-	13	22
6	MD мил ФКУ 1	-	-	8	36	-	-	8	14
7	MD мил ФКУ3	-	-	14	646	-	-	14	24

Анализ пищевых дневников пациентов показал, что:

– 24 пациента подгруппы IA тщательно придерживались назначений врача (удовлетворительный комплайнс), при этом содержание общего белка в рационах этих больных составляло не менее 2 г/кг массы тела в сутки, количество белка натуральных продуктов варьировало в зависимости от

толерантности к пищевому фенилаланину от 5,1 до 9 г/сутки и в среднем составляло 6,42±1,11 г/сутки, количество фенилаланина в рационе колебалось от 255 до 460 мг/сутки (в среднем 321±55,6 мг/сутки). Согласно проведенной оценке, фактический лечебный рацион соответствовал назначенному питанию;

– 22 ребенка подгруппы IB периодически нарушали диету (неудовлетворительный комплайнс). В рационе этих больных присутствовали высокобелковые продукты (яйцепродукты, колбасные изделия, сосиски, сыр, творог, макаронные и хлебобулочные изделия из пшеничной муки и др.), при этом пациенты не реже 2 раз в день продолжали принимать аминокислотные смеси. Общий белок в рационах пациентов составлял не менее 1,5 г/кг/сут, белок натуральных продуктов с учетом нарушенной диеты варьировал от 9 до 22 г/сутки (в среднем - 15,9±4,48 г/сутки), фенилаланин колебался от 450 до 1550 мг/сутки (в среднем 857,6±286,0 мг/сутки). В питании пациентов данной подгруппы было отмечено повышенное потребление натурального белка и пищевого фенилаланина по сравнению с рекомендованными их количествами;
– 12 взрослых пациентов подгруппы IC в течение 2-х недель до начала исследования строго соблюдали назначенную диету и ограничивали натуральные продукты. Общий белок рационов составлял 0,9-1 г/кг массы тела в сутки, содержание натурального белка находилось в пределах от 6,9 до 10 г/сутки (в среднем 8,2±0,792 г/сутки), соответственно содержание пищевого фенилаланина колебалось от 345 до 500 мг/сутки (в среднем 408,9±40,0 мг/сутки). На момент наблюдения пациенты данной подгруппы были комплаентны, их рацион полностью соответствовал назначенному и содержал ограниченное количество натурального белка и фенилаланина (табл. 38).

Таблица 38

Суточное потребление белка и фенилаланина в зависимости от приверженности пациентов гипофенилаланиновой диете

подгруппа / показатели	IA n=24	IB n=22	IC n=12	p (критерий Уилкоксона)
Общий белок (г/кг/сутки)*	1,5-2,5	1,5-2,5	0,9-1,3	-
Белок натуральных продуктов	6,42±1,11	15,9±4,48	8,2±0,792	**0,000**[1]

(г/сутки) M±σ (min-max)	(5,1-9,0)	(9,0-22,0)	6,9-10,0	**0,000[2]** **0,003[3]**
Фенилаланин (мг/сутки) M±σ (min-max)	321±55,6 (255-460)	857,6±286,0 (450-1550)	408,9±40,0 (345-500)	**0,000[1]** **0,000[2]** **0,014[3]**

[1]- статистически значимые различия между подгруппами IA и IB
[2]- статистически значимые различия между подгруппами IB и IC
[3]- статистически значимые различия между подгруппами IA и IC
*-суточное содержание общего белка представлено из расчета на 1кг массы тела пациента, учитывая возрастные различия пациентов с ФКУ, данные величины не сравнивали.

Сравнение суточного потребления натурального белка и фенилаланина пациентами трех подгрупп выявило значимые различия (критерий Краскела Уоллиса, p=0,000): наибольшее количество фенилаланина и соответственно натурального белка получали пациенты подгруппы IB, которые нарушали диету (p<0,001), меньшее количество ФА получали пациенты подгрупп IA и IC (p<0,001) с удовлетворительным комплайнсом.

Попарное сравнение (критерий Уилкоксона) в подгруппах IA и IC показало более высокое содержание в рационе натурального белка (p=0,014) и фенилаланина (p=0,003) в подгруппе IC.

Установлено значимо большее потребление натурального белка и фенилаланина пациентами подгруппы IB по сравнению с больными подгрупп IA (p=0,000) и IC (p=0,000) – рисунки 26 -27.

Таким образом, на момент исследования пациенты подгруппы IA были комплаенты в отличие от пациентов подгруппы IB, взрослые пациенты подгруппы IC, заранее предупрежденные об исследовании, также придерживались предписаний врача, однако, потребление натурального белка и фенилаланина в данной подгруппе было выше в соответствии с разрешенным расширением диеты для больных ФКУ старшего возраста.

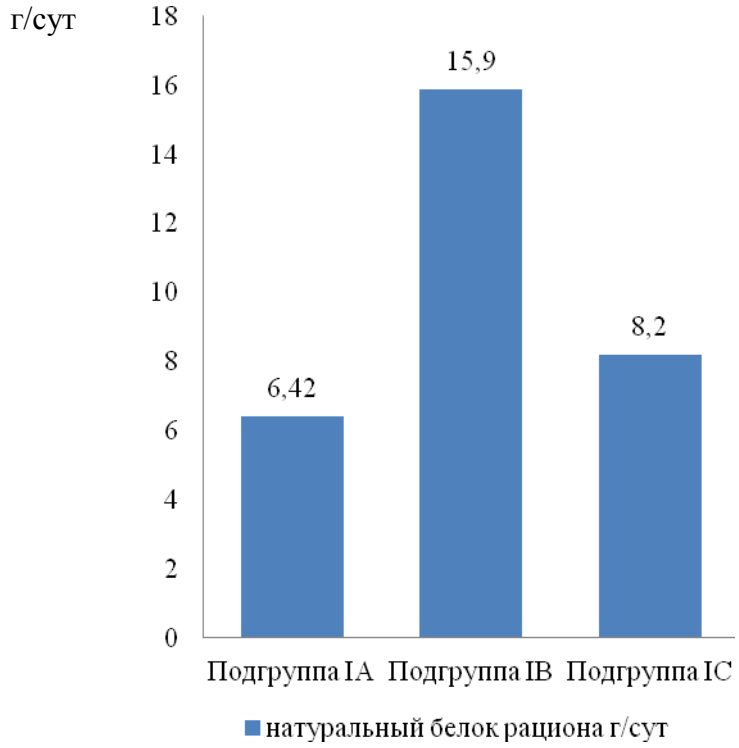


Рисунок 26. Среднее содержание натурального белка (г/сут) в рационах больных фенилкетонурией подгрупп IA, IB, IC.

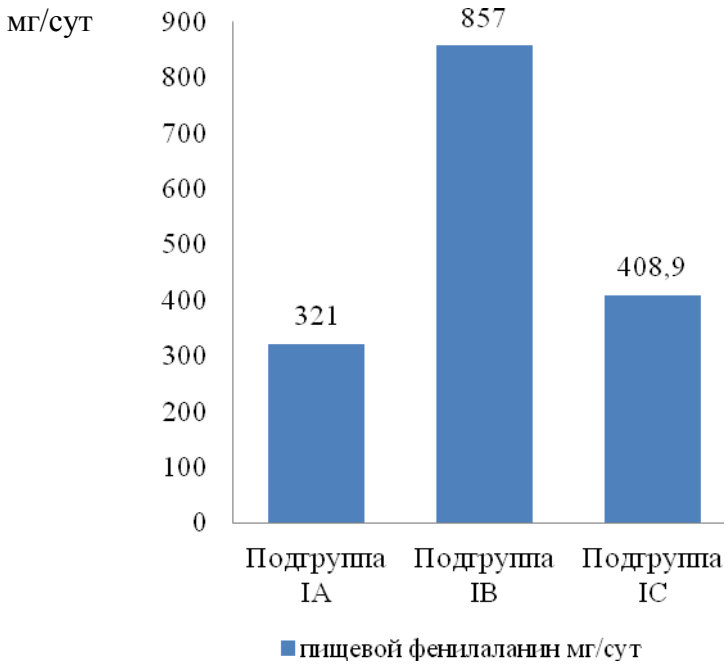


Рисунок 27 Среднее содержание пищевого фенилаланина (мг/сут) в рационах больных фенилкетонурией подгрупп IA, IB, IC.

Содержание аминокислот в плазме крови больных ФКУ было определено у 58 пациентов из трех наблюдаемых подгрупп - IA, IB, IC. Сравнение проводили между подгруппами в зависимости от характера получаемых продуктов и степени приверженности диетотерапии. Уровень аминокислот (валина, метионина, изолейцина, лейцина, тирозина, триптофана, треонина, лизина) в плазме крови сравнивали с референсными значениями, уровень фенилаланина – с допустимым возрастным значением.

Среднее содержание незаменимых аминокислот в плазме крови, результаты попарного сравнения подгрупп (критерий Манна Уитни) и значимость полученных различий (p) представлена в таблице 39.

Установлено, что в крови больных всех подгрупп средний уровень незаменимых аминокислот, за исключением фенилаланина, находился в пределах лабораторных референсных значений.

Уровень фенилаланина сохранялся в допустимом диапазоне у большинства - 22 (92%) пациентов подгруппы IA, у 10 (84%) больных подгруппы IC и только у 1 (4%) ребенка подгруппы IB. Данный показатель превышал допустимые величины у подавляющего большинства больных подгруппы IB (21 - 96%), у 2 пациентов подгруппы IA (8%) и у 2 взрослых больных подгруппы IC (17%). Низкий уровень ФА (менее 60 мкмоль/л - 1 мг%) имел место у 1 (4%) ребенка подгруппы IA и у 1 (8%) взрослого пациента подгруппы IC.

Сравнение уровней аминокислот в трех подгруппах (критерий Краскела Уоллиса) показало значимые различия содержания в крови изолейцина (p=0,020), тирозина (p=0,001), фенилаланина (p=0,000), треонина (p=0,007) и лизина (p=0,025). При использовании медианного теста статистически значимые различия установлены для уровней тирозина (p=0,022), фенилаланина (p=0,000) и треонина (p=0,009).

Таблица 39

Содержание незаменимых аминокислот в плазме крови больных фенилкетонурией (мкмоль/л).

Подгруппа	Аминокислоты	M	m	Min	Max	Me	25 кв	75 кв	p	Референсные значения
IA (n=24)	Валин	127,7	72,9	21,0	296,0	128,0	54,0	167,0	0,219	20-250
	Метионин	34,0	29,6	16,0	103,0	24,0	15,0	34,0	0,052	13-45
	Изолейцин	58,9	35,8	11,0	164,0	50,0	29,0	76,0	0,442	10-92
	Лейцин	95,0	47,3	21,0	250,0	83,5	64,0	115,0	0,360	23-172
	Тирозин	72,7	28,7	36,0	129,0	66,0	49,0	98,0	**0,003[1]**	33-160
	Фенилаланин	327,4	359,9	22,0	1650,0	162,0	103,0	445,0	**0,000[1]**	120-360
	Триптофан	64,9	35,5	17,0	133,0	64,0	29,0	102,0	0,743	17-85
	Треонин	179,9	139,5	47,0	449,0	111,0	80,0	203,0	0,129	46-392
	Лизин	106,9	64,8	61,0	322,0	86,0	67,0	144,0	**0,037[1]**	66-226
IB (n=22)	Валин	149,1	62,1	10,0	231,0	166,0	131,0	180,0	0,283	57-250
	Метионин	28,3	6,6	15,0	34,0	30,0	24,0	33,0	0.656	13-45
	Изолецин	50,0	35,8	18,0	146,0	35,0	30,0	51,0	0,078	12-92
	Лейцин	111,1	59,1	45,0	258,0	96,0	74,0	117,0	**0,021[2]**	23-172
	Тирозин	47,1	16,0	11,0	78,0	51,0	36,0	56,0	0,819	33-160
	Фенилаланин	1169,3	791,3	225,0	2909,0	928,0	714,0	1120,0	**0,000[2]**	120-360
	Триптофан	54,73	22,6	20,0	93,0	52,0	40,0	75,0	0,434	17-85
	Треонин	147,0	155,0	24,0	673,0	87,0	60,0	159,0	0,157	56-392
	Лизин	135,3	59,2	21,0	251,0	120,0	100,0	166,0	0,588	66-226
IC (n=12)	Валин	177,3	51,9	130,0	286,0	148,0	136,0	232,0	**0,020[3]**	57-250
	Метионин	32,5	17,8	22,0	86,0	26,0	26,0	32,0	0,056	13-45
	Изолецин	29,7	9,4	16,0	43,0	32,0	19,0	37,0	**0,004[3]**	12-92
	Лейцин	76,7	30,9	44,0	152,0	64,0	54,0	89,0	0,342	23-172
	Тирозин	43,1	15,1	2,0	59,0	43,0	39,0	57,0	**0,000[3]**	38-160
	Фенилаланин	384,6	225,1	115,0	794,0	387,0	199,0	454,0	0,103	120-360*
	Триптофан	62,0	18,1	17,0	91,0	69,0	48,0	75,0	0,590	17-85
	Треонин	81,3	46,2	29,0	205,0	74,0	52,0	100,0	**0,001[3]**	56-392
	Лизин	122,9	22,8	92,0	167,0	119,0	106,0	150,0	**0,012[3]**	66-226

[1]- различия между группами IA IB статистически значимы при p<0,050; [2]- различия между группами IB и IC статистически значимы при p<0,050

[3]- различия между группами IA и IC статистически значимы при p<0,050; *- для пациентов старше 18 лет терапевтический диапазон составляет 120-600 мкмоль/л.

Попарное сравнение между подгруппами показало значимое снижение уровня тирозина у больных подгрупп IB (p=0,003) и IC (p=0,000) по отношению к пациентам подгруппы IA. У детей подгруппы IA значимо выше были уровни изолейцина (p=0,004) и треонина (p=0,001) по сравнению с пациентами подгруппы IC. Содержание лизина у пациентов подгруппы IA было значимо ниже, чем у больных подгрупп IB (p=0,037) и IC (p=0,012). Уровень лейцина был самым низким в плазме больных подгруппы IC, значимые данного позателя отмечены по сравнению с пациентами продгруппы IB (p=0,021).

Выявлена отрицательная корреляция между уровнем фенилаланина в плазме крови больных и скором метионина (r_s=-0,388, p<0,010), изолейцина (r_s=-0,577, p<0,010), тирозина (r_s=-0,578, p<0,010) и лизина (r_s= -0,521, p<0,010) - незаменимых аминокислот, относящихся к классу больших нейтральных аминокислот (рис.28-31).

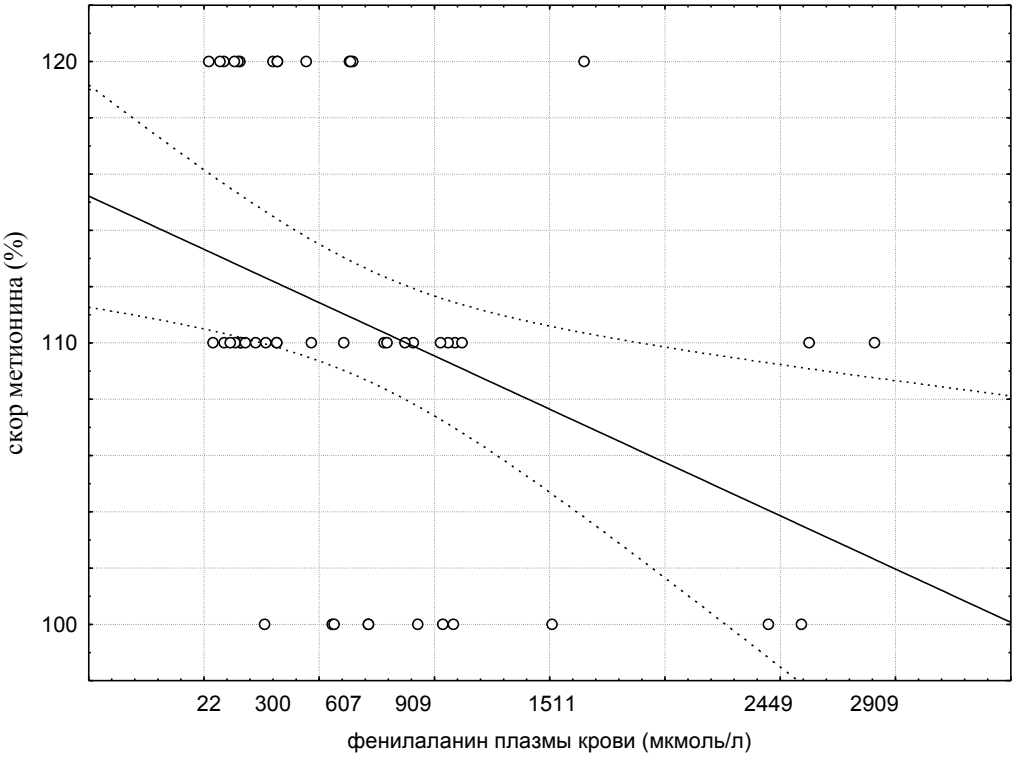


Рисунок 28. Корреляция уровня фенилаланина плазмы крови и скора метионина в продукте, r_s=-0,388 (p<0,010).

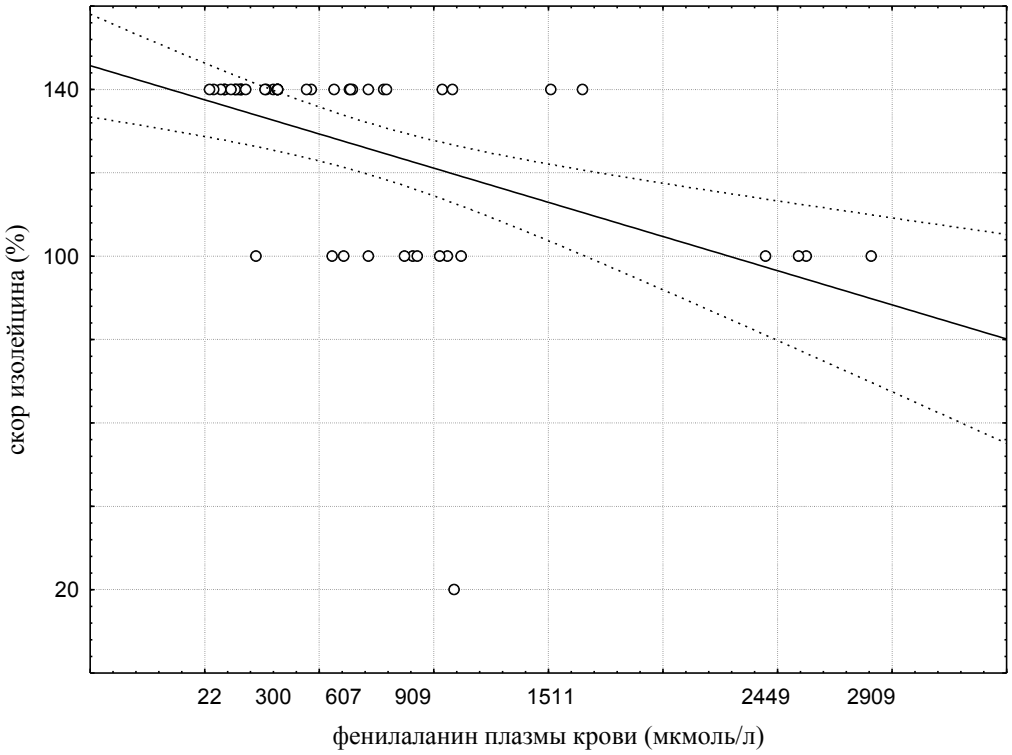


Рисунок 29. Корреляция уровня фенилаланина плазмы крови и скора изолейцина в продукте, r_s=-0,577 (p<0,010).

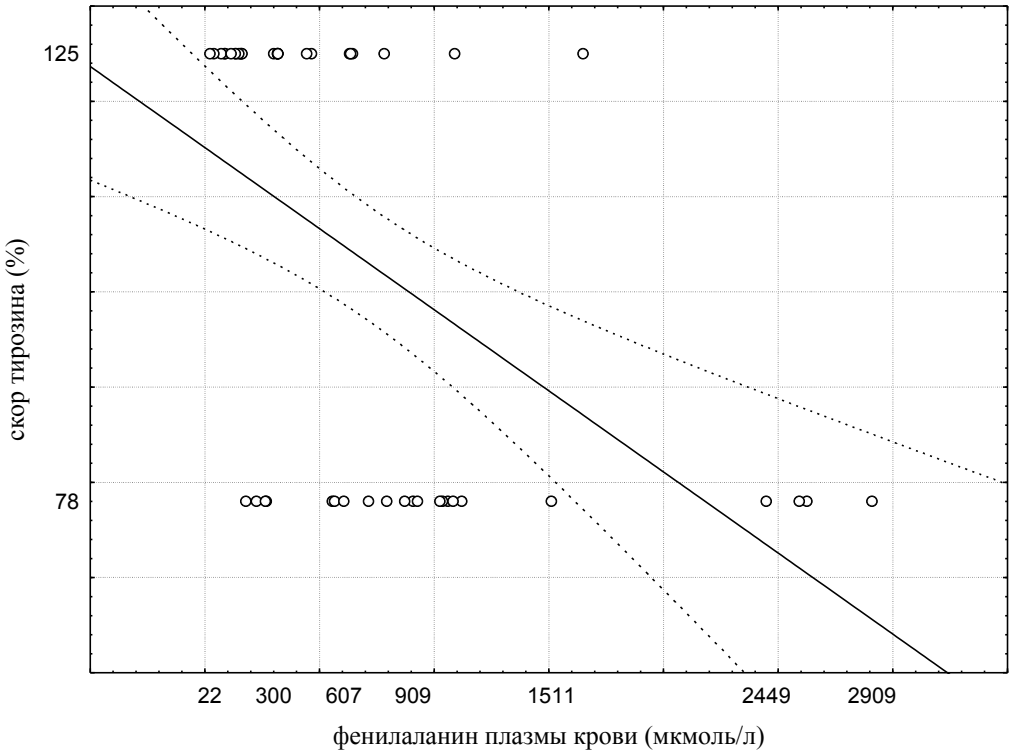


Рисунок 30. Корреляция уровня фенилаланина плазмы крови и скора тирозина в продукте, r_s=-0,578 (p<0,010).

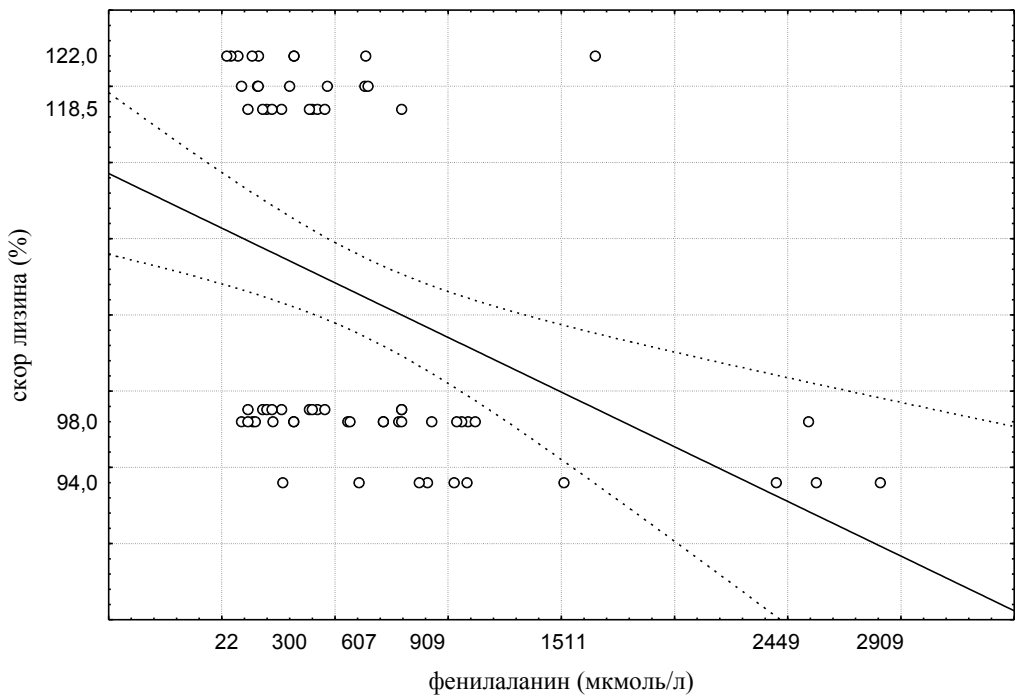


Рисунок 31. Корреляция уровня фенилаланина плазмы крови и скора лизина в продукте, r_s= -0,521 (p<0,010).

Выявлена положительная корреляция показателей пищевого фенилаланина (r_s=0,688, p<0,010) и натурального белка (r_s=0,642, p<0,010) с уровнем фенилаланина в плазме крови (рис. 32-33).

Установлена слабая отрицательная корреляция концентрации тирозина в плазме крови больных с содержанием натурального белка (r_s= -0,280, p<0,050) и фенилаланина (r_s= -0,289, p<0,050) в их пищевом рационе (рис. 34-35).

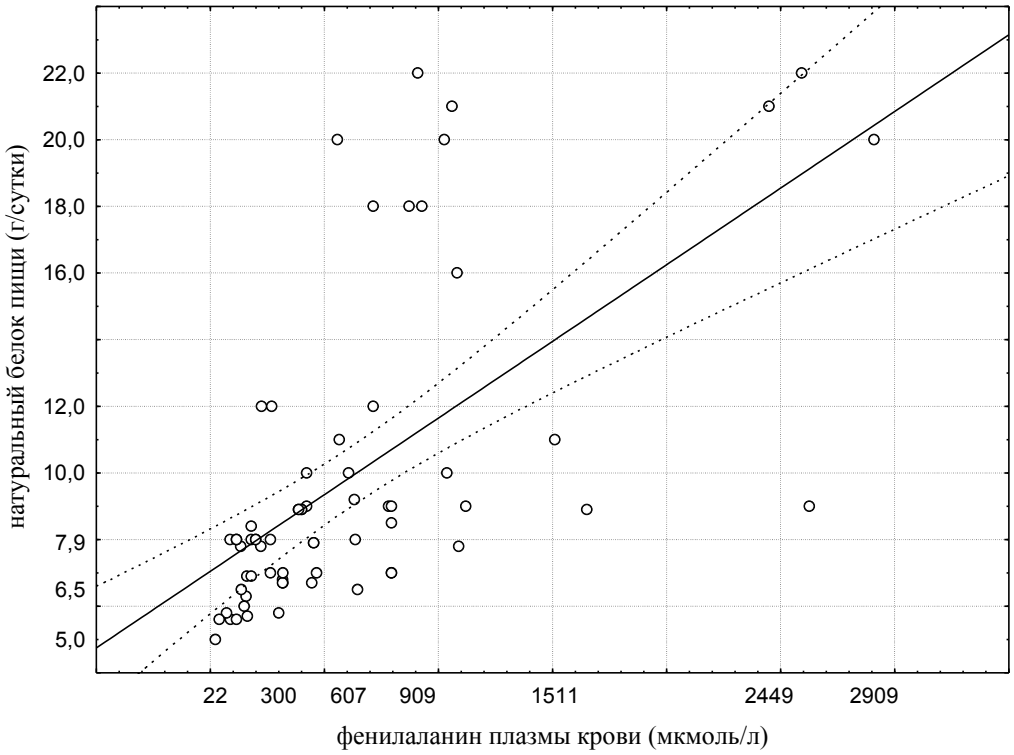


Рисунок 32. Корреляция суточного потребления натурального белка и содержания фенилаланина в плазме крови r_s=0,642 (p<0,010).

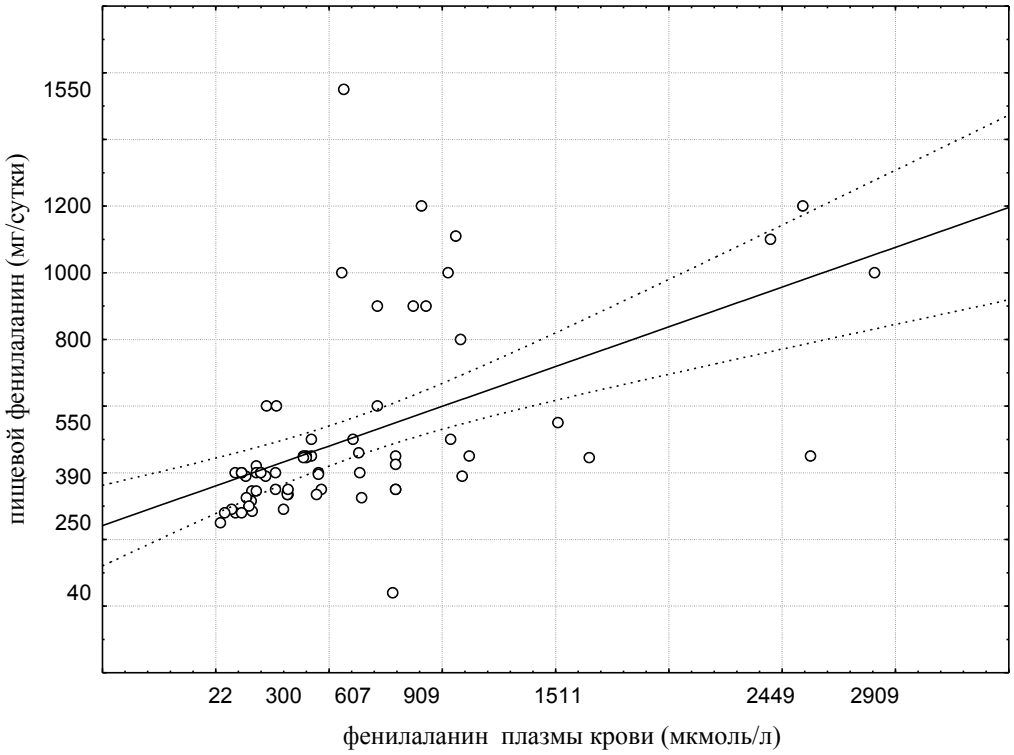


Рисунок 33. Корреляция пищевого фенилаланина и содержания фенилаланина в плазме крови r_s=0,688 (p<0,010).

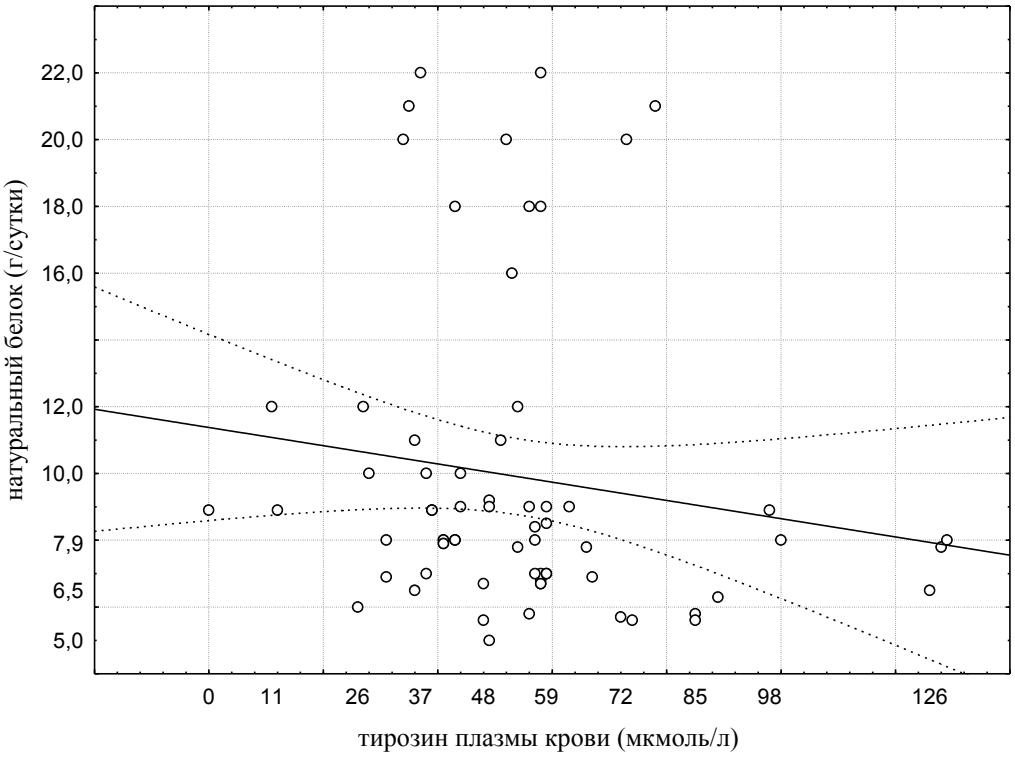


Рисунок 34. Корреляция натурального белка пищевого рациона и содержания тирозина в плазме крови r_s= -0,280 ($p<0,050$).

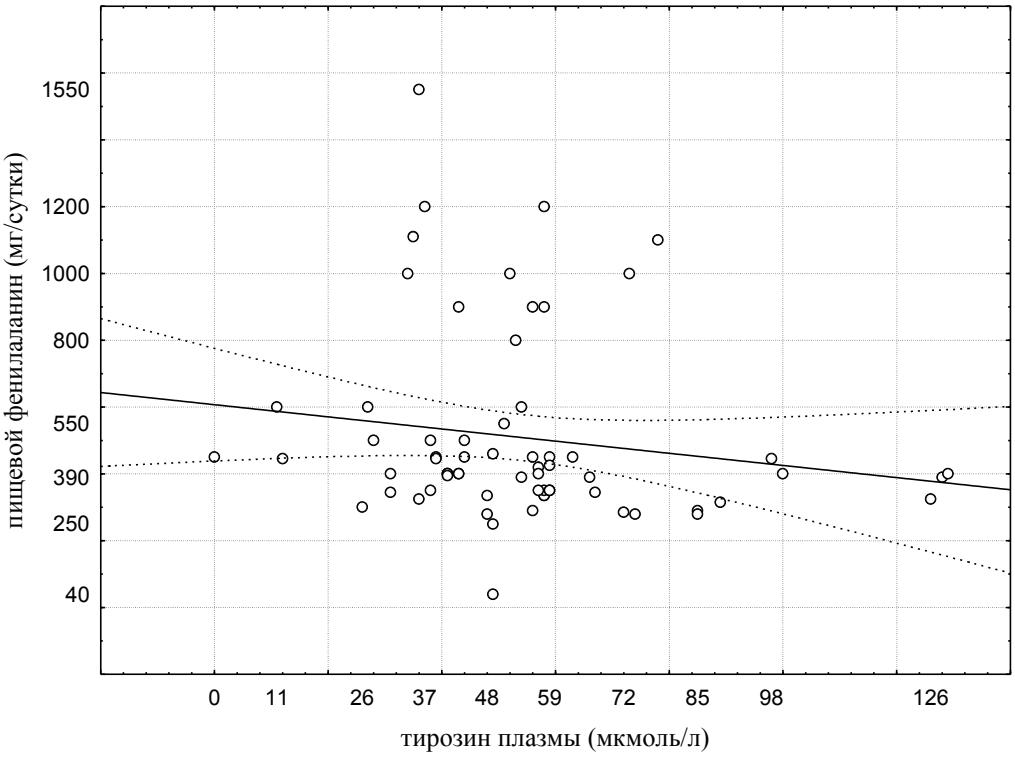


Рисунок 35. Корреляция пищевого фенилаланина и содержания тирозина в плазме крови r_s= -0,289 ($p<0,050$).

Таким образом, в настоящее время все, производимые в Европе и в России специализированные продукты для диетотерапии больных ФКУ, представлены смесью высокоочищенных кристаллических L-аминокислот без фенилаланина. Основой данных продуктов служит смесь аминокислот, качественный и количественный состав которой является чрезвычайно важным для роста и развития больных фенилкетонурией.

Известно, что 8 аминокислот (валин, лейцин, изолейцин, лизин, метионин, треонин, триптофан и фенилаланин), входящих в состав белков пищевых продуктов, являются эссенциальными, так как они не синтезируются в организме человека и должны ежедневно поступать с пищей. Для пациентов с ФКУ незаменимой аминокислотой становится и тирозин, так как его образование из фенилаланина нарушается в результате снижения активности фермента фенилаланингидроксилазы, а поступление тирозина с пищей снижено из-за ограничения в диете натурального белка [3].

Впервые установлено, что в большинстве широко используемых специализированных продуктов на основе аминокислот без фенилаланина скор ряда незаменимых аминокислот и тирозина ниже 95%, что значительно снижает их биологическую ценность. В плазме крови больных ФКУ, получавших указанные продукты, отмечено снижение содержания изолейцина, лейцина, треонина, а также тирозина, что отрицательно коррелировало с фенилаланином, уровень которого в плазме был повышен. Полученные данные согласуются с результатами Hargreaves KM с соавт. (1988) и Pietz Joachim с соавт. (1999), указывающими на конкурентные отношения аминокислот класса БНАК и фенилаланина при всасывании в ЖКТ и через гематоэнцефалический барьер [131, 150].

На основании проведенного исследования была разработана медико-биологическая концепция создания современных отечественных специализированных продуктов повышенной биологической ценности, предназначенных для больных фенилкетонурией различного возраста.

5.3. Характеристика новых отечественных специализированных продуктов для диетотерапии больных фенилкетонурией различного возраста

В настоящее время отечественные технологические возможности позволяют моделировать количественный и качественный состав специализированных продуктов, в том числе и на основе смеси аминокислот без фенилаланина за счет оптимизации аминокислотного профиля, введения комплекса микронутриентов, включая витамины, макро- и микроэлементы, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, пребиотики и другие эссенциальные компоненты питания. Для того, чтобы обеспечить больного ФКУ 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.

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» и ГНУ ВНИИ крахмалопродуктов РАСХН в период 2007-2012 гг были разработаны составы и рецептуры отечественных продуктов на основе аминокислот без фенилаланина, а также низко- и безбелковых продуктов на основе крахмалов и углеводно-жирового концентрата для больных фенилкетонурией различных возрастных групп (табл.40-41).

Таблица 40

Новые отечественные продукты серий «Нутриген» и «Нутриген премиум» на основе аминокислот без фенилаланина для больных фенилкетонурией различного возраста

Название продукта	Возраст назначения	Пищевые вещества (г/100 г продукта)			Энергоценность (ккал/100 г продукта)	Витаминно-минеральный комплекс	Биологически активные вещества
		белковый эквивалент	жиры	углеводы			
Нутриген –phe 14 (ТУ 9197-045-37552800-2013)	0-12 мес	14	23	50,4	471	+	+
Нутриген–phe 20* (ТУ9197-046-37552800 -2013)	старше 1 года	20	18	50,4	444	+	+
Нутриген–phe 40** (ТУ9197-046-37552800 -2013)		40	13	31,4	403	+	+
Нутриген–phe 70*** (ТУ9197-046-37552800 -2013)		70	+	4,5	298	+	+
Нутриген 75*** (ТУ9197-037-37552800 -2012)		75	+	4,0	316	+	+

*предпочтительный возраст назначения продукта *- от 1 года до 3 лет; ** - от 3 до 7 лет;*** - детям старше 7 лет, взрослым и беременным женщинам с ФКУ

Таблица 41

Новые отечественные низко- и безбелковые продукты серий «Нутриген» и «Детка» на основе крахмалов и углеводно-жирового концентрата для больных фенилкетонурией

Название продукта	Возраст назначения	Пищевые вещества (г/100 г продукта)			Энергоценность (ккал/100 г продукта)	Витаминно-минеральный комплекс
		белки	жиры	углеводы		
Сухой безбелковый напиток «Нутриген» с молочным вкусом*(ТУ9197-040-37552800 -2012)	старше 1 года	-	21	71,5	475	+
Сухая низкобелковая смесь для выпечки хлеба «Нутриген» (ТУ9197-041-37552800 -2012)		1	3,2	79.8	352	-
Низкобелковый полуфабрикат для выпечки «Детка» 9187-087-00334735-03, изменение №2 от 08.05.2013г		1	1	90	344	-

*-продукт может использоваться у больных ФКУ старше 6 месяцев жизни.

5.3.1.Характеристика отечественных продуктов на основе смеси аминокислот без фенилаланина

Специализированные продукты серий «Нутриген» и «Нутриген PREMIUM» вырабатываются из смеси кристаллических L-аминокислот без фенилаланина и представляют собой «серию» продуктов, которые целесообразно последовательно использовать в лечебном питании пациентов с фенилкетонурией по мере их взросления.

Учитывая основные возрастные периоды жизни, продукты были созданы для 4-х возрастных групп больных ФКУ: грудной возраст (с рождения до 1 года), ранний детский возраст (от 1 года до 3-х лет), дошкольный возраст (от 3 лет до 7 лет), школьный, подростковый возраст (от 7 лет и старше), при этом все продукты, предназначенные детям раннего, дошкольного и школьного возрастов, при необходимости могут использоваться в диетотерапии детей старше 1 года жизни.

Белковый компонент новых отечественных продуктов представлен смесью кристаллических L-аминокислот без фенилаланина с повышенным содержанием L-тирозина (10-12 г на 100 г смеси аминокислот), количественный и качественный состав аминокислот подобран в соответствиии с возрастными потребностями пациентов. Аминоксилотый скор всех незаменимых аминокислот, за исключением фенилаланина, скор которого равен «0», составляет от 100% до 140% по отношению к таковому скору аминокислот женского молока, а скор тирозина – не менее 140% [7]. На этикетной надписи упаковки указаны сумма аминокислот и количество белкового эквивалента, которое отражено также в названии продукта и обозначается двузначным числом: 14, 20, 40, 70, 75.

Жировой компонент представлен композициями растительных масел, имеющих различный жирнокислотный состав и придающих соответствующие вкус и свойства продукту.

При разработке и обосновании жирового компонента соблюдались следующие требования:

- содержание линолевой кислоты должно составлять не менее 14% от суммы жирных кислот;
- соотношение ПНЖК ω6/ω3 должно находиться в пределах 8:1 – 12:1;
- содержание карнитина должно быть не менее 7 мг в 100 г сухого продукта.

Жир – это обязательный компонент продуктов, предназначенных для детей первого года жизни, для оптимизации липидного компонента смесь была обогащена концентратами длиннцепочечных полиненасыщенных жирных кислот класса ω-3 (докозогексаеновая ПНЖК) и ω-6 (арахидоновая ПНЖК), являющихся эссенциальными для грудных детей первого полугодия жизни.

Для выполнения указанных условий в состав жировой композиции продуктов серии «Нутриген» включены рафинированное кукурузное масло 8%, рафинированное соевое масло 17%, рафинированное пальмовое масло 25%, рафинированное кокосовое масло 50%. Кукурузное масло является источником эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) ряда ω6, в первую очередь линолевой кислоты (18:2ω6). Рафинированное соевое масло - источник ПНЖК семейства ω3, а именно α-линоленовой кислоты (18:3ω3). Сбалансированное содержание жирных кислот указанных рядов направлено на нормализацию физико-химических свойств клеточных мембран, а также на обеспечение синтеза ряда важных биологических медиаторов противовоспалительного и противоаллергического действия. Кокосовое и пальмовое масла, включаемые в состав продукта, являются источниками среднецепочечных жирных кислот, которые легко усваиваются у детей раннего возраста и являются оптимальным источником энергии.

В продуктах «Нутриген 20 -phe» и «Нутриген 40 -phe» для детей старше 1 года также присутствует жировой компонент, но в меньших долях и не обогащенный концентратами ДГК и АРА. Присутствие жиров в указаннфх смесях позволяет сбалансировать энергоценность рациона для больных с ФКУ, имеющих сниженный нутритивный статус. В продуктах «Нутриген 70 -phe» и «Нутриген 75» для детей старше 1 года жировой компонент отсутствует, указанные

продукты оптимальны для диетотерапии пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

Углеводный состав представлен полисахаридами (декстринмальтозой) в количестве не менее 90% в пересчете на сухие вещества углеводного компонента, для обеспечения необходимых органолептических свойств в продукт добавляются моносахариды (глюкоза и мальтоза) в количестве не более 10%.

Квота углеводов уменьшается от максимальной (42,8% от энергетической ценности на 100 г продукта) для больных первого года жизни до минимальной (5,1%) в продуктах для пациентов старше 7 лет.

Витамины и минеральные вещества, количество которых зависит от возраста пациентов, введены во все продукты. Продукты не содержат искусственных пищевых добавок - ароматизаторов и улучшителей вкуса.

Все пищевые компоненты, используемые при изготовлении отечественных продуктов, разрешены Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека для производства продуктов детского питания, а применяемая технология сохраняет их пищевую и биологическую ценность [43].

Новые отечественные продукты представляли собой сухой однородный порошок молочно-белого цвета, легко растворяющийся в воде при температуре 40-45°С, образуя жидкую форму. Готовые к употреблению продукты имели горьковатый вкус, характерный для смеси аминокислот.

Далее представлены характеристики составов разработанных специализированных продуктов, предназначенных для различных возрастных групп.

Специализированный продукт «Нутриген 14 -phe» на основе аминокислот без фенилаланина для больных фенилкетонурией первого года жизни.

«Нутриген 14 -phe» - сухой сбалансированный специализированный продукт для питания детей первого года жизни, больных фенилкетонурией, направленный на обеспечение соответствующих возрастных потребностей

грудного ребенка в основных и минорных эссенциальных пищевых веществах и энергии.

Продукт сбалансирован по основным макро- и микронутриентам, а также обогащен таурином, комплексом биологически активных веществ: инозитолом, биотином, холином, карнитином, длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами. Для повышения функциональных свойств продукта в его состав введены пребиотики (комплекс галакто- и фруктоолигосахаридов в соотношении 1: 10).

Содержание незаменимых аминокислот, входящих в состав продукта, представлено в таблице 42.

Таблица 42

Содержание незаменимых аминокислот в белковом компоненте специализированного продукта «Нутриген 14 -phe»

Незаменимые аминокислоты	Содержание незаменимых аминокислот	
	г/100 г смеси аминокислот	г/100 мл готового к употреблению продукта
Гистидин*	3,0	0,07
Изолейцин	6,4	0,14
Лейцин	10,1	0,23
Лизин	6,7	0,15
Метионин	3,0	0,07
Фенилаланин	0	0
Тирозин	11,1	0,25
Треонин	5,3	0,12
Триптофан	2,5	0,06
Валин	6,7	0,15
Сумма незаменимых аминокислот	54,8	1,2

* - для детей первого года жизни гистидин является условно незаменимой аминокислотой

Особенностью жирового компонента является введение в его состав докозагексаеновой кислоты – 7 мг/100 мл и арахидоновой кислоты – 7 мг/100 мл; соотношение ПНЖК ω6/ω3 соответствует в среднем 10:1.

Осмоляльность восстановленного и готового к употреблению продукта составляет не более 320 мОсм/кг. Химический состав и энергетическая ценность продукта «Нутриген 14 премиум -phe» представлены в таблице 43.

Таблица 43

Химический состав и энергетическая ценность специализированного продукта «Нутриген 14 -phe» (ТУ 9197-045-37552800-2013)

Ингредиенты	в 100 г сухого продукта	в 100 мл жидкой смеси*
Энергетическая ценность, ккал/кДж	471/1971	63/262
Белковый эквивалент, г	14	2,0
фенилалаин, г	0,0	0,0
Жиры, г	23	3,4
линолевая кислота, г	4,4	0,66
α-линоленовая кислота, г	0,36	0,05
арахидоновая кислота, мг	54	7,8
докозагексаеновая кислота, мг	54	7,8
Углеводы, г	50,4	7,5
Галактоолигосахариды , г	2,7	0,4
Фруктоолигосахариды, г	0,27	0,04
Минеральные вещества:		
кальций, мг	350	52,5
фосфор, мг	280	42
калий, мг	450	67,5
натрий, мг	167	25
магний, мг	35	5,3
медь, мкг	400	60
марганец, мкг	160	24
железо, мг	5,8	0,87
цинк, мг	3,9	0,58
хлориды, мг	440	65
йод, мкг	74	11
селен, мкг	12	1,8
хром, мкг	5	0,75
молибден, мкг	3	0,45
Витамины:		
ретинол (А), мкг-экв	443	66
токоферол (Е), мг	6,2	0,9
кальциферол (Д), мкг	7,4	1,1
витамин К, мкг	22	3,3
тиамин (B_1), мкг	430	64,5
рибофлавин (B_2), мкг	640	96
пантотеновая кислота, мг	2,5	0,38
пиридоксин (B_6), мкг	500	75
ниацин (РР), мг	5,6	0,8
фолиевая кислота (B_c), мкг	74	11,1
цианокобаламин (B_{12}), мкг	1,2	0,18
аскорбиновая кислота (С), мг	39,7	5,9
биотин, мкг	9,3	1,4
Инозитол, мг	20	3,0
Холин, мг	49	7,4
карнитин, мг	10,5	1,6
таурин, мг	33	4,9
Осмоляльность, мОсм/кг	-	280

*- при разведении, рекомендуемом производителем.

Специализированные продукты на основе аминокислот без фенилаланина для детей с фенилкетонурией старше одного года.

Для больных ФКУ старше одного года разработаны продукты на основе смесей аминокислот без фенилаланина с бóльшим содержанием белка, чем в продуктах для детей первого года жизни. Ассортимент разработанных отечественных продуктов без фенилаланина для больных детей старше 1 года включает специализированные смеси серии «Нутриген -phe»: «Нутриген 20 -phe», «Нутриген 40 -phe», «Нутриген 70 -phe», а таке смесь «Нутриген 75».

Содержание незаменимых аминокислот в 100 г белка указанных продуктов отличается от такового в продукте «Нутриген 14 -phe». Для больных старше года гистидин уже не является незаменимой аминокислотой, соответственно меняется соотношение других аминокислот (табл.44).

Таблица 44

Содержание незаменимых аминокислот в составе специализированных продуктов для детей с фенилкетонурией старше 1 года

Незаменимые аминокислоты	Содержание незаменимых аминокислот г/100 г белка
Изолейцин	7,22
Лейцин	11,4
Лизин	9,48
Метионин	3,39
Фенилаланин	0
Тирозин	12,53
Треонин	5,98
Триптофан	2,82
Валин	7,56
Сумма незаменимых аминокислот	63,8

Характеристика специализированных продуктов «Нутриген 20 –phe» и «Нутриген 40 -phe».

Продукты «Нутриген 20 -phe» и«Нутриген 40 -phe» вырабатываются из смеси кристаллических L-аминокислот без фенилаланина и предназначены для лечебного питания детей старше одного года, больных фенилкетонурией, при этом предпочтительный возраст их применения от 1 года до 3 лет (при белковом эквиваленте 20 г) и от 3 до 7 лет (при белковом эквиваленте 40 г).

Смеси содержат 20 г и 40 г белка на 100 г сухого продукта соответственно, а также жиры и углеводы, но в меньшем количестве по сравнению со смесью, предназначенной для больных первого года жизни. Продукты обогащены витаминно-минеральным комплексом в соответствии с возрастными потребностями детей.

Химический состав и энергетическая ценность указанных продуктов представлены в таблице 45.

Таблица 45

Химический состав и энергетическая ценность продуктов «Нутриген 20 -phe» и«Нутриген 40 -phe» (ТУ 9197-046-37552800-2013)

Ингредиенты	Нутриген 20 -phe		Нутриген 40 -phe	
	в 100 г сухого продукта	в 100 мл восстановленной смеси*	в 100 г сухого продукта	в 100 мл восстановленной смеси*
Энергетическая ценность, ккал/кДж	444/1857	69/289	403/1686	62/260
Белковый эквивалент, г	20	3,2	40	6,2
Сумма аминокислот, г	23,6	3,9	47,2	7,4
Фенилалаин, г	0,0	0,0	0,0	0,0
Жир, г	18	3,0	13,0	2,0
линолевая кислота, г	3,5	0,58	2,6	0,4
α-линоленовая кислота, г	0,36	0,06	0,26	0,04
Углеводы, г	50,4	8,5	31,4	4,9
Минеральные вещества:				
кальций, мг	900	150	900	140
фосфор, мг	700	118	700	109
калий, мг	380	63,8	550	86
натрий, мг	400	67	600	94
магний, мг	85	14,3	200	31,2
медь, мкг	516	86	670	104
марганец, мкг	666	112	866	135
железо, мг	8,2	1,4	9,9	1,5
цинк, мг	5,0	0,8	6,6	1,0
хлориды, мг	560	94	880	137
йод, мкг	64	10,8	83	0,9
Селен, мкг	16	2,7	21	1,0
Хром, мкг	12	2,0	15	2,3
молибден, мкг	10	1,7	13	2,0
Витамины:				
ретинол (А), мкг-экв	412	69	633	98,7
токоферол (Е), мг	5,7	0,95	8,8	1,4
кальциферол (Д), мкг	6,8	1,1	10,5	1,6
витамин К, мкг	21	3,5	32	5,0
тиамин (B_1), мкг	400	67	617	96
рибофлавин (B_2), мкг	596	100	917	143
пантотеновая к-та, мг	2,3	0,4	3,6	0,6
пиридоксин (B_6), мкг	466	78	717	112
ниацин (РР), мг	5,2	0,9	8,0	1,2
фолиевая кислота (B_c), мкг	68	11,4	105	16
цианокобаламин (B_{12}), мкг	1,1	0,2	1,8	0,3
аскорбиновая к-та (С), мг	37	6,2	57	8,9
биотин, мкг	8,7	1,5	13	2,0

Инозитол, мг	56	9,4	100	15,6
Холин, мг	70	11,8	120	18,7
Карнитин, мг	35	5,9	60	9,4

*- при разведении, рекомендуемом производителем.

Характеристика специализированных продуктов «Нутриген 70 -phe» и «Нутриген 75»

Продукты «Нутриген 70 -phe», «Нутриген 75» вырабатывается из смеси кристаллических L-аминокислот без фенилаланина и предназначены для лечебного питания детей старше одного года, больных фенилкетонурией. Указанные продукты содержат соответственно 70 г и 75 г белкового эквивалента, витаминно-минеральный комплекс, биологически активные вещества, в их составе отсутствуют углеводный и жировой компоненты. Продукты предназначены для лечебного питания больных ФКУ старше года, при этом предпочтительный возраст их применения – от 7 лет и старше. Продукты «Нутриген 70 -phe», «Нутриген 75» могут применяться в питании взрослых больных, а также женщин с ФКУ в преконцептуальный период и во время беременности. Впервые в состав указанных продуктов введен комплекс биологически активных веществ - инозитол, биотин, холин, а также карнитин.

Химический состав и энергетическая ценность указанных продуктов представлены в таблице 46.

Таблица 46

Химический состав и энергетическая ценность продуктов «Нутриген 70 -phe» (ТУ 9197-046-37552800-2013), «Нутриген 75» (ТУ9197-037-37552800-2012)

Ингредиенты	в 100 г сухого продукта	
	«Нутриген 70 -phe»	«Нутриген 75»
Энергетическая ценность, ккал/кДж	298/1247	331/1387
Белковый эквивалент, г	70	75
Сумма аминокислот, г	82,5	
фенилаланин, г	0	0
Жир, г	0	0
Углеводы, г	4,5	42,8
Минеральные вещества:		
кальций, мг	1600	1000
фосфор, мг	1420	900
калий, мг	1000	700
натрий, мг	750	600
магний, мг	270	200
медь, мкг	900	670
марганец, мкг	1166	866
железо, мг	17	9,9

цинк, мг	8,8	6,6
хлориды, мг	1300	800
йод, мкг	112	83
Селен, мкг	29	21
Хром, мкг	20	15
молибден, мкг	17	13
Витамины:		
ретинол (А), мкг-экв	823	633
токоферол (Е), мг	11,5	8,8
кальциферол (Д), мкг	13,7	10,5
витамин К, мкг	41	32
тиамин (B_1), мкг	800	617
рибофлавин (B_2), мкг	1192	917
пантотеновая кислота, мг	4,7	3,6
пиридоксин (B_6), мкг	932	717
ниацин (РР), мг	10,4	8,0
фолиевая кислота (B_c), мкг	137	105
цианокобаламин (B_{12}), мкг	2,3	1,8
аскорбиновая кислота (С), мг	74	57
биотин, мкг	17,3	13
Инозитол, мг	220	100
Холин, мг	220	120
Карнитин, мг	150	60

5.3.2. Характеристика низкобелковых и безбелковых продуктов отечественного производства для диетотерапии больных ФКУ

Важным компонентом гипофенилаланиновой диеты являются специализированные продукты лечебного питания на основе крахмалов, используемые для приготовления хлеба, хлебобулочных и кондитерских изделий, различных низкобелковых блюд. С помощью крахмалопродуктов обеспечивается необходимая энергетическая ценность рациона больных фенилкетонурией. В соответствии с разработанными нами медико-биологическими обоснованиями на заводе детского и специализированного питания ЗАО «Инфраприм» (Россия) была создана серия новых низкобелковых и безбелковых продуктов «Нутриген», налажен их промышленный выпуск.

Сухой безбелковый напиток «Нутриген» с молочным вкусом изготовлен на основе углеводно-жирового концентрата, состоящего из растительных масел, мальтодекстрина и глюкозы с добавлением витаминно-минерального комплекса. Важно отметить полное отсутствие в продукте белкового компонента, а также лактозы и глютена.

Жировой компонент напитка представлен смесью рафинированных растительных масел (кукурузного, соевого, пальмового, кокосового) и составляет

26-28 г/л. При этом содержание линолевой кислоты составляет не менее 14% от суммы жирных кислот, соотношение ПНЖК ω6/ω3 в пределах 8:1 – 12:1.

Углеводный компонент (86-90 г/л) представлен декстринмальтозой в количестве не менее 75% (в пересчете на сухие вещества углеводного компонента), для обеспечения оптимальных органолептических свойств продукта добавляется глюкоза и глюкозный сироп (не более 25%).

Все используемое основное сырье и компоненты отечественного или импортного производства соответствуют «Единым санитарно-гигиеническим требованиям к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)» [43].

В состав продукта входят минерально-витаминный комплекс, состоящий из 14 минеральных веществ и 12 витаминов, а также биологически активные вещества (биотин, холин, карнитин, инозитол) (табл. 47).

Таблица 47

Химический состав безбелкового сухого напитка «Нутриген» с молочным вкусом (ТУ 9197-040-37552800-2012)

Ингредиенты	в 100 г сухого продукта	в 200 мл готового к употреблению продукта*
Энергоценность, ккал	475	114
Жир, г	21,0	5,0
В т.ч.: линолевая кислота, г	4,02	1,0
α-линоленовая кислота, г	0,41	0,1
Углеводы, г	71,5	17,2
в т.ч.: глюкоза, г	18,0	4,3
мальтодекстрин, г	53,5	12,9
Минеральные вещества:		
кальций, мг	625	150
фосфор, мг	483	116
калий, мг	698	168
натрий, мг	312	75
магний, мг	140	34
медь, мкг	477	114
марганец, мкг	616	148
железо, мг	6,9	1,7
цинк, мг	4,4	1,1
хлориды, мг	616	148
йод, мкг	58	14
селен, мкг	15	3,6
хром, мкг	11	2,6
молибден, мкг	9	2,2
Витамины:		
ретинол (А), мкг-экв	560	134
токоферол (Е), мг	8,5	2,0
кальциферол (Д), мкг	10	2,4

витамин К, мкг	29	7,0
тиамин (B_1), мкг	500	120
рибофлавин (B_2), мкг	900	216
пантотеновая кислота , мг	3,2	0,8
пиридоксин (B_6), мкг	650	156
ниацин (РР), мг	7,8	1,9
фолиевая кислота (B_c), мкг	100	24
цианокобаламин (B_{12}), мкг	1,8	0,43
аскорбиновая кислота (С), мг	56	14
Биотин, мкг	12	2,9
Инозитол, мг	34	8,2
Холин, мг	69	17
Карнитин, мг	15	3,6

*- при разведении, рекомендуемом производителем.

Сухой безбелковый напиток *«Нутриген» с молочным вкусом* может быть использован в рационах больных с ФКУ с 6 месяцев как для питья, так и для приготовления различных блюд.

На рецептуру и состав указанного продукта получен патент «Состав безбелковой смеси для диетического питания детей с наследственными нарушениями аминокислотного обмена» (№2361409 от 20 июля 2009 г) [33].

Сухая низкобелковая смесь для выпечки хлеба «Нутриген» создана на основе крахмалов (кукурузного, рисового, картофельного, тапиокового), углеводно-жирового концентрата, сахара, соли, разрешенных для детского питания безбелковых разрыхлителей.

Пищевая ценность сухой низкобелковой смеси для выпечки хлеба «Нутриген», а также готового продукта представлены в таблицах 48 - 49. Низкобелковый хлеб, приготовленный из полуфабриката «Нутриген», может быть использован в рационах больных с ФКУ старше 12 месяцев.

Таблица 48

Химический состав и энергетическая ценность сухой низкобелковой смеси «Нутриген» для выпечки хлеба (ТУ 9197-041-37552800-2012)

Пищевые вещества	Количество в 100 г сухого продукта
Белки, г	1,0
Жир, г	3,2
Углеводы г	79,8
Энергоценность, ккал	352
Фенилаланин, не более , мг	50,0

Таблица 49

Химический состав и энергетическая ценность готового к употреблению низкобелкового хлеба

Количество, г		Пищевые вещества, г			Энерго-ценность, ккал
готового продукта	сухой смеси	белки	жиры	углеводы	
50	38,5	0,38	1,25	30,7	135,1
70	54	0,54	1,7	43,1	190
100	77	0,77	2,5	61,4	271
130	100	1,0	3,2	79,8	352
150	115,5	1,15	3,75	92,1	406,1
200	154	1,54	5,0	122,8	542

Низкобелковый полуфабрикат «Детка»

Рецептура *низкобелкового полуфабриката «Детка»* на основе крахмалов для приготовления низкобелковых хлеба, оладий, хлебобулочных и кондитерских изделий была оптимизирована совместно с ГНУ ВНИИ крахмалопродуктов РАСХН.

В состав полуфабриката входили набухающий кукурузный крахмал, сухие яйцепродукты - меланж/желток (ГОСТ Р.531.55).

Набухаемость, условную вязкость и содержание растворимых веществ полуфабриката соответствовали ТУ 9187-087-00334735-03. Физико-химические свойства компонентов представлены в таблице 50.

Таблица 50

Физико-химические свойства компонентов низкобелкового полуфабриката «Детка» ТУ 9187-087-00334735-03, изменения №1 и №2 от 2012г.

Физико-химические показатели и свойства продукта	Кукурузный набухающий крахмал	Сухой желток, %			Сухой меланж , %		
		6	15	30	6	10	20
Содержание сухого вещества (СВ), %	89,2	91,1	92,5	92,4	93	92,4	91,25
Содержание общего белка, %	0,36	2,15	5,02	10,04	3,40	4,96	9,92
Содержание незаменимых аминокислот, %	0,15	1,07	1,93	3,35	0,9	1,84	3,18
Содержание заменимых аминокислот, %	0,35	1,51	3,44	5,94	1,53	3,24	4,72
Общее содержание аминокислот, %, в т.ч. ФАН, %	0,5 0,01	2,6 0,12	5,3 0,3	9,2 0,45	2,46 0,11	5,08 0,29	7,9 0,46

Содержание микроэлементов (цинк, железо, калий и др.), в мг/100 г	0,19	1,17	3,17	7,5	1,03	2,6	3,3
Набухаемость,							
в $см^3$/г через 1 час	18,6	16,2	8,0	2,6	13,0	4,2	0,6
24 часа	14,0	14,8	5,4	3,8	11,2	7,8	7,2
Растворимость, % через							
1 час	7,6	7,2	3,6	3,0	6,6	3,6	2,9
24 часа	8,6	8,02	3,5	2,7	10,6	3,5	2,6
Условная вязкость							
при 20°С	16,5	16,0	12,1	12,1	-	13,8	11,9
при 60°С	15,7	14,1	17,7	17,7	16,2	12,5	11,6

Впервые вновь созданный низкобелковый полуфабрикат «Детка» был обогащен сухими натуральными яйцепродуктами (сухой желток/меланж куриного яйца) и инулином. Химический состав, энергетическая ценность обогащенного низкобелкового полуфабриката «Детка» и рецептура приготовленного из него блюда представлены в таблицах 51-52.

Таблица 51

Химический состав и энергетическая ценность низкобелкового полуфабриката «Детка»

Наименование показателей	Наименование компонентов
Содержание протеина, %	1,1
Содержание жира, %	1,0
Содержание углеводов, %	90
Содержание мин. веществ, %	0,43
Влажность, %	10,5
Энергетическая ценность, ккал	344

Таблица 52

Рецептура и химический состав низкобелкового блюда (оладьи) полуфабриката «Детка»

Наименование продуктов	Вес, г		Химический состав, г			Энергоценность, ккал
	брутто	нетто	белки	жиры	углеводы	
смесь «Детка» г	50	50	0,35	0,5	44	178
соль, г	1	1	-	-	-	-
сахар, г	5	5	-	-	5	20
вода, мл	35	35	-	-	-	-
масло растительное, мл	5	5	-	5	-	45
Итого			0,35	5,5	49	243

Расчеты показали, что сухие яйцепродукты, добавленные в полуфабрикат в количестве 6-15%, значительно не увеличивают содержание белка и фенилаланина, в то же время являются носителями минорных эссенциальных веществ, что увеличивает пищевую ценность готового продукта или блюда. Инулин, введенный в состав продукта, оказывает положительное влияние на функциональное состояние желудочно-кишечного тракта и его микробиоту [11].

Низкобелковый полуфабрикат «Детка» не содержит сахара, соли, а также искусственных красителей, консервантов и вкусовых добавок.

Таким образом, результатом многолетнего сотрудничества и совместной научно-практической работы Научного центра здоровья детей с отечественными производителями детского питания ЗАО «Инфаприм» и ГНУ ВНИИ крахмалопродуктов РАСХН явилось создание серии новых продуктов повышенной биологической и повышенной ценности: специализированных смесей на основе аминокислот без фенилаланина, а также низкобелковых полуфабрикатов хлеба и безбелкового напитка с молочным вкусом, предназначенных для диетотерапии детей с фенилкетонурией различных возрастов и взрослых пациентов.

5.4. Клиническая эффективность новых отечественных специализированных продуктов на основе аминокислот без фенилаланина для больных ФКУ

Для оценки безопасности и клинической эффективности применения отечественных продуктов у больных фенилкетонурией различного возраста в соответствии с принципами надлежащей клинической практики, действующими в странах ЕС с 1991 г. (European Good Clinical Practice Guidelines, 1991), директивными указаниями Минздрава РФ и практикой проведения апробаций в ФГБНУ «Научный центр здоровья детей» были разработаны протоколы исследования, критерии включения/исключения больных.

Перед началом исследования проводилась беседа с родителями с подробным информированием о целях и задачах работы с последующим получением их письменного информированного согласия на участие в исследовании.

В исследовании принимали участие дети, соответствующие критериям включения, не имеющие критериев исключения и противопоказаний к назначению исследуемых продуктов.

Критерии включения

А. Для детей первого года жизни:

- доношенные дети обоего пола в возрасте с рождения до 12 месяцев, в том числе новорожденные, выявленные впервые;
- все дети должны быть с подтвержденным диагнозом «классическая фенилкетонурия» (уровень фенилаланина по неонатальному скринингу от 1200 мкмоль/л (20 мг%) и выше);
- удовлетворительный комплайнс семьи и ребенка;
- информированное согласие родителей.

В. Для детей старше 1 года:

- дети обоего пола в возрасте старше 1 года с подтвержденным диагнозом классическая фенилкетонурия (уровень фенилаланина по неонатальному скринингу от 1200 мкмоль/л (20 мг%) и выше);
- своевременное начало диетотерапии (не позднее 3-х месяцев);
- удовлетворительный комплайнс семьи и ребенка;
- - информированное согласие родителей.

Критерии исключения

- острые инфекционные и соматические заболевания во время проведения клинических испытаний;
- тяжелые сопутствующие хронические заболевания;
- отказ родителей от продолжения участия в исследовании и/или самостоятельный перевод ребенка на другие специализированные продукты без фенилаланина.

Критерии оценки эффективности исследуемых продуктов

А. Для детей первого года жизни:

1. Показатели физического развития детей (антропометрия), среднемесячная прибавка массы тела.

2. Клиническая оценка состояния здоровья детей:

- состояние кожных покровов и слизистых;

- наличие/отсутствие срыгиваний, рвоты;

- изменения характера стула (кратность, консистенция, перевариваемость, патологические включения, цвет).

3. Неврологический статус:

- эмоциональный тонус;

- наличие/отсутствие очаговой симптоматики;

- наличие/отсутствие патологических неврологических симптомов.

4. Субъективные признаки переносимости: активность сосания, наличие/отсутствие отказов от еды.

5. Клинико-лабораторные показатели:

- уровень фенилаланина в сыворотке крови (до назначения исследуемого продукта и через 1 месяц на фоне его применения).

6. Анализ пищевой ценности среднесуточного рациона.

В. Для детей старше 1 года

1. Субъективные признаки переносимости: эмоциональный тонус, аппетит, оценка органолептических свойств (вкус, запах, цвет, консистенция).

2. Показатели физического развития детей (антропометрия).

3. Клиническая оценка состояния здоровья детей:

- характер аппетита;

- состояние кожных покровов и слизистых;

- наличие/отсутствие дискомфорта со стороны желудочно-кишечного тракта;

- изменения характера стула (кратность, консистенция, перевариваемость, патологические включения, цвет).

4. Неврологический статус.

5. Клинико-лабораторные показатели:

- уровень фенилаланина в сыворотке крови (до назначения исследуемого продукта и через 1 месяц на фоне его применения).

6. Анализ пищевой ценности среднесуточного лечебного рациона.

7. Оценка родителями больных детей органолептических свойств продуктов.

Учитывая избирательность в еде и консервативность в выборе вкуса, во избежание негативных явлений ведение новых продуктов проводилось постепенно и последовательно с учетом индивидуальных особенностей пациента. С этой целью были разработаны схемы для замены специализированных продуктов, как с одинаковым, так и с различным белковым эквивалентом, которые использовались в исследовании.

Замена продуктов с одинаковым белковым эквивалентом осуществлялась путем простого количественного замещения одной специализированной смеси на другую в течение 5 дней, при отягощенном аллергоанамнезе – в течение 7-10 дней (рис. 36).

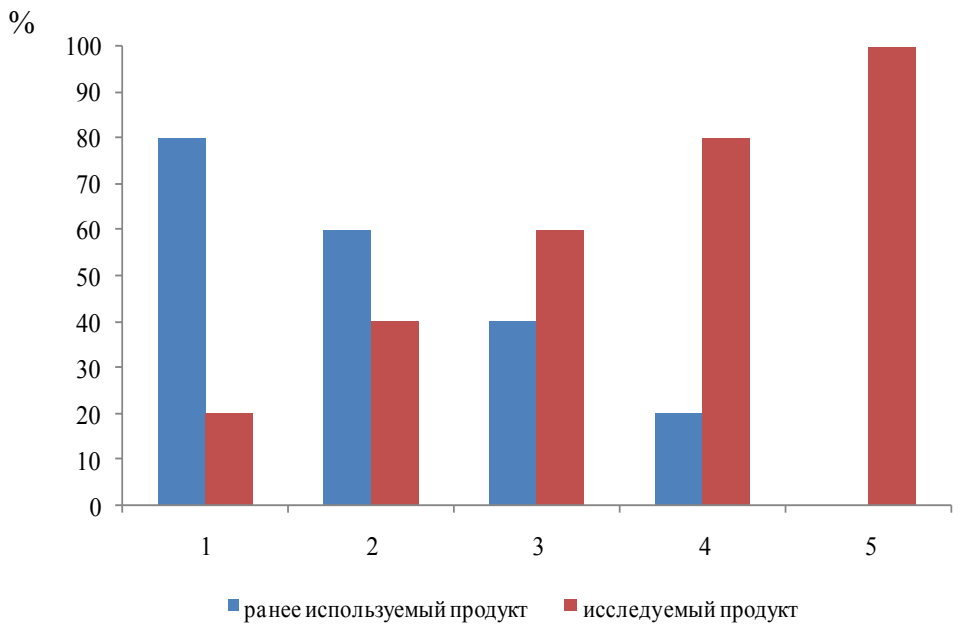


Рисунок 36. Порядок замены смесей с одинаковым белковым эквивалентом в течение 5 дней (в % выражается суточное количество сухого вещества аминокислотной смеси).

Замена специализированных продуктов с различным белковым эквивалентом проводилась в течение 7-10 дней (рис. 37).

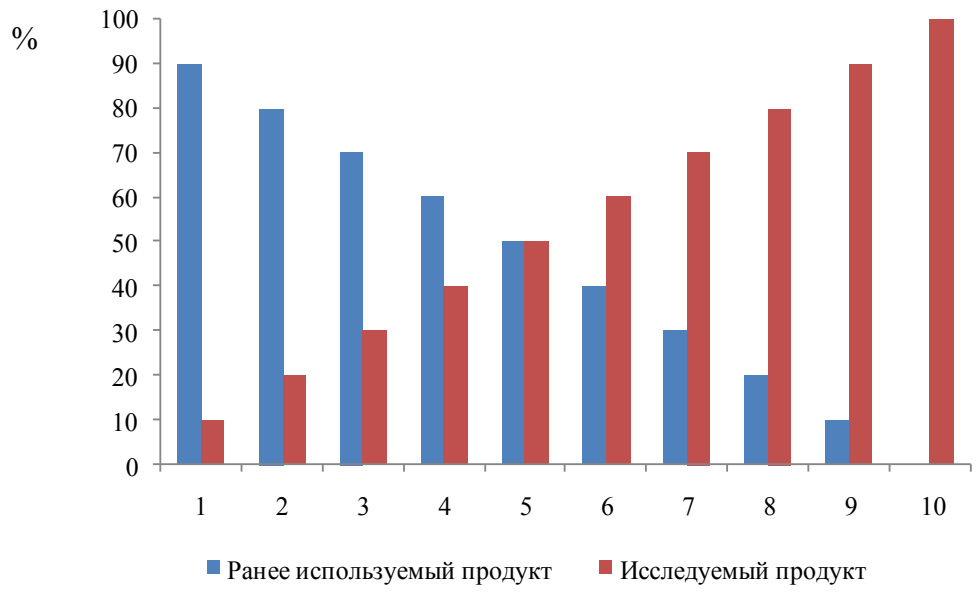


Рисунок 37. Порядок замены смесей с различным белковым эквивалентом в течение 10 дней (в % выражается суточное количество белка продукта).

Клиническое исследование представляло собой мультицентровое открытое продольное, несравнительное, проспективное медицинское наблюдение за больными фенилкетонурией на базе отделений Научного центра здоровья детей, Консультативно-диагностического центра НЦЗД, региональных Медико-генетических центров и консультаций г.г. Москвы, Московской области, Воронежа, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга.

Дизайн исследования по оценке клинической эффективности новых отечественных продуктов на основе аминокислот без фенилаланина серий «Нутриген премиум» и «Нутриген» представлен на рисунке 38.



Рисунок 38. Дизайн исследования по оценке переносимости и клинической эффективности новых специализированных продуктов отечественного производства на основе аминокислот без фенилаланина, предназначенных для больных фенилкетонурией.

Клиническая эффективность специализированного продукта «Нутриген 14 -phe» на основе аминокислот без фенилаланина

Под наблюдением находилось 23 ребенка с фенилкетонурией (11 мальчиков и 12 девочек) в возрасте от 14 дней до 10 месяцев, средний возраст составил 4,0±3,1 мес (табл. 53).

Таблица 53

Распределение детей с фенилкетонурией по полу и возрасту

Возраст	Больные ФКУ								Всего	
	мальчики		девочки		впервые выявленные		ранее леченные			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2-4 нед.	3	13	3	13	6	26	-		6	26
1-3 мес.	2	9	4	17	3	13	3	13	6	26
4-6 мес.	3	13	3	13	-	-	6	26	6	26
7-10 мес.	3	13	2	9	-	-	5	22	5	22
Всего	11	48	12	52	9	39	14	61	23	100

Всем пациентам диагноз ФКУ был поставлен с помощью неонатального скрининга, специализированная диета была начата в возрасте от 14 дней до 32 дней жизни. 9 (39%) детей до назначения смеси «Нутриген 14 -phe» еще не получали специализированных продуктов без фенилаланина и вскармливались грудным молоком (5 детей - 55%) или адаптированными молочными смесями (4 ребенка – 45%), 14 (61%) детей до назначения «Нутриген 14 -phe» получали диетотерапиию с использованием лечебных смесей других производителей.

Специализированный продукт на основе смеси аминокислот без фенилаланина вводили в рацион в соответствии с разработанными нами схемами (рис.36-37). Продукт без фенилаланина добавляли в каждый прием пищи к сцеженному грудному молоку или адаптированной молочной смеси, во втором полугодии жизни смесь также назначали в каждый прием пищи, в том числе с продуктами прикорма (низкобелковой кашей или овощами).

Необходимое количество продукта впервые выявленным больным ФКУ рассчитывали исходя из допустимого содержания фенилаланина в рационе, возраста и массы тела ребенка, у детей, ранее получавших диетотерапию, также ориентировались на толерантность пациента к пищевому ФА.

Суточная доза «Нутриген 14 -phe» колебалась от 52 г в рационах детей первого месяца жизни до 98 г у пациентов второго полугодия жизни. Среднесуточное количество продукта составляло 72,7±13,4 г. Наблюдение за детьми проводили в течение 1 месяца.

Переносимость продукта на протяжении всего периода использования была удовлетворительной. Изменения аппетита и активности сосания у детей не отмечалась. У одного ребенка прекратились ранее наблюдавшиеся срыгивания.

Средний уровень фенилаланина в крови до назначения смеси «Нутриген 14 -phe» у впервые выявленных больных детей составлял 1296±109,8 мкмоль/л (21,6±1,83 мг/дл), у детей уже находившихся на диетотерапии – 282±48 мкмоль/л (4,7±0,8 мг/дл). На фоне использования данного продукта уровень ФА составил соответственно 279,6±72 мкмоль/л (4,66±1,2 мг/дл) и 306±36 мкмоль/л (5,1±0,6 мг/дл). Средний уровень ФА в общей группе (23 ребенка) имел значение 294±60 мкмоль/л (5,1±1,0 мг/дл) с колебаниями от 108 до 354 мкмоль/л (1,8 - 5,9 мг/дл), что соответствовало допустимым для данного возраста величинам. Статистическая значимость результатов представлена в таблице 54 и на рисунке 39.

Таблица 54

Уровень фенилаланина в сыворотке крови на фоне использования продукта «Нутриген 14 -phe»

Пациенты	Уровень фенилаланина в крови (Min-max; M±σ)				p* (критерий Мана Уитни)
	в начале исследования (n=23)		на фоне использования «Нутриген 14 -phe» (n=23)		
	мкмоль/л	мг/дл	мкмоль/л	мг/дл	
Дети вновь выявленные (n=9)	1188-1470 1296±109,8	19,8-24,5 21,6±1,83	120-354 279,5±72	2,0-5,9 4,66±1,2	**0,001***
Дети ранее получавшие диетотерапию (n=14)	228-378 282±48	3,8-6,3 4,7±0,8	222-330 306±36	3,7-5,5 5,1±0,6	0,100
Все дети (n=23)	228-1470 678±510	3,8-24,5 11,3±8,5	108-354 294±60	1,8-5,9 4,9±1,0	**0,025***
Допустимый диапазон ФА	2-6				

*- различия статистически значимы при p<0,05.

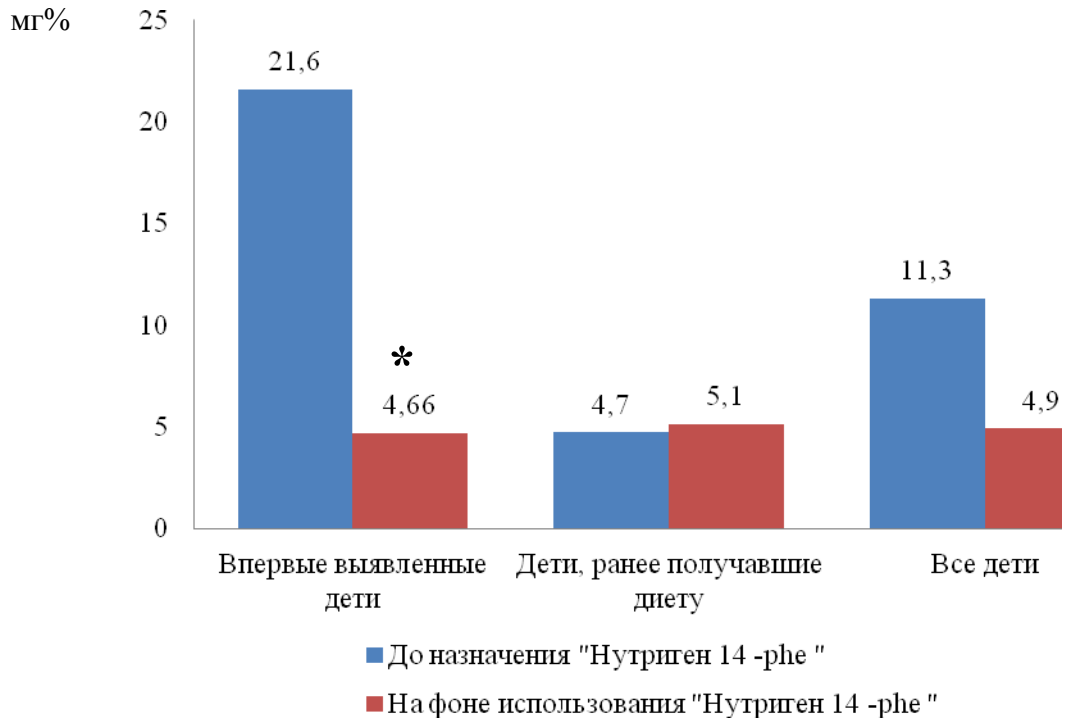


Рисунок 39. Динамика уровня фенилаланина в сухом пятне крови (мг%) у детей с фенилкетонурией первого года жизни на фоне использования продукта «Нутриген 14 -phe»

Физическое развитие до назначения нового продукта у 19 (82,6%) детей соответствовало средним возрастным величинам: Z-score массы тела и роста относительно возраста и находились в пределах ±2 SD, Z-score ИМТ/возраст – в интервале –2 +1 SD. У 3 (13%) детей Z-score рост/возраст был выше +2SD, Z-score ИМТ/возраст находился в пределах средневозрастной нормы, 1 ребенок имел признаки недостаточности питания (Z-score ИМТ/возраст –2,2).

На фоне использования «Нутриген 14 -phe» среднемесячная прибавка массы тела составляла у детей первого полугодия – 720±23,5 г, у детей второго полугодия – 485±34,2 г. Z-score ИМТ/возраст был в пределах средневозрастных величин у 22 (95,6%) детей, при этом у 3 детей сохранялись высокие показатели роста (Z-score рост/возраст на границе +2SD), отмечалась положительная динамика у ребенка с низкими исходными показателями массы тела: Z-score ИМТ/возраст повысился до нижней границы нормы -2SD (табл. 55).

Таблица 55

Динамика показателей Z-scores физического развития больных фенилкетонурией на фоне использования продукта «Нутриген 14 -phe»*

Показатели		Z-scores				
		ниже-2 SD**	от -2 до -1 SD**	от -1 до +1 SD**	от + 1 до +2 SD**	выше +2 SD**
До назначения «Нутриген 14 -phe» (n=23)						
Масса тела/возраст	n	1	19	-	3	-
	%	4	83	-	13	-
Рост/возраст	n	-	19	1	-	3
	%	-	83	4,4	-	13
ИМТ/возраст	n	1	19	-	3	-
	%	4	83	-	13	-
На фоне использования «Нутриген 14 -phe» (n=23)						
Масса тела/возраст	n	-	20	-	3	-
	%	-	87	-	13	
	p	1,000	**0,000****	-	1,000	-
Рост/возраст	n	-	19	1	-	3
	%	-	83	4	-	13
	p	-	1,000	1,000	-	-
ИМТ/возраст	n	-	20	3	-	-
	%	-	87	13	-	
	p	**0,000****	**0,000****	**0,000****	**0,000****	-

*- выделенные колонки обозначают средневозрастные показатели Z-score.
** - уровень значимости критерия Макнемара χ^2 p<0,05 (p=0,000).

В соматическом статусе до назначения нового продукта у 4 (17%) детей имели место легкие проявления атопического дерматита в виде гиперемии и шелушения щек, единичных элементов сыпи на коже лица и плечевого пояса. Со стороны внутренних органов патологии выявлено не было. Диспепсических явлений не наблюдалось. Частота стула составляла 2-4 раза в день. Стул имел кашицеобразную консистенцию, обычную окраску, не содержал патологических примесей.

На фоне использования продукта «Нутриген 14 -phe» отрицательной динамики в соматическом статусе не наблюдалось. Вместе с тем ранее отмечавшиеся явления атопического дерматита купировались у 2 детей после назначения гипоаллергенной диеты кормящим матерям (критерий Макнемара χ^2, p=0,004). Характер и частота стула оставались стабильными.

Очаговая неврологическая симптоматика у всех наблюдаемых детей отсутствовала. Оценка неврологического статуса проводилась по шкале Журбы

Л.Т. и Мастюковой Е.М. [17] до назначения и на фоне диетотерапии с использованием нового отечественного продукта. Сравнительные данные и уровень значимости (р) критерия Макнемара χ^2 приведены в таблице 56.

Таблица 56

Оценка психомоторного развития у детей с фенилкетонурией первого года жизни на фоне мспользования продукта «Нутриген 14 -phe»

Показатель	Баллы*	Число детей				p**
		до назначения «Нутриген 14 -phe» (n=23)		на фоне использования «Нутриген 14 -phe» (n=23)		
		n	%	n	%	
Коммуникабельность	**2**	7	30	6	26	0,066
	3	16	70	17	74	0,066
Голосовые реакции	**2**	7	30	5	22	**0,045****
	3	16	70	18	78	**0,045****
Безусловные рефлексы	**2**	2	9	2	9	-
	3	21	91	21	91	-
Мышечный тонус	**2**	8	35	8	35	-
	3	15	65	15	65	-
Цепные симметричные рефлексы	**2**	2	9	1	4	**0,002****
	3	21	91	22	96	**0,002****
Сенсорно-моторное поведение	**2**	1	4	0	0	**0,000****
	3	22	96	23	100	**0,000****
АШТР	**2**	1	4	1	4	**-**
	3	22	96	22	96	**-**
Стигмы дизэмбриогенеза	**2**	8	35	8	35	-
	3	15	65	15	65	-
Изменения со стороны черепных нервов	**2**	1	4	1	4	-
	3	22	96	22	96	-
Патологические движения	**2**	5	22	3	13,0	**0,012****
	3	18	78	20	87	**0,012****

*-легкие изменения -2 балла; возрастная норма - 3 балла.

**- различия статистически значимы при $p<0,05$.

В начале исследования возрастная норма (27-30 баллов) отмечалась у 19 (83%) детей, 4 (17%) ребенка были в группе риска по развитию неврологической симптоматики (23-26 баллов), у них отмечалось снижение баллов по показателям: «голосовые реакции» (p=0,045), «цепные симметричные рефлексы» (p=0,002), «сенсорно-моторное поведение» (p=0,000), «патологические движения» (p=0,012). Через 1 месяц наблюдения на фоне использования нового продукта по указанным

параметрам отмечалась значимая положительная динамика: возросло число детей с более высокими баллами по данным показателям (рис. 40).

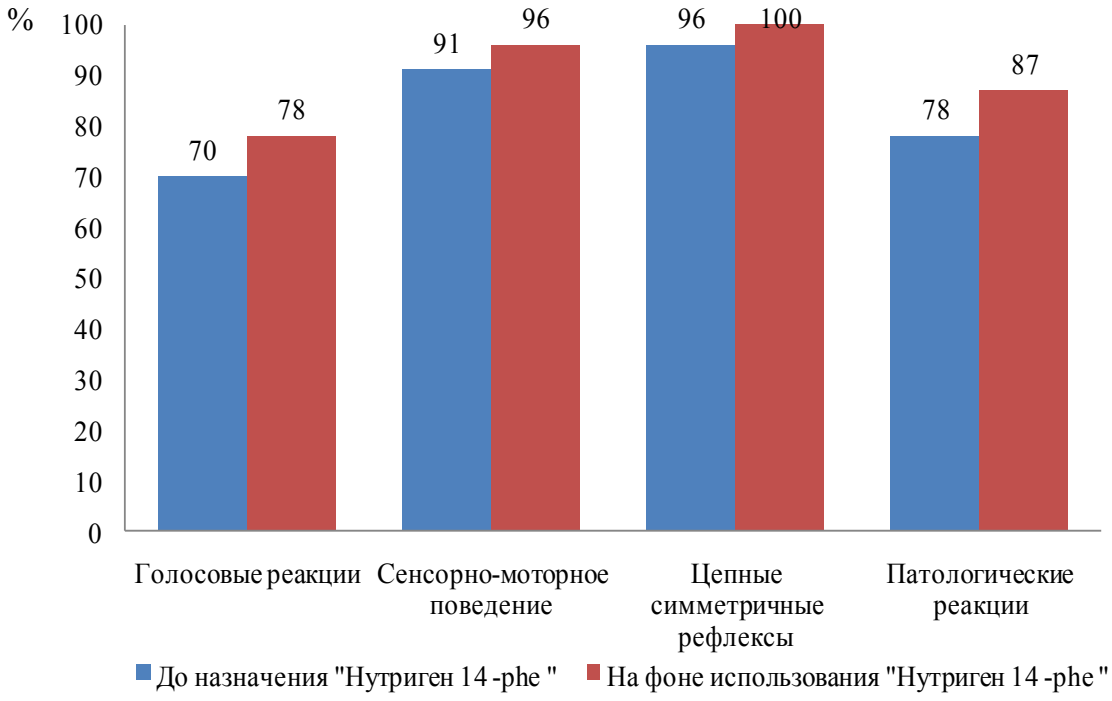


Рисунок 40. Число детей (%) с высшим баллом «3» по показателям психомоторного развития до назначения и на фоне использования продукта «Нутриген 14 -phe»

В таблице 57 приведены данные о фактическом среднесуточном потреблении натурального белка, фенилаланина, макронутриентов и энергии при использовании продукта «Нутриген 14 -phe», грудного молока или адаптированной молочной смеси, а также продуктов прикорма у детей первого и второго полугодий жизни.

Таблица 57

Пищевая и энергетическая ценность среднесуточных рационов больных фенилкетонурией первого года жизни при использовании продукта «Нутриген 14 -phe»

Возраст	Натуральный белок г/сут	ФА пищи мг/сут	Пищевые вещества г/кг/сутки			Энергоценность (ккал/кг)
			белки	жиры	углеводы	
0-6 мес	4,6±0,98 3,7-6,3	228±49 185-315	2,95±0,2 2,5-3,0	5,7±0,32 5,2-6,0	13,8±0,1 11,9-14,3	119±2,1 111-120
6-12 мес			2,2±0,21	5,5±0,2	12,0±0,12	109,4±1,8
Норма потребления для детей первого года жизни			2,2-2,9	5,5-6,5	13,0	110-115

Оценка фактического питания больных показала, что введение продукта «Нутриген 14 -phe» в состав специализированной диеты с ограничением фенилаланина полностью удовлетворяет физиологическим потребностям детей в основных пищевых веществах и энергии.

Таким образом, использование продукта «Нутриген 14 -phe» в составе лечебного рациона детей с фенилкетонурией первого года жизни показало хорошую переносимость, адекватную обеспеченность больных основными пищевыми веществами и энергией, положительную динамику клинических параметров и биохимических маркеров, в первую очередь фенилаланина. Динамика со стороны показателей психоневрологического статуса свидетельствует о нормально протекающих поступательных процессах роста и развития детей, что возможно при правильно организованном вскармливании, положительной восприимчивости и переносимости исследуемого продукта.

Клиническая эффективность специализированных продуктов на основе аминокислот без фенилаланина «Нутриген 20 -phe» и «Нутриген 40 -phe»

Под наблюдением находилось 38 детей (16 мальчиков и 22 девочки) в возрасте от 1,5 до 7 лет (средний возраст 4,5±2,3 года). Всем пациентам диагноз ФКУ был поставлен при неонатальном скрининге.

Специализированная диета была начата своевременно - в возрасте от 14 дней до 1 месяца. К моменту исследования все дети уже получали специализированные продукты без фенилаланина различных производителей. Приверженность лечению в семьях пациентов была удовлетворительная.

Наблюдаемые дети не имели грубых неврологических проявлений заболевания. Распределение детей по полу и возрасту представлено в таблице 58.

Таблица 58

Распределение детей с фенилкетонурией, получавших продукты «Нутриген 20 -phe» и «Нутриген 40 -phe», по полу и возрасту

Возраст	Больные ФКУ				Всего	
	мальчики		девочки			
	n	%	n	%	n	%
1,5-3 года	8	21	6	16	14	36,8
3-7 лет	8	21	16	42	24	63,2
Всего	16	42	22	58	38	100

Отечественные специализированные продукты вводили в рацион по вышеописанной схемой (рис.36-37). Суточное количество продукта рассчитывали в соответствии с допустимым содержанием фенилаланина в рационе в зависимости от возраста и массы тела ребенка, а также от индивидуальной толерантности пациента к пищевому фенилаланину.

Учитывая, что оба продукта разрешены к применению у детей старше 1 года, их назначали последовательно: сначала в течение 1 месяца использовали продукт «Нутриген 20 -phe» , оценивали переносимость, уровень ФА крови, физическое состояние и соматический статус, далее переводили ребенка на продукт «Нутриген 40 -phe» с повторным исследованием фенилаланина и других показателей в сыворотке крови через 1 месяц. Неврологический статус оценивали через 2 месяца.

Кратность приема указанных продуктов составляла не менее 4 раз в сутки у детей от 1 до 3 лет и не менее 3 раз в сутки у пациентов старше 3 лет. Перед каждым приемом пищи необходимое количество сухого продукта смешивали с водой или фруктово-ягодным соком до получения пастообразной или жидкой смеси в зависимости от вкуса пациента.

Суточное количество смеси «Нутриген 20 -phe» в лечебном рационе составляло от 87 г до 127 г (в среднем 96,98±9,8 г), смеси «Нутриген 40 -phe» - от 45 г до 67 г (в среднем 56,1±6,2 г).

Проведенная перед назначением продуктов дегустация показала их хорошую растворимость в воде при температуре 40-45^{0}С, с образованием однородной смеси молочно-белого цвета. Восстановленные продукты имели удовлетворительные запах и вкус, смесь «Нутриген 20 -phe» имела специфическое послевкусие, присущее смесям аминокислот без фенилаланина. Обобщенная дегустационная оценка составила 3,5 балла. Смесь «Нутриген 40 -phe», имеющая вкус, близкий к молочному, получила оценку 4,7 баллов по 5 бальной системе.

Дети хорошо воспринимали новые продукты, особенно смесь «Нутриген 40 -phe», которая не обладала характерным для большинства смесей аминокислот специфическим горьковатым послевкусием.

Уровень фенилаланина в сыворотке крови до назначения смеси «Нутриген 20 премиум -phe» составлял в среднем 264±59,4 мкмоль/л (4,4±0,99 мг/дл) при колебаниях от 204 до 360 мкмоль/л (3,4 - 6,0 мг/дл), через месяц содержание фенилаланина в сыворотке составило 276±53,4 мкмоль/л (4,6±0,89 мг/дл) колебания от 174 до 348 мкмоль/л (2,9 - 5,8 мг/дл), что не имело статистической значимости (p=0,800). После назначения смеси «Нутриген 40 -phe», изменения содержания фенилаланина в сыворотке крови были не значимы (p=0,350) и сохранялось в пределах допустимых для больных ФКУ значений. Средний уровень ФА составлял 294±47,4 мкмоль/л (4,9±0,79 мг/дл), колебания от 228 до 366 мкмоль/л (3,8 - 6,1 мг/дл), данные представлены в таблице 59.

Таблица 59

Динамика уровня фенилаланина в крови пациентов с фенилкетонурией на фоне использования продуктов «Нутриген 20 -phe», «Нутриген 40 -phe»

Уровень фенилаланина в крови						
Показатели	до назначения новых продуктов (n=19)		на фоне «Нутриген 20 -phe» (n=19)		на фоне «Нутриген 40 -phe» (n=19)	
	мкмоль/л	мг/дл	мкмоль/л	мг/дл	мкмоль/л	мг/дл
Min - Max	204 - 360	3,4 - 6,0	174-348	2,9 - 5,8	228 - 366	3,8 - 6,1
M±σ	264±59,4	4,4±0,99	276±53,4	4,6±0,89	294±47,4	4,9±0,79
p	-		0,800		0,350	
Допустимый диапазон ФА в крови	120-360 мкмоль/л (2-6 мг/дл)					

До назначения новых продуктов Z-score массы тела, роста, ИМТ по отношению к возрасту находились в пределах средневозрастных значений у 14 (74%) детей. У 5 (26%) пациентов отмечались сниженный аппетит, неохотный прием смесей аминокислот, нарушения режима питания, на фоне которых имел место дефицит массы тела относительно соответствующего возрасту роста (Z-score ИМТ ниже 2 SD).

Через 2 месяца последовательного приема «Нутриген 20 -phe» и «Нутриген 40 -phe» у всех 5 детей (26,3%), ранее имевших низкие показатели физического развития, отмечалась нормализация аппетита (p=0,001), Z score ИМТ к возрасту достиг интервала -2 SD +1SD и стал соответствовать средним величинам (p=0,001) – таблица 60.

Таблица 60

Сравнительная оценка показателей Z-scores физического развития больных ФКУ при использовании специализированных продуктов «Нутриген 20 -phe» и «Нутриген 40 -phe»

Z-scores		ниже-2 SD	от -2 до -1 SD	от -1 до +1 SD	от + 1 до +2 SD	выше +2 SD
До назначения новых продуктов (n=19)						
Масса тела/возраст	n	4	3	10	2	-
	%	21	16	53	11	-
Рост/возраст	n	-	3	12	2	2
	%	-	16	62	11	11
ИМТ/возраст	n	5	3	11	-	-
	%	26	16	58	-	-
На фоне использования «Нутриген 20 -phe» (n=19)						
Масса тела/возраст	n	3	4	10	2	-
	%	16	21	53	11	-
	p	**0,001**[1]	**0,001**[1]			
Рост/возраст	n	-	3	12	2	2
	%	-	16	62	11	11
	p	1,000	1,000			-
ИМТ/возраст	n	4	4	11	-	-
	%	21	21	58	-	-
	p	**0,001**[1]	**0,001**[1]		-	-
На фоне использования «Нутриген 40 -phe» (n=19)						
Масса тела/возраст	n	1	5	11	2	-
	%	5	26	58	11	-
	p	**0,001**[2]	**0,001**[2]			
Рост/возраст	n	-	3	12	2	2
	%	-	16	62	11	11
	p	-	-			-
ИМТ/возраст	n	1	5	11	2	-
	%	5	26	58	1	-
	p	**0,001**[2]	**0,001**[2]			-

*- выделенные колонки обозначают средневозрастные показатели Z-score.

[1] - уровень значимости показателей до и на фоне использования продукта «Нутриген 20»,

[2] - уровень значимости показателей на фоне использования продукта «Нутриген 40» (критерий Макнемара X^2 значим при $p<0,05$

Соматический статус всех пациентов за время наблюдения оставался стабильным: аллергических реакций, диспепсических явлений, дискомфорта ЖКТ

не отмечалось, патологических изменений со стороны внутренних органов не наблюдалось, консистенция и частота стула не изменялись.

Оценка психоневрологического статуса у детей старше года проводилась по модифицированной шкале Журбы Л.Т. и Мастюковой Е.М. [45]. Грубые нарушения *неврологического статуса* отсутствовали у всех детей. На фоне применения новых отечественных продуктов повысился эмоциональный тонус у 8 (21%) детей, что было связано с оптимизацией режима и улучшением аппетита детей, также отмечалась нормализация мышечного тонуса у 6 (16%) детей (табл.61, рис.41).

Таблица 61

Сравнительная количественная оценка показателей психоневрологического статуса у детей с фенилкетонурией, получавших продукты «Нутриген 20 -phe» и «Нутриген 40 -phe»

Показатель	Баллы*	Число детей (n=19)				P** (критерий Макнемара)
		до назначения новых продуктов		через 2 месяца на фоне использования новых продуктов		
		n	%	n	%	
Эмоциональный статус	**2**	5	26	1	5	**0,000****
	3	14	74	18	95	**0,000****
Психо-речевое развитие	**2**	3	16	3	16	-
	3	16	84	16	84	-
Сухожильные, брюшные и патологические рефлексы	**2**	1	5	1	5	-
	3	18	95	18	95	-
Мышечный тонус и сила мышц	**2**	5	26	2	10	**0,000****
	3	14	74	17	90	**0,000****
Моторное развитие	**2**	1	5	1	5	-
	3	18	95	18	95	-
Цефалгический синдром	**3**	19	100	19	100	-
Аутистикоподобная симптоматика	**3**	19	100	19	100	-
Вегетативная дисфункция	**2**	3	16	3	16	-
	3	16	84	16	84	-
Изменение со стороны черепных нервов	**3**	19	100	19	100	-
Изменения на ЭЭГ	**3**	19	100	19	100	-

*-легкие изменения -2 балла; возрастная норма - 3 балла.

** - уровень значимости показателей до и на фоне использования продуктов «Нутриген 20» и «Нутриген 40».

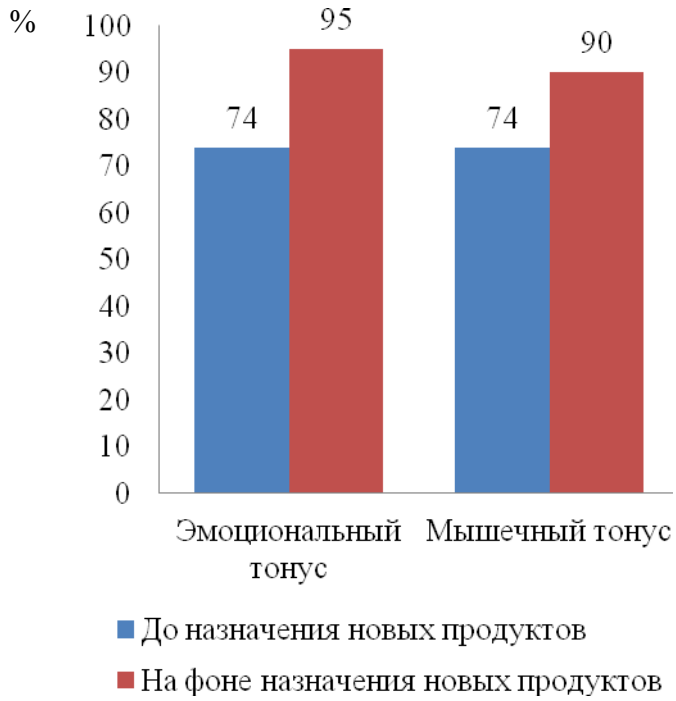


Рисунок 41. Показатели «эмоциональный тонус» и «мышечный тонус» на фоне диетотерапии с использованием продуктов «Нутриген 20 -phe», «Нутриген 40 -phe».

Оценка химического состава среднесуточных рационов на фоне использования продуктов «Нутриген 20 -phe», «Нутриген 40 -phe» показала их соответствие рекомендуемым нормам потребления пищевых веществ (табл.62).

Таблица 62

Пищевая и энергетическая ценность среднесуточных рационов больных фенилкетонурией при использовании продуктов «Нутриген 20 -phe», «Нутриген 40 -phe»

Название продукта	Нат.белок г/сут	ФА пищи мг/сут	Пищевые вещества (г/кг/сутки)			Энерго-ценность (ккал/кг)
			белки	жиры	углеводы	
«Нутриген 20 -phe» и низкобелковый рацион	6,02±0,67 5-7,3	301±33 250-365	27,3±0,91	38,2±0,83	179,4±20,8	1172±85,3
Норма потребления в возрасте 2-3 лет*			28-36	40-45	174-203	1200-1400
«Нутриген 40 -phe» и низкобелковый рацион	6,2±1,0 4,6-7,8	307±49 230-390	41,6±0,89	45,2±0,84	253,8±27,0	1621±110
Норма потребления в возрасте 3-7 лет*			46-54	60	261	1800

*[МР]

Таким образом, применение продуктов «Нутриген 20 -phe», «Нутриген 40 -phe» в составе гипофенилаланиновой диеты показало их удовлетворительные

органолептические свойства и хорошую переносимость. Главный критерий адекватности проводимой диетотерапии – уровень фенилаланина в крови - сохранялся стабильным и соответствовал допустимым величинам. Оптимизация вкуса продукта за счет жирового компонента в указанных смесях способствовало улучшению аппетита детей, что положительно 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.

Клиническая эффективность специализированного продукта «Нутриген 70 -phe» на основе аминокислот без фенилаланина

Под наблюдением находилось 15 пациентов в возрасте от 7 до 15 лет (средний возраст 10,5±2,4 лет), больных ФКУ. В таблице 63 представлена характеристика наблюдавшихся детей в зависимости от пола и возраста.

Таблица 63

Распределение детей с фенилкетонурией, получавших продукт «Нутриген 70 -phe», по полу и возрасту

Возраст	Больные ФКУ				Всего	
	мальчики/юноши		девочки/девушки			
	n	%	n	%	n	%
7-12 лет	5	34	6	40	11	74
12-15 лет	2	13	2	13	4	26
Всего	7	47	8	53	15	100

Заболевание у всех пациентов было выявлено по неонатальному скринингу, диетотерапия была начата в возрасте не позднее 2,5 месяцев. До назначения аминокислотной смеси «Нутриген 70 -phe» больные получали различные специализированные продукты. Назначение продукта «Нутриген 70 -phe» проводили по разработанной нами схеме в зависимости от возраста и массы тела пациента. Суточное количество продукта назначали, исходя из допустимого содержания фенилаланина в рационе и толерантности больного к пищевому ФА, что составляло от 57 до 85 г в сутки в зависимости от возраста пациента (среднее количество 64,3±14,1 г).

Смесь разводили водой или фруктово-ягодным соком до наиболее предпочтительной пациенту консистенции. Кратность приема нового продукта составляла не менее 3 раз в сутки.

Уровень фенилаланина до назначения «Нутриген 70 -phe» в среднем составлял 402±174 мкмоль/л (6,7±2,9 мг/дл) с колебаниями от 192 до 792 мкмоль/л (3,2 – 13,2 мг/дл), при этом у 11 (73,3%) детей не выходил за пределы допустимых для возраста значений, а у 4 детей (26,7%) превышал их.

На фоне применения «Нутриген 70 -phe» среднее содержание ФА составило 301±48 мкмоль/л (5,02±1,6 мг/дл) при колебаниях от 174 до 546 мкмоль/л (2,9 - 9,1 мг/дл). Таким образом, учитывая различие рекомендуемых значений ФА в зависимости от возраста пациентов, у всех детей и подростков был достигнут целевой уровень ФА крови. При этом значимое снижение ФА в крови на фоне использования продукта «Нутриген 70 -phe» отмечались у больных ФКУ в возрасте до 12 лет (табл. 64).

Таблица 64

Уровень фенилаланина в сыворотке крови до и на фоне использования продукта «Нутриген 70 -phe»

Возраст и число детей (n)	Уровень фенилаланина в крови (Min-max; M±σ)				p*
	в начале исследования		на фоне продукта «Нутриген 70 -phe»		
	мкмоль/л	мг/дл	мкмоль/л	мг/дл	
7-12 лет (n=11)	324±90 192-510	5,4±1,5 3,2-8,5	258±58,8 174-366	4,3±0,98 2,9-6,1	**0,040***
Допустимый диапазон	120-360 мкмоль/л (2-6 мг/дл)				
12-15 лет (n=4)	612±168 390-792	10,2±2,8 6,5-13,2	414±90 360-546	6,9±1,5 6,0-9,1	0,080
Допустимый диапазон	120-600 мкмоль/л (2-10 мг/дл)				
Всего детей 7-15 лет (n=15)	402±174 192-792	6,7 ±2,9 3,2-13,2	301±48 174-546	5,02±1,6 2,9-9,1	0,060

*- различия значимы при p<0,05. (критерий Мана Уитни)

До назначения продукта аппетит был сохранен у большинства – 13 (87%) пациентов, у 2 (13%) больных был снижен. Показатели физического развития были в пределах средневозрастных значений у 11 (73%) пациентов. Избыточная масса тела отмечалась у 3 (20%) детей, при этом у 2 детей (13%) Z score ИМТ был

в интервале от +1SD до +2SD, что соответствовало избыточной массе тела, 1 (6,7%) пациент имел значение Z score ИМТ +2,1SD, у 1 (7%) ребенка Z score ИМТ был -2,2 SD, что свидетельствовало о белково-энергетической недостаточности I степени.

Через 1 месяц на фоне коррекции лечебного рациона и использования «Нутриген 70 -phe» снижение аппетита сохранялось только у 1 пациента. У 12 (80%) детей Z score ИМТ/возраст был в средневозрастных пределах, у 2 (13%) больных сохранялась избыточная масса тела, у 1 ребенка (7%) с легкой недостаточностью питания Z score ИМТ/возраст соответствовал -1,9 SD.

За время наблюдения общее состояние больных с ФКУ оставалось удовлетворительным. Показатели психоневрологического статуса также оставались стабильными, выявленные изменения признаков «эмоциональный статус» и «аутистикоподобная симптоматика» были значимы (p=0,039), что объяснялось интересом к новому продукту детей и родителей, хорошей его переносимостью и как следствие повышением комплаентности (табл. 65).

Таблица 65

Сравнительная количественная оценка показателей психоневрологического статуса у пациентов с фенилкетонурией до и на фоне использования продукта «Нутриген 70 -phe»

Показатель	Баллы*	Число детей с изменениями психоневрологического статуса				p*
		до назначения «Нутриген 70 -phe» (n=15)		на фоне использования «Нутриген 70 -phe» (n=15		
		n	%	n	%	
Эмоциональный статус	**2**	3	20	2	13	**0,039***
	3	12	80	13	87	**0,039***
Психо-речевое развитие	**2**	3	20	3	20	-
	3	12	80	12	80	-
Сухожильные, брюшные и патологические рефлексы	**2**	1	7	1	7	-
	3	14	93	14	93	-
Мышечный тонус и сила мышц	**2**	1	7	1	7	-
	3	14	93	14	93	-
Моторное развитие	**2**	2	13	2	13	-
	3	13	87	13	87	-
Аутистикоподобная	**2**	3	20	2	13	**0,039***

симптоматика	**3**	12	80	13	87	**0,039***
Вегетативная дисфункция	**2**	1	7	1	7	-
	3	14	93	14	93	-
Изменение со стороны черепных нервов	**3**	15	100,0	15	100	-
Изменения на ЭЭГ	**3**	15	100,0	15	100,0	-

*-легкие изменения -2 балла; возрастная норма - 3 балла.

**- различия статистически значимы при $p<0,05$ (критерий Макнемара χ^2).

Пищевая и энергетическая ценность среднесуточных рационов при назначении продукта «Нутриген 70 -phe» приведена в таблице 66.

Таблица 66

Пищевая и энергетическая ценность среднесуточных рационов больных фенилкетонурией при использовании продукта «Нутриген 70 -phe»

Название продукта	Натуральный белок г/сут	ФА пищи мг/сут	Пищевые вещества (г/кг/сутки)			Энергоценность (ккал/кг)
			белки	жиры	углеводы	
«Нутриген 70 -phe» + низкобелковый рацион	4,6±0,98 3,7-6,3	228±49 185-315	65,8±7,8	40,8±4,8	261,4±61,9	1600±63,2
Норма потребления в 7-14 лет*	-		63-75	70-83	305-345	2100

*[32]

Как видно из таблицы общий белок гипофенилаланиновой диеты составлял в среднем 65,8±7,8 г в сутки, при этом количество белка натуральных продуктов колебался от 7,0 до 9,2 г в сутки (в среднем 7,8±1,5 г/сутки), что соответствовало пищевому фенилаланину 390±75 мг/сутки (колебания от 350 до 460 мг/сутки). Коррекция энергетической ценности рациона проводилась за счет использования специализированных низкобелковых продуктов, а также натуральных растительных масел и сладостей.

Таким образом, на фоне использования продукта «Нутриген 70 -phe» были отмечена удовлетворительная переносимость, положительная динамика показателей физического развития и уровня фенилаланина крови, что свидетельствует о его хорошей клинической эффективности.

Клиническая эффективность специализированного продукта «Нутриген 75» на основе аминокислот без фенилаланина

В исследование было включено 10 пациентов в возрасте от 7 лет 5 месяцев до 15 лет (средний возраст 12,1±2,7) из них 6 (60%) мальчиков и 4 (40%) девочки (табл. 67).

Таблица 67

Распределение пациентов с фенилкетонурией, получавших продукт «Нутриген 75», по полу и возрасту

Возраст	Больные ФКУ		Всего	
	мальчики	девочки	n	%
7-11 лет	2	1	3	30
12-14 лет	4	3	7	70
Всего	6	4	10	100

Диагноз ФКУ был поставлен всем детям при неонатальном скрининге, специализированная диета была начата в возрасте от 14 дней до 2,5 месяцев жизни. До назначения исследуемого продукта все дети получали специализированные продукты без фенилаланина, кратность приема составляла 1-2 раза в сутки.

Продукт «Нутриген 75» вводили по разработанной нами схеме в зависимости от возраста и массы тела ребенка. Суточное количество продукта рассчитывали, исходя из допустимого содержания фенилаланина в рационе.

Уровень фенилаланина в сыворотке крови до назначения продукта «Нутриген 75» колебался от 246 до 912 мкмоль/л (4,1-15,2 мг/дл) и в среднем составлял 600±192 мкмоль/л (10±3,2 мг/дл). Превышение границы допустимых значений отмечалось у 4 (40%) детей в возрасте старше 12 лет. На фоне использования продукта уровень фенилаланина в крови в среднем составил 306±102 мкмоль/л (5,1±1,7 мг/дл), колебания - от 132 до 432 мкмоль/л (2,2 до 7,2 мг/дл) (табл. 68).

Таблица 68

Динамика показателей фенилаланина в сыворотке крови на фоне использования продукта «Нутриген 75»

Возраст и число детей (n)	Уровень фенилаланина в крови (Min-max; M±σ)				p*
	в начале исследования		на фоне продукта «Нутриген 75»		
	мкмоль/л	мг%	мкмоль/л	мг%	
7-12 лет (n=3)	396±96 294-468	6,6±1,6 4,9-7,8	216±72 132-270	3,6±1,2 2,2-4,5	**0,049***
Допустимый диапазон	12-360 мкмоль/л (2-6 мг/дл)				
12-15 лет (n=7)	648±156 486-900	10,8±2,6 8,1-15	378±66 258-432	6,3±1,1 4,3-7,2	**0,002***
Допустимый диапазон	12-600 мкмоль/л (2-10 мг/дл)				
Всего детей 7-15 лет (n=15)	600±192 246-912	10±3,2 4,1-15,2	306±102 132-432	5,1±1,7 2,2-7,2	**0,001***

*- различия показателей значимы при p<0,05. (критерий Мана Уитни)

До назначения нового продукта физическое развитие у 8 (80%) детей соответствовало средним возрастным значениям (Z score ИМТ/возраст в пределах -2 +1SD), у 2 (20%) пациентов отмечалась избыточная масса тела (Z score ИМТ/возраст выше +1SD). В соматическом статусе 2 (20%) больных имелись проявления атопического дерматита в виде сухости кожи, единичных экзематозных «бляшек» на голенях.

На фоне использования продукта «Нутриген 75» аппетит у пациентов с ФКУ был сохранен, отказов от его приема, негативных реакций и рвоты не было. Показатели физического развития оставались стабильными.

За время наблюдения не было выявлено усиления или появления новых симптомов атопического дерматита, напротив после коррекции лечебного рациона у 1 пациента состояние кожи улучшилось за счет исчезновения локальных элементов гиперемии и экссудации. Консистенция и частота стула были стабильными.

Специфические неврологические симптомы отсутствовали у всех наблюдаемых пациентов. Статистически значимых различий при количественной оценке психоневрологического статуса не отмечалось (табл. 69).

Таблица 69

Сравнительная количественная оценка показателей психоневрологического статуса у пациентов с фенилкетонурией, получавших продукт «Нутриген 75»

Показатель	Баллы*	Число детей				p* (критерий Макнемара χ^2)
		до назначения продукта «Нутриген 75» (n=10)		на фоне использования продукта «Нутриген 75» (n=10)		
		n	%	n	%	
Эмоциональный статус	**2**	2	20	2	20	-
	3	8	80	8	80	-
Психо-речевое развитие	**2**	2	20	2	20	-
	3	8	80	8	80	-
Сухожильные, брюшные и патологические рефлексы	**2**	1	10	1	10	-
	3	9	90	9	90	-
Мышечный тонус и сила мышц	**2**	1	10	1	10	-
	3	9	90	9	90	-
Моторное развитие	**2**	2	20	1	10	0,114
	3	8	80	9	90	0,114
Цефалгический синдром	**3**	10	100	10	100	-
Аутистикоподобная симптоматика	**3**	10	100	10	100	-
Вегетативная дисфункция	**2**	2	20	2	20	-
	3	8	80	8	80	-
Изменение со стороны черепных нервов	**3**	10	100	10	100	-
Изменения на ЭЭГ	**3**	10	100	10	100	-

*-легкие изменения -2 балла; возрастная норма - 3 балла.

Пищевая и энергетическая ценность среднесуточных рационов при назначении продукта «Нутриген 75» приведена в таблице 70.

Таблица 70

Пищевая и энергетическая ценность среднесуточных рационов больных фенилкетонурией при использовании продукта «Нутриген 75»

Название продукта	Натуральный белок г/сут	ФА пищи мг/сут	Пищевые вещества (г/кг/сутки)			Энергоценность (ккал/кг)
			белки	жиры	углеводы	
«Нутриген 75» + низкобелковый рацион	10,5±1,4 9-12,5	512±71 450-625	71,8±6,3 59-74	51,1±±3,4 48-52	290,4±98,9 249-301	1903±451 1810-2212
Норма потребления в 7-15 лет*			63-75	70-83	305-345	2100-2500

*[32]

Установлено, что использование продукта «Нутриген 75» в составе элиминационного рациона с низким содержанием фенилаланина при удовлетворительной комплаентности полностью обеспечивает больных ФКУ старше 7 лет необходимым количеством пищевых веществ и энергии в соответствии с их возрастными физиологическими потребностями, способствует поддержанию адекватного уровня фенилаланина, что положительно отражается на состоянии пациентов с ФКУ.

Таким образом, результаты проведенных исследований по оценке переносимости и клинической эффективности новых отечественных продуктов на основе аминокислот без фенилаланина показали, что указанные специализированные смеси серий «Нутриген» и «Нутриген премиум» обладают удовлетворительными органолептическими свойствами, хорошо переносятся больными ФКУ и оказывают положительный терапевтический эффект.

На фоне применения новых продуктов антропометрические показатели больных детей с отклонениями физического развития у большинства пациентов имели положительную тенденцию и достигали средневозрастных величин.

Важно отметить положительные изменения показателей психоневрологического статуса у детей первого года жизни. Это были признаки, характеризующие процессы моторного («цепные симметричные рефлексы», «сенсорно-моторное поведение», «патологические движения»), и психо-эмоционального («голосовые реакции», «срыгивания») развития. У детей старше 1 года статистически значимыми были положительные изменения показателей «эмоциональный тонус» и «мышечный тонус и сила мышц» на фоне новых продуктов питания, что свидетельствует о сохранности и соответствиии норме темпов психомоторного развития и косвенно подтверждает адекватность и эффективность проводимой диетотерапии.

На фоне использования каждого нового продукта содержание фенилаланина находилось в пределах допустимого терапевтического диапазона, такой эффект объясняется повышением комплаентности в период проведения исследований, более строгим контролем гипофенилаланиновой диеты со стороны

родителей, соблюдением режима питания, увеличению кратности приема специализированного продукта, что способствует стабильности уровня ФА в крови в течение суток [95, 124].

5.5. Клиническая эффективность новых отечественных низкобелковых и безбелковых продуктов

«Сухая низкобелковвя смесь для выпечки хлеба» и «Сухой безбелковый напиток с молочным вкусом» серии «Нутриген»

Клиническое исследование представляло собой мультицентровое проспективное несравнительное медицинское наблюдение по оценке переносимости и клинической эффективности новых отечественных низко- и безбелковых продуктов серии «Нутриген» (полуфабрикатов безбелкового напитка с молочным вкусом и низкобелкового хлеба) на базе Научного центра здоровья детей совместно с региональными Медико-генетическими центрами гг. Москвы, Санкт-Петербурга и Краснодара [8].

Под наблюдением находилось 34 ребенка (17 мальчиков и 17 девочек) в возрасте от 3 до 10 лет с классической фенилкетонурией (средний возраст 6,2±2,9) (табл. 71).

Таблица 71

Распределение пациентов с фенилкетонурией, получавших низкобелковый и безбелковый продукты серии «Нутриген», по полу, возрасту и региону проживания

Показатель		Регион						Всего	
		Москва		Санкт Петербург		Краснодар			
		n	%	n	%	n	%	n	%
Число детей		11	32	12	3	11	32	34	100
Мальчики		4	12	6	18	7	20	17	50
Девочки		7	20	6	18	4	12	17	50
Возраст годы	3-7	6	18	5	15	7	20	18	53
	7-10	5	15	7	20	4	12	16	47

Длительность наблюдения составила 30 дней, в течение которых дети получали в составе низкобелкового рациона отечественные продукты серии «Нутриген» - низкобелковый хлеб и безбелковый напиток с молочным вкусом. В ходе исследования проводился анализ анамнестических данных, клинической картины заболевания, общего состояния больного, его нутритивного статуса,

нервно-псхического развития, оценивалась переносимость указанных продуктов, осуществлялся контроль уровня фенилаланина в крови.

Большинство детей (30 пациентов – 88%) начали получать диету с низким содержанием фенилаланина в возрасте 14-30 дней жизни, у 5 (15%) пациентов лечение было начато в более поздние сроки (от 3-х месяцев до 1,5 лет). Более поздние начало диетотерапии отмечено у пациентов, проживающих в сельской местности.

До начала исследования уровень фенилаланина в плазме крови детей с фенилкетонурией составлял в среднем 348±102 мкмоль/л с колебаниями от 180 до 552 мкмоль/л (5,8±1,7 мг%, от 3,0 до 9,2 мг/дл), при этом у 9 (26,5%) детей он был выше рекомендуемых значений.

На фоне использовании новых низко- и безбелковых продуктов «Нутриген» содержание ФА в крови снизилось, чтобыло значимо (p=0,039) , и колебалось в пределах допустимых значений у всех больных, средний уровень - 282±66 мкмоль/л (p=0,039) с размахом от 120 до 378 мкмоль/л (4,7±1,1 мг/дл, от 2 до 6,3 мг/дл) (табл. 72).

Таблица 72

Уровень фенилаланина в сыворотке крови больных фенилкетонурий на фоне использования низкобелкового полуфабриката хлеба и безбелкового напитка с молочным вкусом серии «Нутриген»

Показатель	Уровень фенилаланина в крови (Min-max; M±σ)				p*
	в начале исследования		на фоне применения безбелкового и низкобелкового продуктов серии «Нутриген»		
	мкмоль/л	мг/дл	мкмоль/л	мг/дл	
Дети 3 - 10 лет (n=34)	348±102 180-552	5,8±1,7 3,0 -9,2	282±66 120 -378	4,7±1,1 2 - 6,3	**0,039***
Допустимый диапазон ФА в крови	120-360 мкмоль/л (2-6 мг/дл)				

*- различия показателей до и на фоне низкобелковых и безбелковых продуктов серии «Нутриген» значимы при p<0,05. (критерий Мана Уитни)

До начала исследования средневозрастные показатели Z score массы тела/возраст имел 31 ребенок (92%), Z score роста/возраст и Z score ИМТ/возраст

– у 29 (85%) детей. Z scores массы тела/возраст и ИМТ/возраст были на нижней границе нормы у 3 (9%) детей, у 2 (6%) Z score ИМТ превышал +1SD, что свидетельствовало об избыточной массе тела. Z score роста относительно возраста был выше среднего у 5 (15%) больных.

Повторная антропометрия через 30 дней показала, что Z score роста оставался у детей без изменений, у 2 (6%) детей отмечалась прибавка массы и повышение Z scores массы тела/возраст и ИМТ/возраст до средневозрастных величин (критерий Макнемара χ^2, p=0,000), у 2 (5,8%) пациентов Z score ИМТ/возраст оставался выше +1SD, у 1 (2,9%) - на границе -2SD (табл. 73).

Таблица 73

Сравнительная оценка показателей Z-scores физического развития больных ФКУ на фоне использования низкобелкового полуфабриката хлеба и безбелкового напитка с молочным вкусом серии «Нутриген»*

Z-scores		ниже-2 SD	от -2 до -1 SD	от -1 до +1 SD	от + 1 до +2 SD	выше +2 SD
До назначения новых продуктов (n=34)						
Масса тела/возраст	n	3	12	17	2	-
	%	9	91			-
Рост/возраст	n	-	8	18	3	5
	%	-	85			15
ИМТ/возраст	n	3	13	16	2	-
	%	9	85		6	-
На фоне использования низкобелкового и безбелкового продуктов серии «Нутриген» (n=34)						
Масса тела/возраст	n	1	14	18	2	-
	%	3	97			-
	p	**0,000****	**0,000****			-
Рост/возраст	n	-	8	18	3	5
	%	-	85			15
	p	1,000	1,000			-
ИМТ/возраст	n	1	15	16	2	-
	%	3	91		6	-
	p	**0,000****	**0,000****		-	-

*- выделенные колонки обозначают средневозрастные показатели Z-score.
** - критерий Макнемара χ^2различия показателей значимы при p<0,05.

До введения в рацион исследуемых продуктов самочувствие всех детей оценивалось как удовлетворительное, со стороны внутренних органов патологии выявлено не было. 3 (9%) детей имели легкие проявления атопического дерматита в виде сухости и шелушения кожи на щеках и голенях, у 3 (98%) пациентов отмечались незначительные симптомы дисфункции желудочно-кишечного тракта

в виде функциональных запоров, дисфагия – у 1 (3%) ребенка, обложенность языка - у 8 (24%) детей, на утреннюю тошноту жаловался 1 (3%) ребенок. Неврологическая симптоматика имела место у 2 (6%) детей: тики – у 1 (3%) ребенка, дизартрия – у 1 (3%) ребенка.

На момент обследования все дети получали диетотерапию, включавшую специализированные смеси аминокислот без фенилаланина отечественного или зарубежного производства, а также овощи, фрукты, низкобелковые крупы, растительные масла, сладости.

С учетом возраста, физиологических потребностей детей в жирах, углеводах, энергии в рацион были введены низкобелковый хлеб (от 70 до 150 г готового хлеба в сутки), выпекаемый из сухой смеси «Нутриген» и сухой безбелковый напиток «Нутриген» (от 100 до 200 мл/сутки жидкого восстановленного продукта) (табл.74).

Таблица 74

Энергетическая ценность рацион для больных фенилкетонурией с включением новых отечественных без- и низкобелковых продуктов

Возраст детей	Суточная энергетическая ценность рациона (ккал/сутки)					
	без б/б напитка и н/б хлеба	за счет б/б напитка	за счет н/б выпечки	с б/б напитком и н/б хлебом	% за счет новых продуктов	рекомендуемая энергоценность*
3-5	1390	85,5	276	1610	17,1	1500-1800
5-7	1370	114	385	1782	21,6	
7-11	1590	142,5	548	2045	26,8	2100

* [32]

Низкобелковый хлеб использовали как в свежеиспеченном виде, так и в виде сухариков в зависимости от вкусовых привычек пациентов от 1 до 3 раз в день с основным приемом пищи. Безбелковый напиток применяли 1 раз в день в качестве самостоятельного напитка, а также с чаем, кофе, какао, для приготовления каш, оладий, блинов и других блюд. В течение всего исследования пациенты продолжали получать специализированные продукты на основе аминокислот без ФА с кратностью не реже 3 раз в стуки (табл. 75).

Таблица 75

Примерный рацион для больных фенилкетонурией с включением новых отечественных безбелкового и низкобелкового продуктов

Продукты и блюда	Возраст		
	3-5 лет	5-7 лет	7-10 лет
Завтрак			
Каша из саго	200	200	200
Пюре яблочное	80	100	-
Салат из свежих фруктов	-	-	200
Чай с сахаром	150	200	200
Специализированный продукт на основе АК	количество рассчитывается индивидуально		
Обед			
Салат из свежей капусты с яблоком	30	50	70
Рассольник с саго	150	200	200
Оладьи из смеси «Нутриген»	150	200	200
Сок фруктовый	150	150	150
Масло сливочное	10	10	10
Специализированный продукт на основе АК	количество рассчитывается индивидуально		
Полдник			
Фруктовое пюре	150	-	-
Фрукты	-	150	200
Молочный напиток «Нутриген»	150	200	250
Печенье из низкобелковой смеси для выпечки «Нутриген»	10	15	20
Специализированный продукт на основе АК	количество рассчитывается индивидуально		
Ужин			
Икра свекольная с яблоками	180	-	-
Винегрет	-	200	250
Пюре фруктовое	70	100	150
Напиток из шиповника с сахаром	150	150	200
Специализированный продукт на основе АК	количество рассчитывается индивидуально		
Хлеб на весь день			
Хлеб из низкобелковой смеси для выпечки «Нутриген»	70	100	150

Удобство приготовления, хорошая растворимость и приятный вкус безбелкового напитка были отмечены родителями всех детей. Многие дети сами с удовольствием принимали участие в его приготовлении. Высокую дегустационную оценку вкусовым качествам напитка (5 баллов) как самостоятельного продукта дали 26 (76%) детей, остальные 8 (24%) детей

предпочитали блюда (каши, оладьи и др.), в приготовлении которых использовали сухой напиток «Нутриген».

Выпечка низкобелкового хлеба из сухой смеси «Нутриген» не вызвала затруднений у 24 (71%) родителей, в результате чего был получен пропеченный хлеб хорошей пористой консистенции со вкусом обычного свежего хлеба. В некоторых случаях (у 10 родителей – 30%) процесс приготовления был менее удачным: хлеб плохо поднимался, получался «клеклым» или «полым», что объяснялось неправильно выбранным температурным режимом и нарушением процесса выпечки. В дальнейшем после приобретения определенных навыков большинство родителей наладили выпечку низкобелкового хлеба хорошего качества. В некоторых случаях (18%) в результате неправильного хранения хлеб быстро черствел. С удовольствием ели свежеиспеченный хлеб большинство (25 - 74%) детей, 3 (8,8%) пациента использовали подсохший хлеб в виде сухариков, 9 (27%) предпочитали блины и оладьи, приготовленные из сухой смеси для выпечки хлеба.

На фоне применения исследуемых продуктов состояние здоровья пациентов оставалось стабильным, аллергических, диспепсических и других негативных реакций отмечено не было, жалоб на тошноту, функциональные запоры, имеющие место в начале исследования у 3 пациентов, не отмечалось. Это можно объяснить тем, что введение новых продуктов в рацион повышало уровень дисциплинированности родителей в плане организации диеты, улучшало контроль качества и режима питания, повышало комплаентность пациентов, что отразилось и на показателях фенилаланина.

Таким образом, проведенные исследования подтвердили высокую эффективность использования новых отечественных специализированных продуктов серии «Нутриген»: сухого безбелковогоый напитка с молочным вкусом и сухой низкобелковой смеси для выпечки хлеба. Всеми пациентами и их родителями отмечены хорошие вкусовые качества продуктов и удобство приготовления. Затруднения, возникшие у некоторых родителей в процессе выпечки хлеба, были вызваны недостаточными навыками и несоблюдением

режимов приготовления продукта. В дальнейшем были разработаны рекомендации по особенностям приготовления и хранения низкобелкового хлеба, возможностям использования безбелкового напитка с молочным вкусом для приготовления различных блюд, в том числе и овощных, что значительно расширило меню гипофенилаланиновой диеты и оптимизировало его энергетическую ценность. Наиболее важным показателем эффективности применения новых продуктов был уровень фенилаланина в сыворотке крови, который находился в рекомендуемых для больных ФКУ пределах.

Новый оптимизированный низкобелковый продукт «Детка».

Клиническая исследования низкобелкового продукта серии «Детка», обогащенного сухими яичным желтком/меланжем и инулином, проводилась на базе 11 отделения психоневрологической детской больницы №6 и в Консультативно-диагностическом центре Научного центра здоровья детей.

Продукты, приготовленные из указанного полуфабриката, получали 17 детей с классической фенилкетонурией (8 девочки, 9 мальчиков) в возрасте от 3 до 8 лет, средний возраст 5,4±2,1 лет. Заболевание у всех диагностировано путем неонатального скрининга, всем больным диетотерапия была назначена своевременно. На момент исследования все дети получали лечебное питание с ограничением в рационе естественного белка и использованием специализированных смесей аминокислот без фенилаланина отечественного или зарубежного производства.

Предварительная дегустация готового продукта (оладьи) родителями больных детей показала, что блюдо, приготовленное по указанной выше рецептуре (табл. 51) имеет приятный вкус и нежную консистенцию, удобную для использования у детей раннего и более старшего возрастов. Общая дегустационная оценка готового продукта по 5 критериям (вкус, запах, цвет, консистенция, удобство приготовления) составила 5 баллов по пятибалльной шкале.

Содержание фенилаланина у больных с фенилкетонурией до начала приема оладий из обогащенного полуфабриката «Детка» находилось в пределах от 2,7 до

12,2 мг%, средние величины при этом составили 6,5±3,1 мг%, что превышало рекомендуемые величины.

Через 4 недели на фоне приема указанного продукта средний уровень фенилаланина составил 5,4±1,7 мг% (324±102 мкмоль/л), что было не значимо (p=0,176), но при этом разброс данного показателя уменьшился и составил от 2,3 до 7,3 мг% (138-438 мкмоль/л) - таблица 76.

Таблица 76

Уровень фенилаланина в сыворотке крови больных фенилкетонурий до и на фоне использования низкобелкового полуфабриката «Детка»

Показатель	Уровень фенилаланина в крови (Min-max; M±σ)				p*
	До введения смеси «Детка»		На фоне введения смеси «Детка»		
	мкмоль/л	мг/дл	мкмоль/л	мг/дл	
Дети 3 - 10 лет (n=17)	390±-150 162-732	6,5±3,0 2,7 -12,2	324±102 138 -438	5,4±1,7 2,3 – 7,3	0,176
Допустимый диапазон ФА в крови	120-360 мкмоль/л (2-6 мг/дл)				

*- различия статистически значимы при p<0,05 (критерий Мана Уитни).

Установлено, что ни у одного ребенка не отмечалось отказа от приема нового блюда, аппетит детей и переносимость продукта была хорошая. Аллергических и диспепсических реакций не наблюдалось ни у одного ребенка. За период исследования антропометрические данные оставались стабильными.

Таким образом, результаты исследования нового продукта, приготовленного из полуфабриката «Детка», обогащенного сухим натуральным желтком/меланжем куриного яйца и инулином, показали, что изготовленная из него продукция (оладьи) обладает приятными органолептическими качествами, хорошо переносится детьми с фенилкетонурией, не вызывает повышения уровня фенилаланина крови. Применение указанного низкобелкового полуфабриката для приготовления блюд позволяет обогатить элиминационную диету пищевыми волокнами (инулин) и важными эссенциальными нутриентами (микроэлементы, незаменимые аминокислоты в составе сухих яйцепродуктов) и повысить энергетическую ценность лечебного рациона на 5-10%.

Глава 6. ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА И АКТИВНОСТЬ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ФЕРМЕНТОВ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ФЕНИЛКЕТОНУРИИ

В работе была поставлена задача определить возможное влияние фенилаланина на иммунный статус лимфоцитов периферической крови, активность внутриклеточных ферментов, а также оценить возрастные особенности иммунофенотипа при фенилкетонурии.

В исследовании приняло участие 45 пациентов с классической ФКУ в возрасте от 6 месяцев до 36 лет, из которых 25 (55,5%) детей были младше 12 лет, 20 (44,5%) – старше 12 лет. Распределение пациентов обусловлено возрастным различием допустимого уровня фенилаланина в крови на лечении: для детей младше 12 лет – 360 мкмоль/л (6 мг%), для больных старше12 лет - 600 мкмоль/л (10 мг%).

У 32 (71,1%) пациентов заболевание было диагностировано в результате неонатального скрининга, у 13 (28,9%) больных метаболические нарушения были выявлены позже на фоне развившихся симптомов. На момент обследования все больные находились на строгой или расширенной гипофенилаланиновой диете, диапазон колебаний ФА в сыворотке крови составлял от 24,2 до 1511 мкмоль/л (0,4-25 мг/дл), среднее содержание - 586±382 мкмоль/л (9,8±6,3 мг/дл). Содержание ФА в крови выше 360 мкмоль/л отмечалось у 6 (37,5%) детей младше 12 лет, выше 600 мкмоль/л – у 16 (55,2%) больных старше 12 лет.

Пациенты были распределены на группы в зависимости откомплаентности и соответствия уровня ФА допустимым возрастным значениям: F группа (n=23) – пациенты с допустимым уровнем ФА в крови, G группа – пациенты с уровнем ФА выше допустимого (n=22). Для анализа возрастной динамики пациенты были распределены на 4 подгруппы: с 6 месяцев до 2-х лет (n=13), от 2-х до 6 лет (n=12), от 12 до 18 лет (n=13) и старше 18 лет (n=7) (рис. 42).

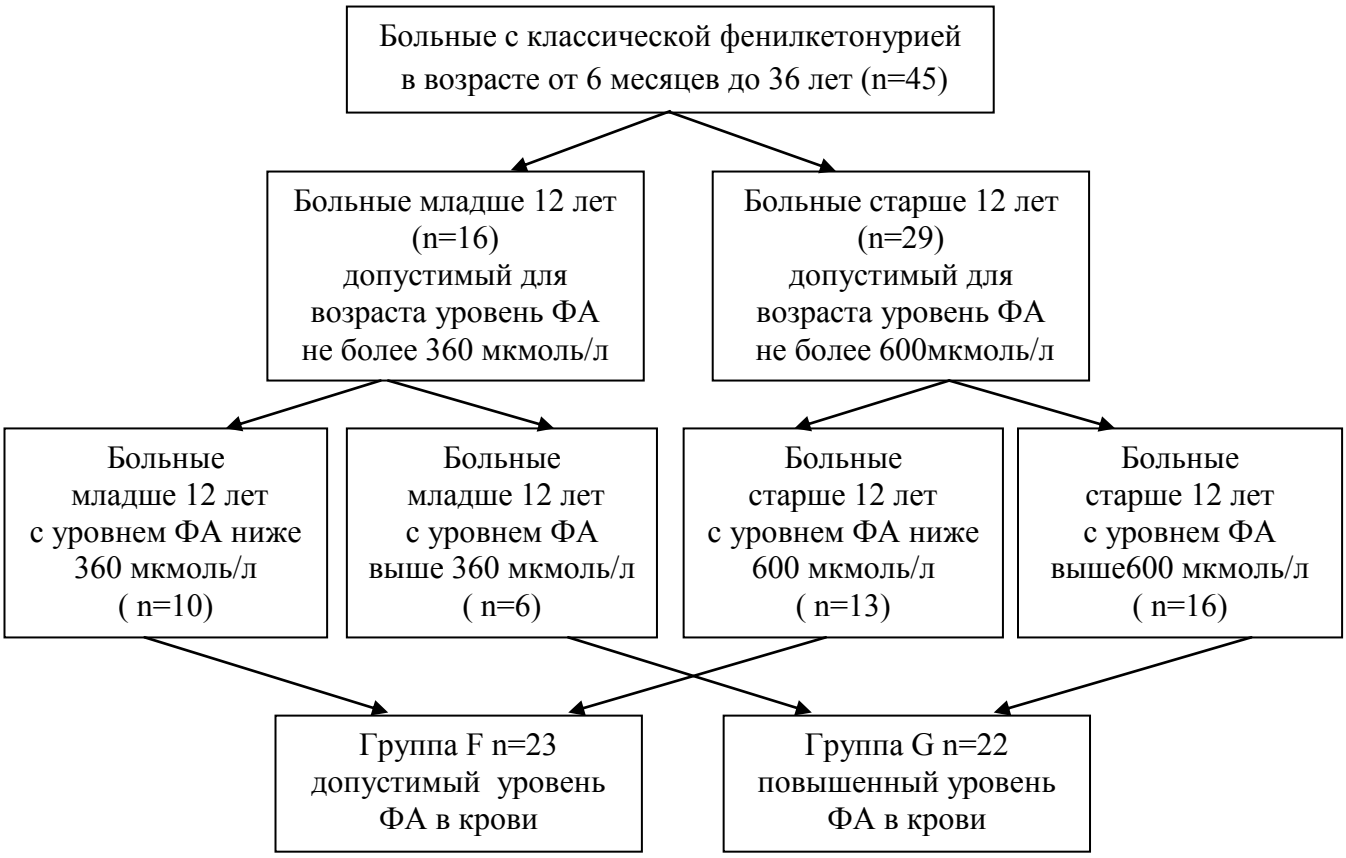


Рисунок 42. Распределение больных ФКУ на группы для исследования иммунного статуса лимфоцитов периферической крови и активности внутриклеточных дегидрогеназ.

6.1. Иммуннофенотип лимфоцитов периферической крови у больных фенилкетонурией

Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови осуществлялось согласно стандартным протоколам [48]. Определяли абсолютное и относительное количество Т-лимфоцитов, В- лимфоцитов, NK-клеток, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, а также популяций лимфоцитов B_1 и B_2-лимфоцитов, регуляторных Т-лимфоцитов, активированных Т-хелперов. Для сравнения иммунологических показателей пациентов разного возраста полученные данные представлены в процентах отклонения от соответствующего возрастного референсного интервала, нижняя граница соответствует 0%, верхняя граница -100% [20]. Данные средних значений и стандартных отклонений от референсных показателей иммунофенотипа лимфоцитов периферической крови больных ФКУ приведены в таблице 77 и на рисунке 43.

Таблица 77

Проценты отклонений от референсного интервала показателей иммунного статуса лимфоцитов периферической крови у пациентов с фенилкетонурией

Показатели иммунофенотипа лимфоцитов периферической крови	Число больных (%) с нормальными показателями и отклонениями от референсного интервала, (M±σ)		
	<0 (ниже нормы)	0-100 (норма)	>0 (выше нормы)
CD3+ (зрелые Т-лф) %	6±4,1	70±7,9	24±7,3
CD3+ (зрелые Т-лф)abs	26±,5	63±8,3	11±5,4
CD3+CD4+ (Т-хелперы)%	12±5,6	55±8,5	33±8,1
CD3+CD4+ (Т-хелперы)abs	21±7	64±8,2	15±6,1
CD3+CD8+ (Т-цитотоксические)%	18±6,6	61±8,4	21±7
CD3+CD8+ (Т-цитотоксические) abs	36±8,2	58±8,5	6±4,1
CD4+/CD8+ (соотношение Т хелперы /Т цитотоксические)	12±5,6	67±8,1	21±7
CD19+ (В-лимфоциты) %	48±8,6	52±8,6	0
CD19+ (В-лимфоциты)abs	45±8,5	55±8,5	0
CD16+56+ (NK) %	32±8,0	59±8,4	9±4,9
CD16+56+ (NK) abs	12±5,6	82±6,6	6±4,1

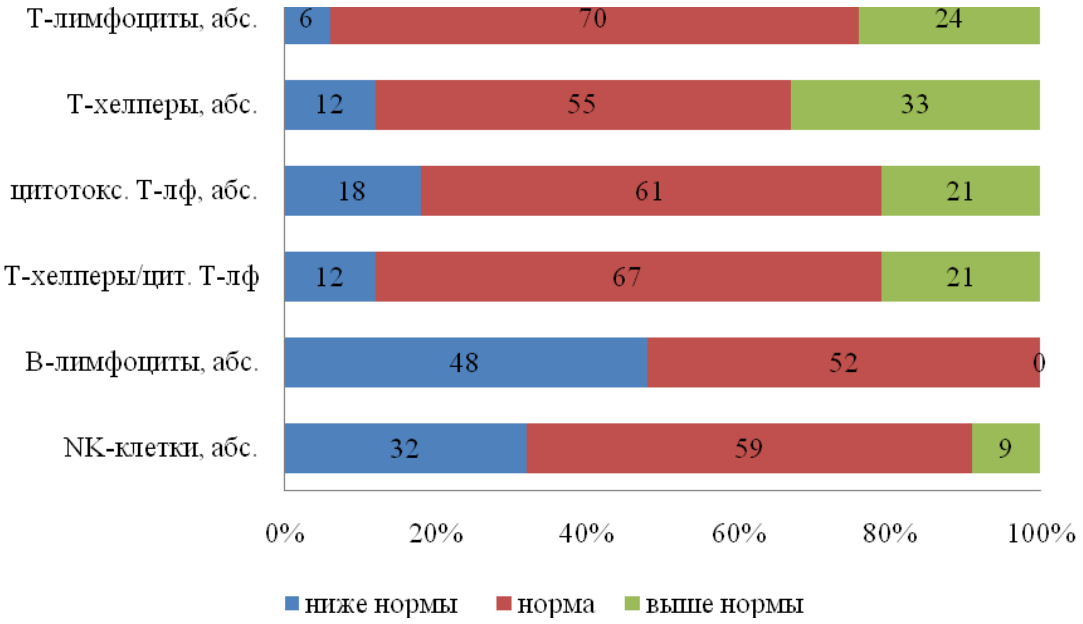


Рисунок 43. Число больныхс фенилкетонурией (%) с нормальными показателями и отклонениями от возрастных референсных значений количества основных популяций лимфоцитов (абс. число).

Установлено, что у большинства (63%) пациентов с ФКУ абсолютное число Т-лимфоцитов было в пределах возрастных референсных значений, у 26 % больных ниже нормы, у 11% - выше нормы. Абсолютное число Т-хелперов, соответствующее референсным значениям, отмечено у 64% больных, выше - у 21%, ниже - у 15% детей. Количество Т-цитотоксических клеток у 58% пациентов с ФКУ было в пределах нормы, у 36% - снижено, у 6% - повышено. Соотношение Т-хелперы/Т-цитотоксические лимфоциты у 67% больных ФКУ находилось в пределах референсных значений, у 12% было снижено, у 21% - повышено.

У 55% пациентов с ФКУ абсолютное число В-лимфоцитов находилось в референсном диапазоне, у 45% было ниже. Следует отметить, что ни у одного пациента с ФКУ не было выявлено повышенного числа В-лимфоцитов. У большинства больных (82%) абсолютное число NK-клеток соответствовало референсным значениям, у 12% пациентов указанный показатель был ниже, у 6% - выше нормы.

Результаты исследования иммунофенотипа лимфоцитов пациентов с допустимым и повышенным содержанием ФА в сыворотке крови представлены в виде медианы (Me) процента отклонений от референсного интервала [20], верхнего и нижнего квартилей (табл. 78).

Таблица 78

Процент отклонения от референсного интервала показателей иммунного статуса лимфоцитов периферической крови больных фенилкетонурией с допустимым и повышенным содержанием фенилаланина в сыворотке крови.

Показатели иммунного статуса лимфоцитов периферической крови	Группа F (n=23) допустимый уровень ФА в крови			Группа G (n=22) повышенный уровень ФА в крови			p*
	медиана	25 квартиль	75 квартиль	медиана	25 квартиль	75 квартиль	
отк CD3+ (зрелые Т-лф), %	70,4	54,5	117,9	89,0	33,9	128,2	0,778
отк CD3+ (зрелые Т-лф), абс	48,9	14,6	73,2	0,42	-35,2	37,8	**0,023**
отк CD3+CD4+ (Т-хелперы), %	65,7	21,3	122,5	66,3	62,3	181,6	0,113
отк CD3+CD4+ (Т-хелперы), абс	44,9	12,4	64,4	30,1	-16,1	57,8	0,432
отк CD3+CD8+ (Т-цитотоксические), %	42,5	8,03	107,5	15,0	-48,5	55,9	0,081
отк CD3+CD8+ (Т-цитотоксические), абс	19,6	10,9	38,5	-35,4	-57,2	8,16	**0,000**
отк CD4+/CD8+ (соотношение хелперы / цитотоксические)	50,0	-33,3	120,7	157,5	40,0	200,0	**0,021**
отк CD19+ (В-лимфоциты), %	-25,0	-71,7	39,0	-3,00	-10,8	59,9	0,081
отк CD19+ (В-лимфоциты), абс	-2,76	-43,6	42,5	-29,0	-37,8	21,8	0,707
отк CD16+56+ (NK), %	9,17	-25,4	73,8	12,3	-17,8	44,7	0,875
отк CD16+56+ (NK), абс	14,5	1,26	77,1	13,8	4,39	34,6	0,510

*- уровень значимости критерия Манна Уитни выделен жирным шрифтом при значениях $p<0,05$.

Анализ полученных данных показал значимое снижение числа зрелых Т-лимфоцитов у больных ФКУ с повышенным уровнем ФА в крови (группа G) относительно больных с допустимым уровнем ФА (группа F), p=0,023 (рис. 44).

Абсолютное количество Т-хелперов у пациентов групп F и G значимо не отличалось (p=0,433) и находилось в пределах возрастного референсного интервала.

Выявлено значимое снижение абсолютного числа цитотоксических Т-лимфоцитов (p=0,000) у пациентов группы G (повышенный уровень ФА крови) по сравнению с таковым у больных группы F (допустимый уровень ФА крови) (рис. 45).

Значимых различий абсолютного числа NK–клеток у пациентов групп F и G выявлено не было, p=0,510.

Установлено, что у детей с различным содержанием фенилаланина в крови не было значимых различий по абсолютному числу В-лимфоцитов, p=0,707. Однако у 52,6% детей группы F и у 73% пациентов группы G количество В-лимфоцитов было ниже референсных значений.

Следует отметить, что снижение общего количества В-лимфоцитов у детей с ФКУ происходило за счет пропорционального снижения числа клеток в популяциях B_1- и B_2- лимфоцитов.

Возрастная динамика количества B_1- иB_2- лимфоцитов у больных ФКУ групп F и G (рис. 46) соответствовала таковой у условно здоровых лиц, когда имеет место постепенное увеличение доли популяции B_2 лимфоцитов по мере роста детей [44].

Анализ числа лимфоцитов малых популяций у всех пациентов с ФКУ выявил снижение абсолютного количества регуляторных Т-лимфоцитов и увеличение числа активированных Т-хелперов по мере увеличения возраста больных, что соответствует динамике этих показателей в группе сравнения [22], рисунок 47.

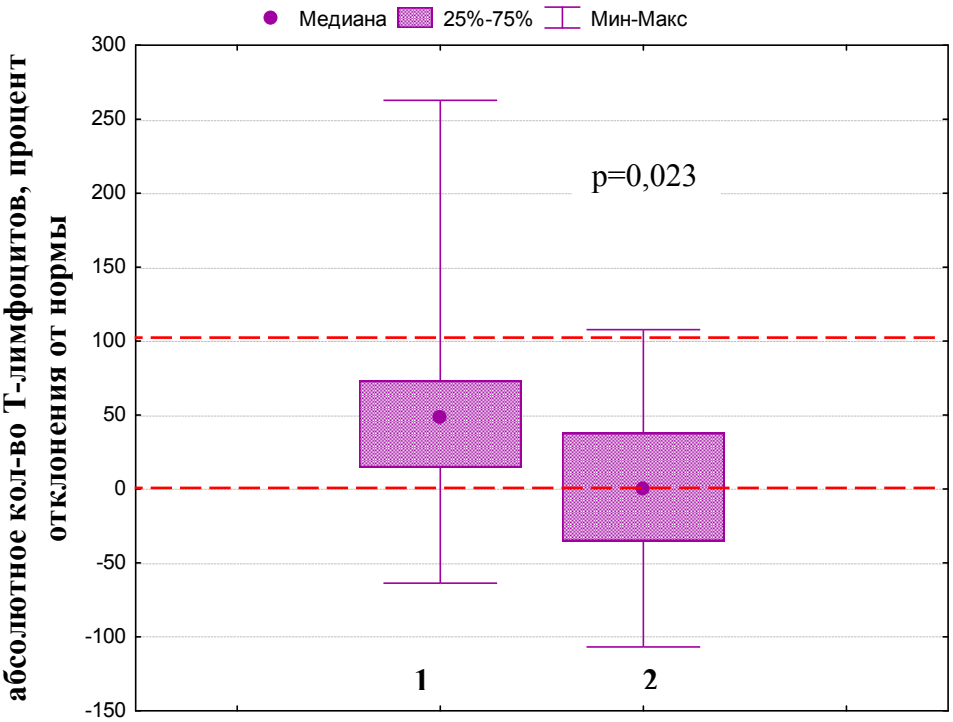


Рисунок 44. Абсолютное количество Т-лимфоцитов (процент отклонения от нормы) у детей с фенилкетонурией при допустимом (1) и повышенном уровне (2) фенилаланина в крови.

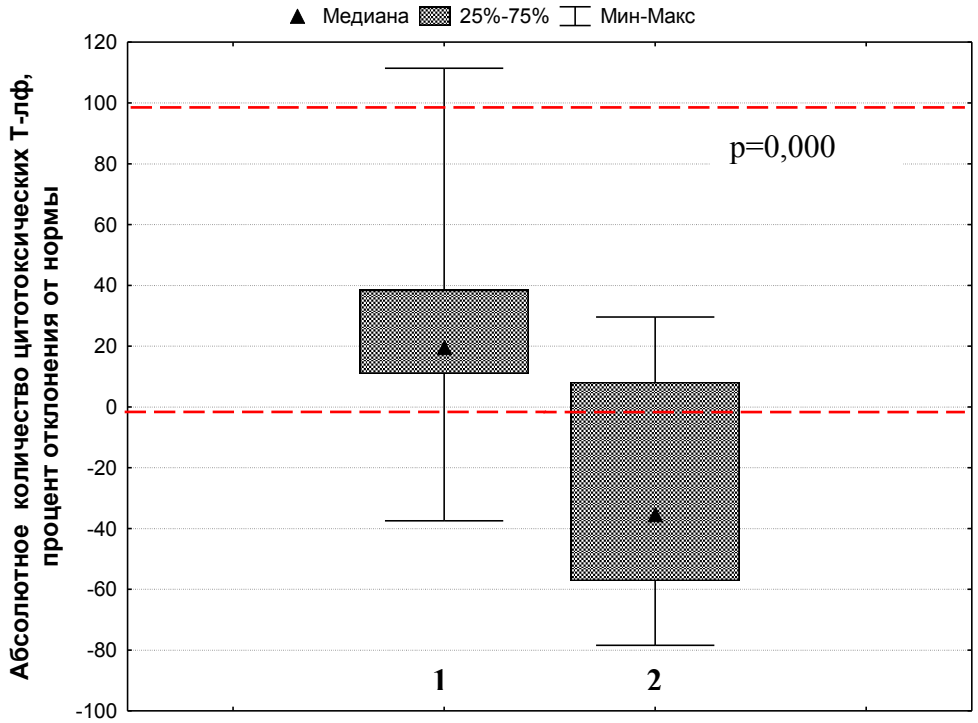


Рисунок 45. Абсолютное количество Т-цитотоксических (процент отклонения от нормы) у детей с фенилкетонурией при допустимом (1) и повышенном уровне (2) фенилаланина в крови.

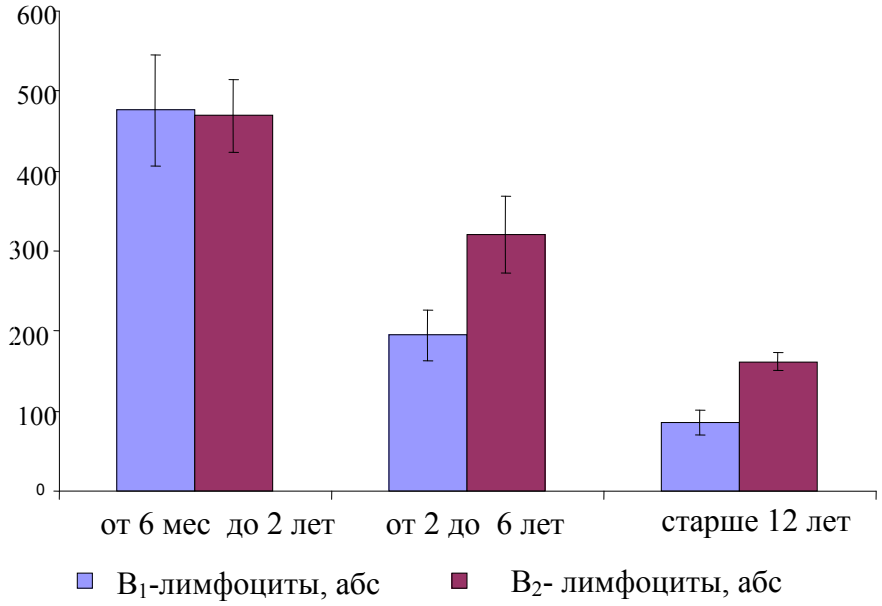


Рисунок 46. Возрастная динамика абсолютного числа B_1и B_2 лимфоцитов у больных фенилкетонурией различного возраста

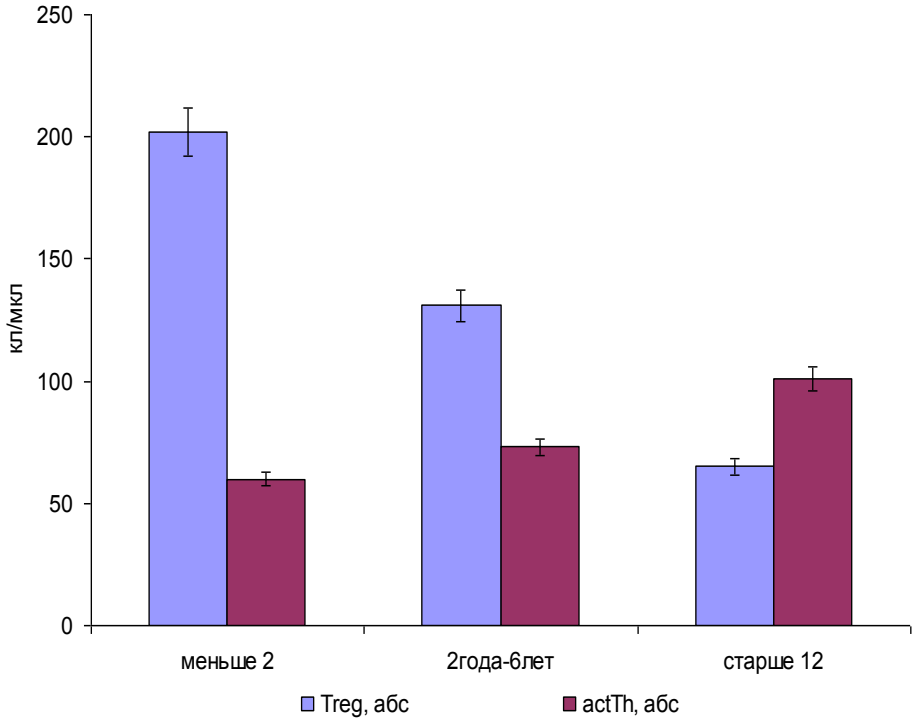


Рисунок 47. Возрастная динамика абсолютного количества Т-регуляторных лимфоцитов (T reg)и активированных Т-хелперов (act Th) у пациентов с ФКУ.

У пациентов с повышенным содержанием ФА в крови (группа G) установлено значимое увеличение количества активированных Т-хелперов (% от CD4) по сравнению с пациентами, у которых уровень ФА был в пределах допустимых значений (группа F): MeF=6,4% (3,8-10,6), MeG=11,1% (9,3-13,4), p=0,033 (рис.48). Достоверных отличий в количестве регуляторных Т-лимфоцитов (% от CD4) у пациентов с ФКУ в группах F и G выявлено не было: MeF=8,3% (7,4-9,2), MeG=8,8% (7,0-9,5), p=0,990.

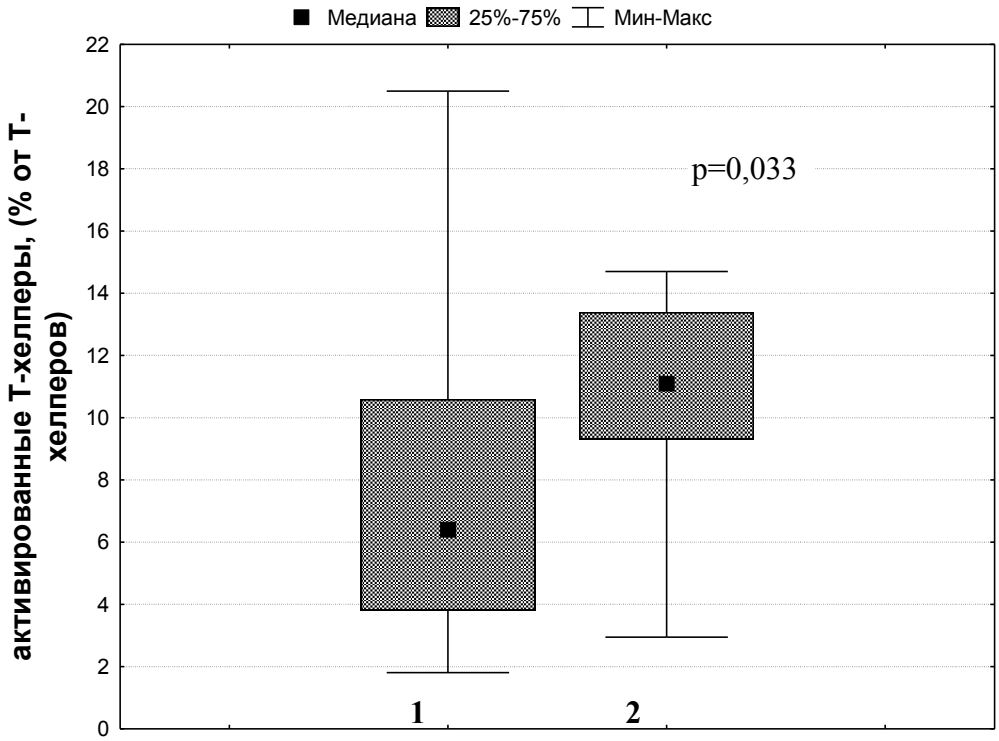


Рисунок 48. Количество активированных Т-хелперы (%CD4) у детей с фенилкетонурией при допустимом (1) и повышенном (2) уровне фенилаланина в крови.

Для оценки возрастных изменений чувствительности лимфоцитов к метаболическим нарушениям были проанализированы количественные характеристики больших популяций лимфоцитов при повышенным фенилаланине крови у детей в возрасте младше и старше 12 лет (табл. 79).

Таблица 79.

Процент отклонения от референсного интервала показателей иммунного статуса лимфоцитов периферической крови при повышенном содержании фенилаланина в сыворотке крови у больных фенилкетонурией различного возраста.

Показатели иммунного статуса лимфоцитов периферической крови	Пациенты с повышенным ФА в крови (n=17)						p*
	Младше 12 лет (n= 5)			Старше 12 лет (n= 12)			
	медиана	25 квартиль	75квартиль	медиана	25 квартиль	75квартиль	
отк CD3+ (зрелые Т-лф), %	-7,094	-28,828	33,929	118,79	80,855	132,105	**0,002***
отк CD3+ (зрелые Т-лф), абс	40,807	31,241	63,349	-20,317	-50,046	18,721	**0,049***
отк CD3+CD4+ (Т-хелперы), %	58,216	41,978	64,755	148,991	66,270	193,13	**0,006***
отк CD3+CD4+ (Т-хелперы), абс	31,779	30,295	90,512	9,709	23,053	53,466	0,328
отк CD3+CD8+ (Т-цитотоксические), %	44,663	-48.489	21,818	33,131	-43,750	64,545	0,328
отк CD3+CD8+ (Т-цитотоксические), абс	20,236	14,608	28,199	-43,913	-66,783	-27,617	**0,002***
отк CD4+/CD8+ (соотношение хелперы / цитотоксические)	157,5	60,0	169,146	148,47	31,193	266,667	0,990
отк CD19+ (В-лимфоциты), %	70,833	59,858	78,451	-5,219	-29,149	26,871	**0,020**
отк CD19+ (В-лимфоциты), абс	85,420	26,076	129,846	-35,581	-75,556	-21,673	**0,000***
отк CD16+56+ (NK), %	46.402	44,643	51,895	-5,436	-25,0	12,692	**0,006***
отк CD16+56+ (NK), абс	35,129	34,613	61,279	5,129	-1,957	14,389	**0,006***

*- уровень значимости критерия Манна Уитни выделен жирным шрифтом при значениях $p<0,05$.

Установлено, что на фоне повышенного фенилаланина в сыворотке крови степень снижения Т-лимфоцитов отличалась у пациентов разного возраста: у детей младше 12 лет абсолютное число Т-лимфоцитов соответствовало норме Me=40,8% (31,2-63,3), а у пациентов старше 12 лет было ниже нормы Me=-20,3% (-50,0 – 18,7), p=0,048 (рис. 49).

Число Т-лимфоцитов у пациентов старше 12 лет группы G было снижено только за счет цитотоксических Т-лимфоцитов (Me=-43,9% (-66,7- -27,6)), при этом их количество было значимо ниже по сравнению с пациентами младше 12 лет (Me=20,2% (14,6-28,2)), p=0,019 (рис. 50).

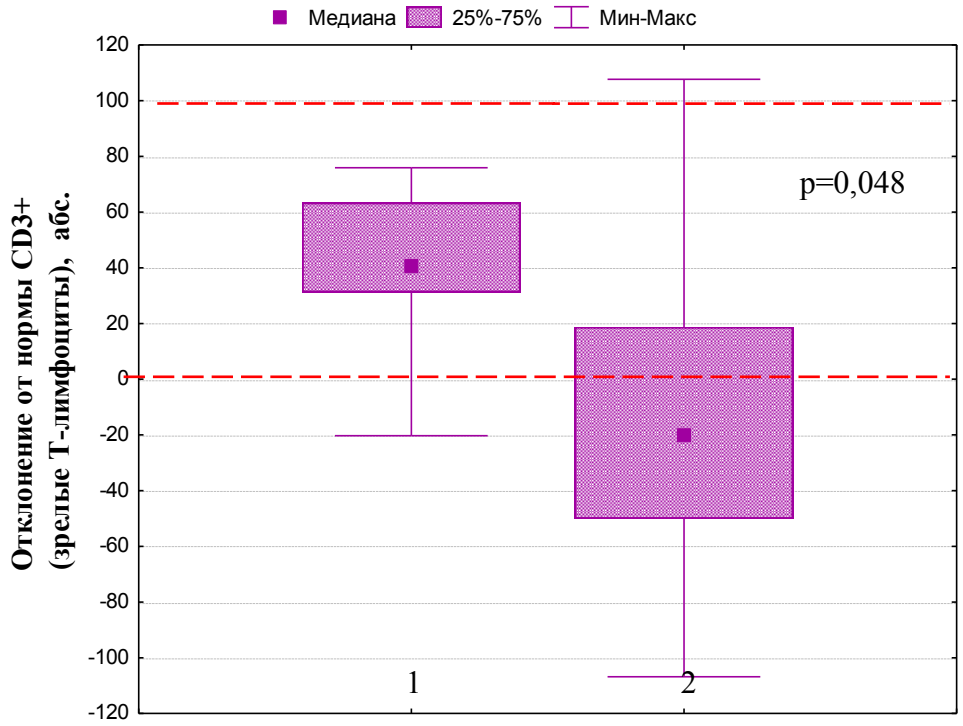


Рисунок 49. Абсолютное количество Т-лимфоцитов (процент отклонения от нормы) у детей с фенилкетонурией младше 12 лет (1) и старше 12 лет (2) при повышенном уровне фенилаланина в крови.

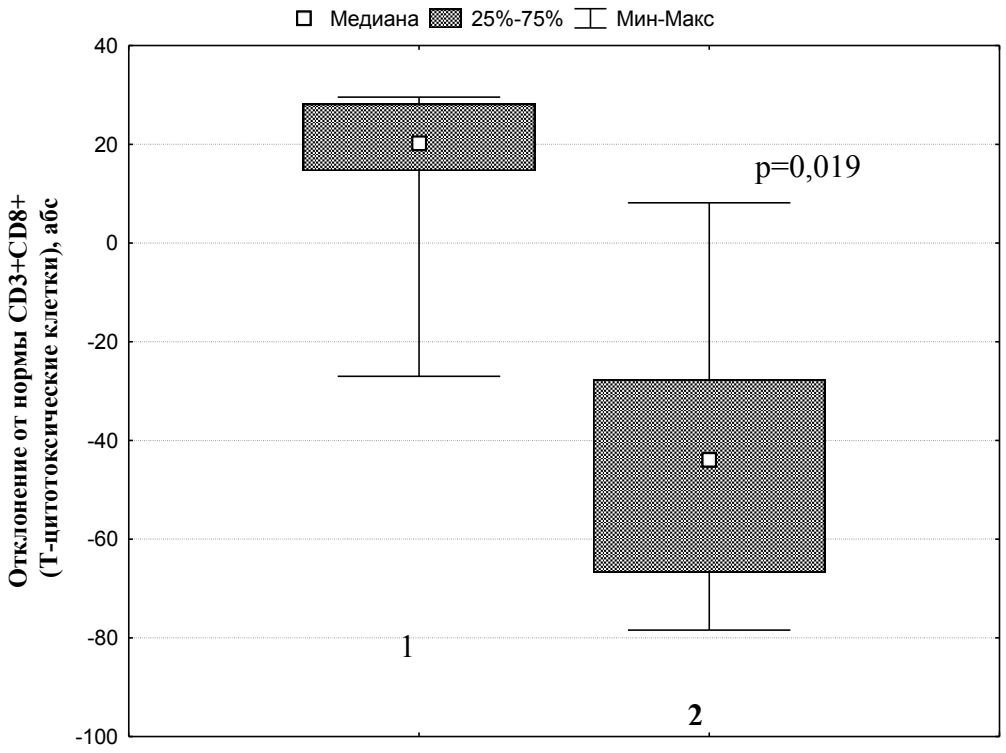


Рисунок 50. Абсолютное количество Т-цитотоксических лимфоцитов (отклонение от нормы) у детей с фенилкетонурией младше 12 лет (1) и старше 12 лет (2) при повышенном уровне фенилаланина в крови.

Выявленное увеличение соотношения CD4+/CD8+ у пациентов с повышенным ФА старше 12 лет было не значимо (p=0,990) в сравнении с пациентами младше 12 лет.

Установлено статистически значимое снижение абсолютного числа В лимфоцитов (p=0,000) у пациентов старшего возраста относительно такового у пациентов младше 12 лет (рис.51).

У данной категории больных также отмечено отклонение абсолютного числа NK- клеток в сторону значимого снижения (p=0,006) по сравнению с указанным показателем у детей младше 12 лет (рис. 52).

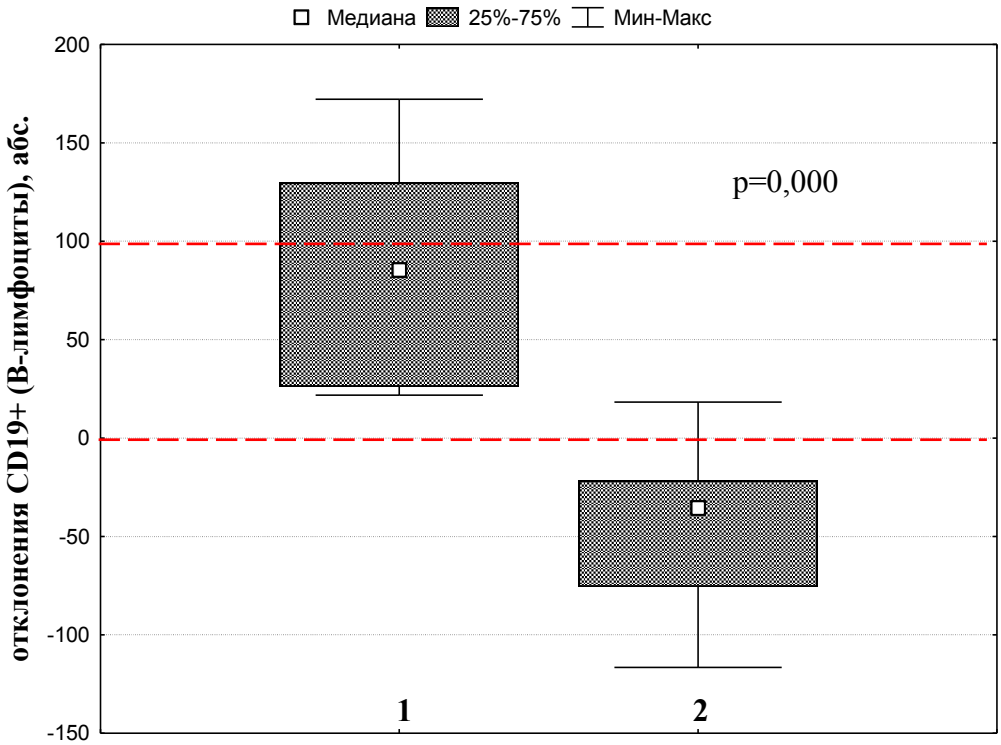


Рисунок 51. Абсолютное количество В-лимфоцитов (процент отклонения от нормы) при повышенном уровне фенилаланина в крови детей с фенилкетонурией младше 12 лет (1) и старше 12 лет (2).

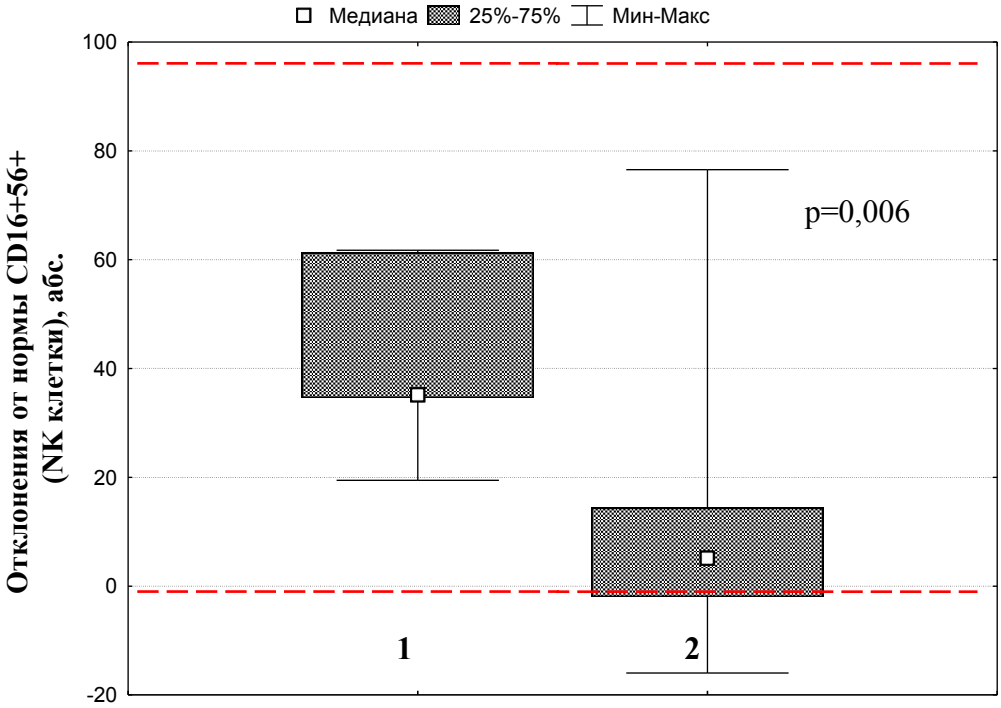


Рисунок 52. Абсолютное количество цитотоксических NK-клеток (процент отклонения от нормы) при повышенном уровне фенилаланина в крови детей с фенилкетонурией младше 12 лет (1) и старше 12 лет (2).

Таким образом, впервые установлено, что у больных фенилкетонурией имеются отклонения иммунофенотипа периферических лимфоцитов.

При повышенном уровне фенилаланина в сыворотке крови у больных ФКУ имело место увеличение количества активированных Т-хелперов, а также снижение абсолютного числа Т-лимфоцитов преимущественно за счет цитотоксических Т-лимфоцитов, более выраженное у пациентов старше 12 лет.

Выявлено, что более половины обследованных пациентов с ФКУ имели сниженное количество В-лимфоцитов, причем в группе с повышенным содержанием фенилаланина в сыворотке крови таких больных было значимо больше.

У больных старшего возраста с повышенным фенилаланином в сыворотке крови количество NK-клеток было также значимо снижено по сравнению с младшими пациентами.

Полученные результаты указывают на различную степень чувствительности клеток иммунной системы к действию повышенного уровня ФА в крови больных ФКУ. Возможно, что снижение потребления общего белка, которое наблюдается у больных старшего возраста вследствие игнорирования приема специализированных продуктов и самостоятельного расширения диеты, приводит к нестабильности уровня фенилаланина в сыворотке крови, длительному его повышению и дисбалансу других аминокислот, что воздействует на клетки иммунной системы.

Установлено, что в целом возрастная динамика абсолютного числа основных популяций лимфоцитов и относительного количества малых популяций лимфоцитов периферической крови у пациентов с ФКУ соответствует таковой у условно здоровых лиц.

6.2. Активность внутриклеточных ферментов лимфоцитов у больных фенилкетонурией

В крови 45 пациентов с ФКУ в возрасте с 6 месяцев до 36 лет были определены маркеры энергетического обмена: сукцинатдегидрогеназа (СДГ), никотинамидадениндинуклеотид дегидрогеназа (НАДН-Д) и

лактатдегидрогеназа (ЛДГ) посредством цитоморфоденситометрического метода. Полученные данные сравнивали с аналогичными показателями группы (n=34) условно здоровых лиц [34].

Значимость различий определяли с помощью критерия Манна-Уитни, который считали значимым при $p<0,05$ (табл.80).

Таблица 80.

Морфометрические параметры активности внутриклеточных ферментов лимфоцитов периферической крови у больных фенилкетонурией различного возраста

Возраст, годы / Показатели морфометрии	Пациенты с фенилкетонурией n=45/90 (Me; 25кв.-75кв.)**				Группа сравнения (n=34)
	0-2 года n=16	2-6 лет n=16	12-18 лет n=34	19-36 лет n=24	
S ОП общая	0,564 (0,560-0,565)	0,558 (0,555-0,560) **p=0,002***	0,562 (0,558-0,571)	0,567 (0,560-0,569)	0,566 (0,559-0,571)
S ОП гранул	0,5175 (0,516-0,519)	0,515 (0,511-0,520)	0,516 (0,512-0,521)	0,520 (0,514-0,523)	0,519 (0,515-0,522)
S ОП кластеров	0,583 (0,579-0,586)	0,577 (0,573-0,590)	0,585 (0,590-0,594)	0,589 (0,584-0,597)	0,589 (0,580-0,593)
S площадь	13,1 (12,9-13,7)	14,1 (12,4-15,6)	13,2 (12,8-14,1)	13,7 (12,8-14,9)	13,4 (12,8-14,2)
Активность СДГ (S ИОП)	907,6 (839,2-945,9) **p=0,000***	850,6 (763,7-899,9) **p=0,000***	960,8 (827-1040,4)	979,5 (943,1-1016,8)	989,4 (937,1-1068,7)
H ОП общая	0,552 (0,550-0,551)	0,560 (0,550-0,568)	0,562 (0,560-0,564) **p=0,009***	0,565 (0,561-0,572) **p=0,000***	0,554 (0,550-0,563)
H ОП гранул	0,508 (0,506-0,512)	0,515 (0,506-0,521)	0,516 (0,514-0,521) **p=0,000***	0,519 (0,515-0,523) **p=0,000***	0,509 (0,506-0,516)
H ОП кластеров	0,569 (0,566-0,574)	0,584 (0,582-0,595) **p=0,013***	0,589 (0,586-0,597) **p=0,000***	0,592 (0,582-0,600) **p=0,000***	0,573 (0,564-0,581)
H площадь	11,8 11,1-12,7 **p= 0,000***	11,0 (10,5-18,8) **p=0,000***	14,0 (12,9-14,2)	14,3 (13,7-15,5) **p=0,026***	13,7 (13,2-14,6)
Активность НАДН-Д (H ИОП)	772,2 (715,8-796,8)	625,6 (620,2-689,6) **p=0,018***	960,5 (933,9-1002,7) **p=0,000***	1069,1 (921,4-1134) **p=0,000***	793,2 (693,6-890,9)
L ОП общая	0,544 (0,539-0,548)	0,422 (0,364-0,480) **p=0,001***	0,543 (0,523-0,546) **p=0,021***	-	0,547 (0,545-0,550)
L ОП гранул	0,502 (0,498-0,505)	0,421 (0,364-0,477) **p=0,001***	0,503 (0,500-0,517)	-	0,504 (0,502-0,507)
L ОП кластеров	0,553 (0,541-0,566) **p=0,028***	0,501 (0,460-0,542) **p=0,002***	0,560 (0,555-0,660)	-	0,563 (0,558-0,567)
L площадь	9,74 (8,287-10,52)	9,82 (9,02-10,54)	9,86 (9,29 -10,43)	-	8,850 (7,876-10,0)
Активность ЛДГ (L ИОП)	465,4 (423,7-608)	330,4 (287,8-373,0) **p=0,001***	492,1 (492 -549,5)	-	499,4 (391,5-543,2

*- отличия показателей в сравнении с условно здоровыми лицами, значимые на уровне p< 0,05 (критерий Манна Уитни), выделены жирным шрифтом ** n - число исследований

У больных ФКУ грудного и раннего возраста (от 0 до 2 лет) установлено достоверное снижение интегральной оптической плотности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) (p=0,000), за счет незначительного снижения каждого морфологического показателя. У детей с ФКУ в возрасте 2-6 лет также отмечено статистически значимое снижение интегральной оптической плотности СДГ (p=0,000) за счет снижения оптической плотности очагов ферментной реакции.

По мере взросления пациентов с ФКУ активность СДГ повышается за счет увеличения всех показателей к подростковому (12-18 лет) и у взрослых (старше 18 лет) достигает значений, соответствующих показателям в группе условно здоровых.

Выявлено, что активность НАДН-Д, которая у больных с ФКУ грудного и раннего возраста не отличалась от референсных значений, в дошкольном возрасте снижалась по сравнению с условно здоровыми лицами (p=0,018), а затем повышалась у подростков и взрослых (p=0,000 и p=0,000 соответственно), при этом увеличение происходило за счет достоверного повышения оптической плотности гранул (p=0,000) и кластеров (p=0,000), а у взрослых еще и за счет увеличения площади очагов ферментной реакции (p=0,026) (рис. 53).

Анализ соотношения СДГ и НАДН-Д установил, что у детей младше 12 лет данный показатель не отличается от такового у условно здоровых лиц, а у пациентов старше 12 лет он достоверно снижается за счет увеличения активность НАДН-Д относительно группы сравнения: значимость различия для возраста 12-18 лет составляет p=0,000 , для возраста 19-38 лет - p= 0,000. (рис. 54).

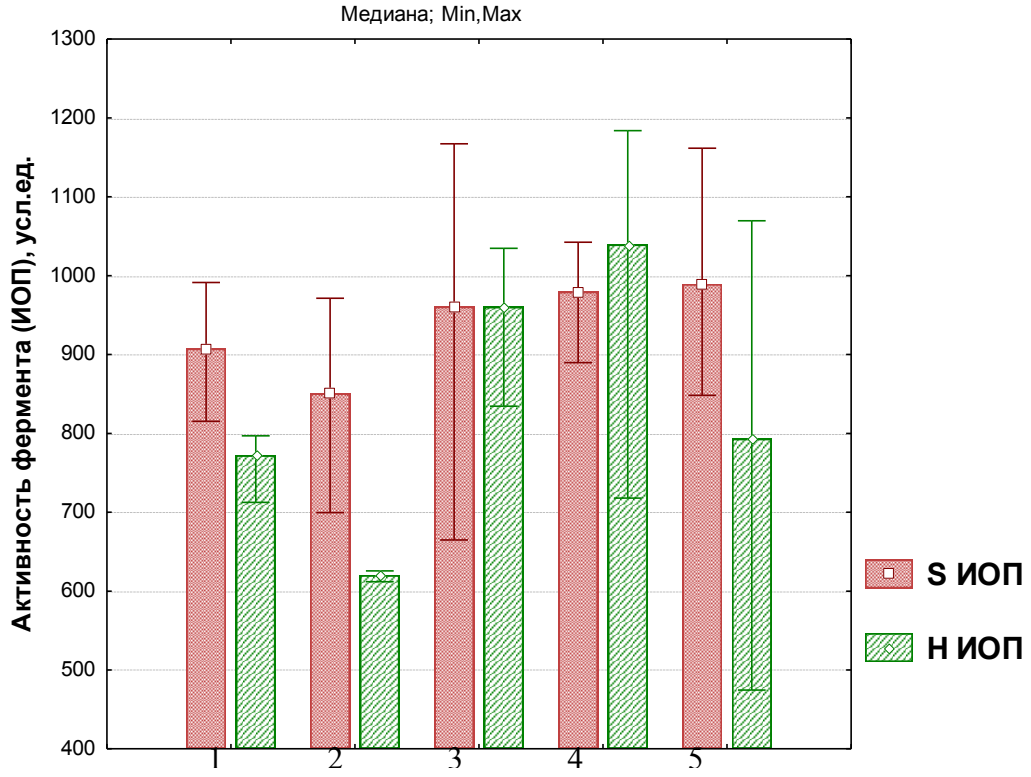


Рисунок 53. Активность внутриклеточных ферментов лимфоцитов (СДГ и НАДН –Д) у пациентов с фенилкетонурией с ФКУ в возрасте от рождения до 2 лет (1), от 2 до 6 лет (2), от 12 до 18 лет (3), от 19 до 36 лет (4) относительно группы сравнения (5).

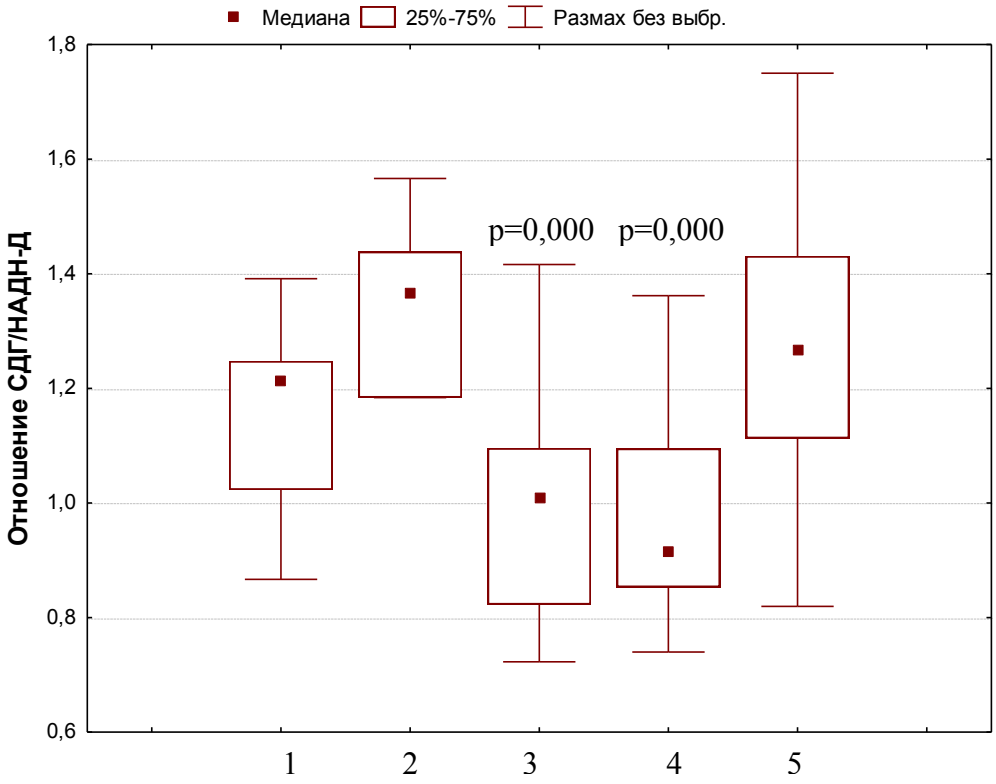


Рисунок 54. Соотношение СДГ/НАДН у пациентов с ФКУ в возрасте от рождения до 2 лет (1), от 2 до 6 лет (2), от 12 до 18 лет (3), от 19 до 36 лет (4) относительно группы сравнения (5).

Выявлено, что активность внутриклеточного фермента лактатдегидрогеназы (интегральная оптическая плотность) у пациентов раннего возраста не отличается от таковой у условно здоровых детей. У больных ФКУ в возрасте 2-6 лет оптическая плотность гранул и кластеров значимо ниже по сравнению с референсными значениями (p=0,001 и p=0,002 соответственно), что приводит к снижению общей активности ЛДГ (ИОП) (p=0,001). По мере взросления детей с ФКУ активность данного фермента увеличивается и к подростковому возрасту (12-18 лет) достигает показателей группы сравнения (рис. 55).

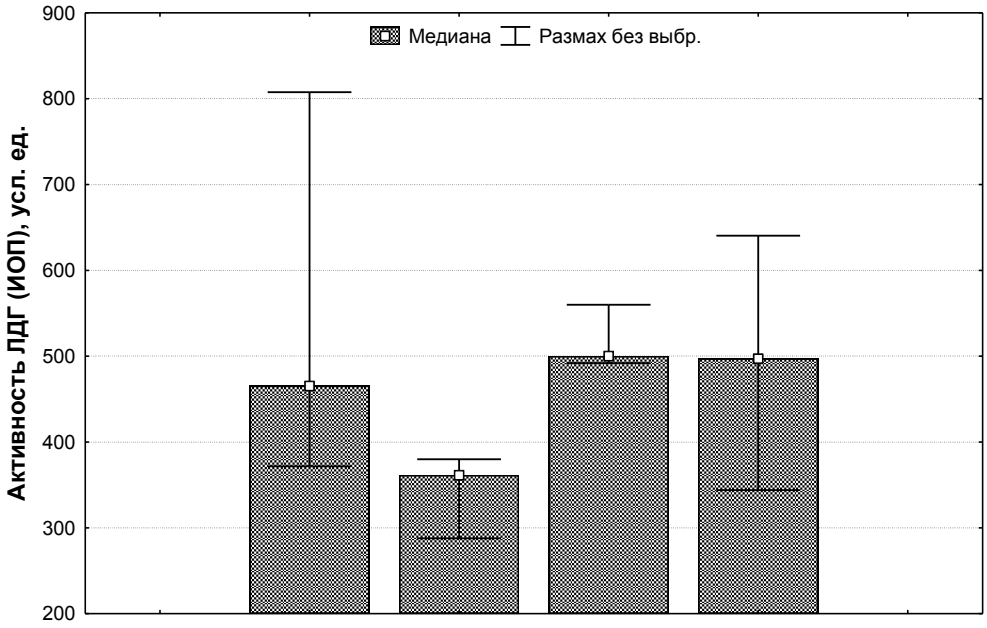


Рисунок 55. Возрастная динамика показателей активности лактатдегидрогеназы у пациентов с фенилкетонурией различного возраста.

Было рассмотрено влияние повышенного уровня ФА на активность внутриклеточных ферментов у больных ФКУ. Данные представлены в таблице 81.

Таблица 81

Морфометрические параметры активности внутриклеточных ферментов лимфоцитов периферической крови у больных фенилкетонурией с допустимым и повышенным содержанием фенилаланина в сыворотке крови.

Показатели морфометрии	Группа F (n=23) допустимый уровень ФА в крови			Группа G (n=22) повышенный уровень ФА в крови			p*
	медиана	25 квартиль	75 квартиль	медиана	25 квартиль	75 квартиль	
S ОП общая	0,561	0,568	0,564	0,566	0,560	0,570	**0,041***
S ОП гранул	0,515	0,514	0,519	0,520	0,514	0,521	0,128
S ОП кластеров	0,584	0,580	0,589	0,586	0,576	0,594	0,616
S площадь	12,979	12,770	13,670	14,150	13,099	15,566	**0,000***
Активность СДГ (S ИОП)	924,501	876,698	969,484	977,658	907,562	1062,165	**0,010***
H ОП общая	0,561	0,554	0,566	0,560	0,564	0,567	0,633
H ОП гранул	0,515	0,510	0,520	0,515	0,513	0,524	0,518
H ОП кластеров	0,587	0,578	0,595	0,584	0,581	0,503	0,336
H площадь	13,508	12,241	13.890	14,200	14,074	15,330	**0,010***
Активность НАДН-Д (H ИОП)	942,749	756,311	1018,692	981,0	825,0	1085,94	0,184
L ОП общая	0,543	0,364	0,546	0,523	0,324	0,546	0,394
L ОП гранул	0,501	0,364	0,504	0,503	0,324	0,517	0,818
L ОП кластеров	0,548	0,460	0,558	0,560	0,464	0,660	0,132
L площадь	8,916	8,092	9,740	9,292	9,291	9,292	1,200
Активность ЛДГ (L ИОП)	386,86	318,90	451,708	492,05	471,6	496,1	**0,002***

*- уровень значимости критерия Манна Уитни, выделен жирным шрифтом при значениях p<0,05.

Установлено, что у пациентов с повышенным уровнем фенилаланина в крови (группа G) показатели активности СДГ и ЛДГ были значимо выше (p=0,010 и p=0,002 соответственно) по сравнению с пациентами с допустимым содержанием ФА (группа F). Значимых отличий активности НАДН у больных указанных групп выявлено не было (p=0,184) (рис. 56). Следует отметить, что в данном случае возрастные особенности активности ферментов у пациентов с ФКУ не учитывались.

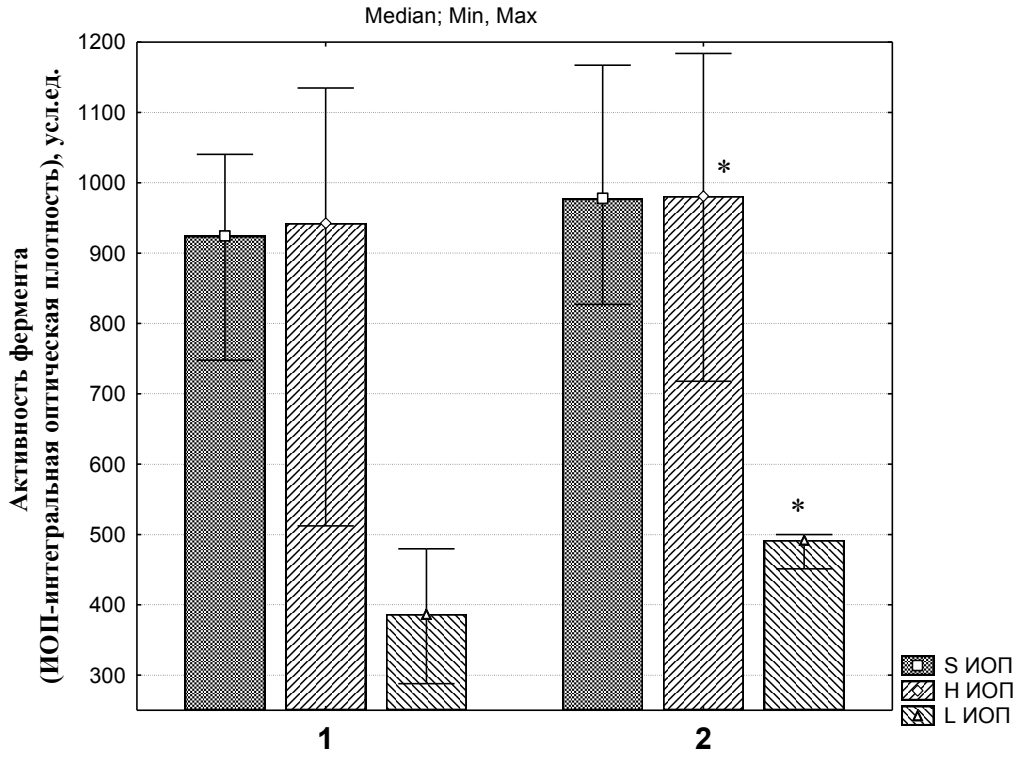


Рисунок 56. Интегральная оптическая плотность ферментов сукцинатдегидрогеназы (S ИОП), никотинамидадениндинуклеотид дегидрогеназы (H ИОП), лактатдегидрогеназы (L ИОП) у детей с фенилкетонурией при допустимом (1) и повышенном (2) уровне фенилаланина в крови.

Проведено сравнение активности внутриклеточных ферментов СДГ и НАДН у пациентов в возрасте старше и младше 12 лет с повышенным и допустимым уровнем ФА в крови (табл.82 –83).

Таблица 82.

Морфометрические параметры активности внутриклеточных ферментов лимфоцитов периферической крови у больных фенилкетонурией младше 12 лет с допустимым и повышенным содержанием фенилаланина в сыворотке крови

Показатели морфометрии	Больные ФКУ младше 12 лет (n= 22)						p*
	Допустимый ФА крови (n=10)			Повышенный ФА крови (n=5)			
	Медиана	25 квартиль	75 квартиль	медиана	25 квартиль	75 квартиль	
S ОП общая	0,562	0,555	0,565	0,565	0,560	0,565	0,257
S ОП гранул	0,516	0,511	0,519	0,518	0,518	0.520	0,257
S ОП кластеров	0,579	0,573	0,588	0,582	0,540	0,582	0.343
S площадь	884,84	815,26	971,36	13,099	13,099	13,099	1,054
S ИОП	884,84	815,26	971,36	907,56	669,1	907,56	0,343
H ОП общая	0,551	0,549	0.561	0,552	0,387	0,552	0,343
H ОП гранул	0,508	0,506	0,515	0,507	0,369	0,507	0,129
H ОП кластеров	0,569	0,566	0,582	0,568	0,549	0,568	0,054
H площадь	11,96	11,00	12,71	11,098	11,098	11,098	0,448
H ИОП	715,79	620,21	948,65	741,34	741,34	772,2	0,687

*- уровень значимости критерия Манна Уитни

Таблица 83.

Морфометрические параметры активности внутриклеточных ферментов лимфоцитов периферической крови у больных фенилкетонурией старше 12 лет с допустимым и повышенным содержанием фенилаланина в сыворотке крови

Показатели морфометрии	Больные ФКУ старше 12 лет (n= 22)						p*
	Допустимый ФА крови (n=10)			Повышенный ФА крови (n=5)			
	Медиана	25 квартиль	75 квартиль	медиана	25 квартиль	75 квартиль	
S ОП общая	0,561	0,559	0,563	0,567	0,561	0,570	0,233
S ОП гранул	0,515	0,514	0,517	0,520	0,514	0,521	0,408
S ОП кластеров	0,585	0,581	0,594	0,590	0,583	0,594	0,751
S площадь	12,88	12,71	13,20	14,649	14,073	15,707	**0,000***
S ИОП	941,54	890,18	967,6	991,234	971,00	1062,2	**0,000***
H ОП общая	0,564	0,561	0,569	0,562	0,559	0,568	0,284
H ОП гранул	0,517	0,515	0,521	0,518	0,514	0,526	0,707
H ОП кластеров	0,589	0,586	0,597	0,590	0,582	0,603	0,446
H площадь	13,689	13,375	13,890	14,351	14,09	15,33	**0,004***
H ИОП	999,525	855,998	1034,593	994,77	942,19	1106,84	0,544

*- уровень значимости критерия Манна Уитни выделен жирным шрифтом при значениях p<0,05.

Как следует из таблиц 82 и 83, среди детей младше 12 лет с допустимым и повышенным уровнем фенилаланина не было выявлено значимых различий активности ферментов СДГ и НАДН ни по одному из морфометрических показателей.

У пациентов старше 12 лет были выявлены следующие различия: у больных с повышенным уровнем ФА в сыворотке крови значимо выше была активность СДГ (для площади гранул p=0,000, для интегральной оптической площади p=0,000) в сравнении с показателями пациентов с допустимыми значениями ФА. У пациентов с повышенным уровнем ФА крови выявлено значимое повышение площади НАДН-Д (Н площадь) (p=0,004) (рис. 57-59).

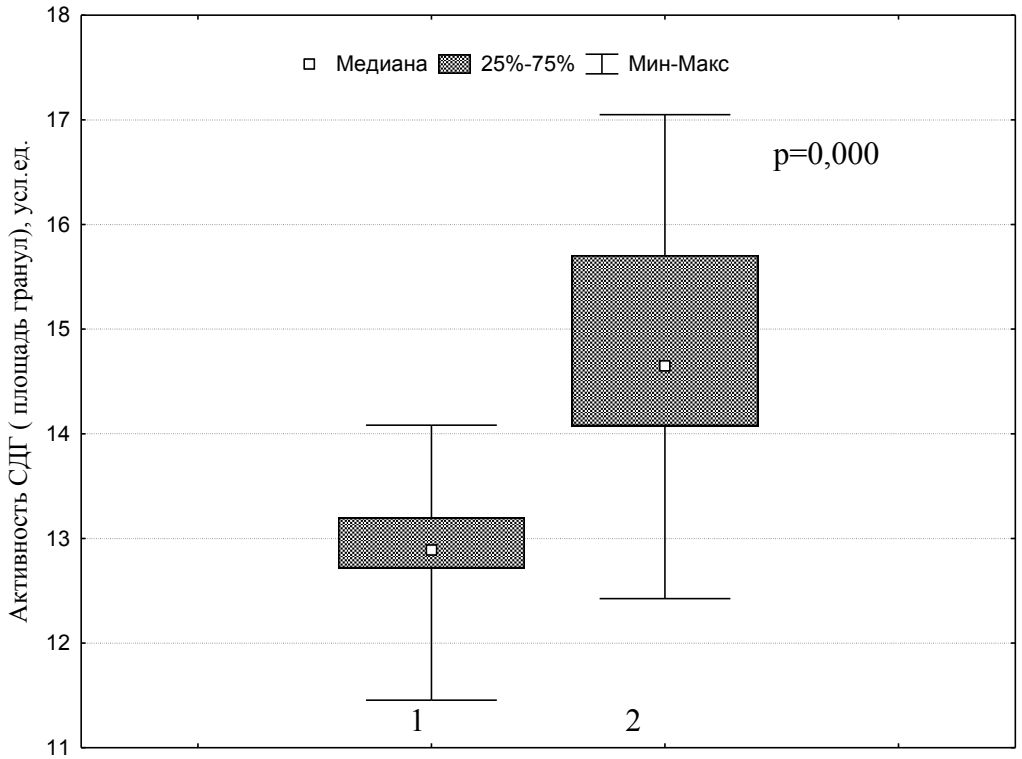


Рисунок 57. Активность сукцинатдегидрогеназы (площадь гранул) у пациентов старше 12 лет с допустимым (1) и повышенным (2) уровнем фенилаланина крови.

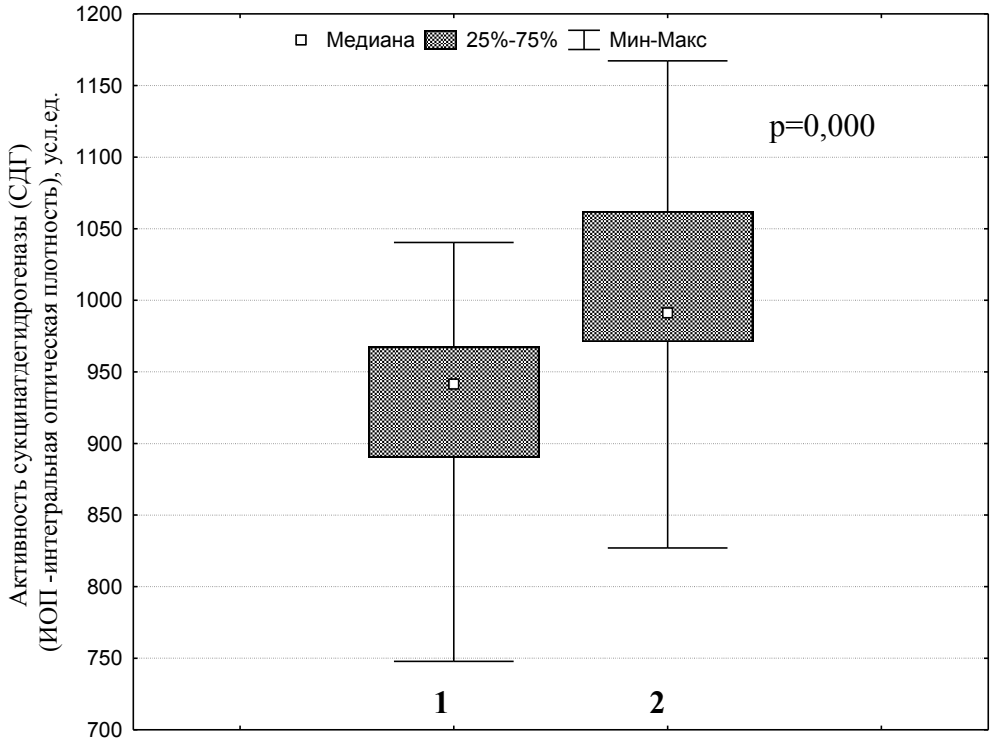


Рисунок 58. Активность СДГ (интегральная оптическая плотность) у пациентов старше 12 лет с допустимым (1) и повышенным (2) уровнем фенилаланина в крови..

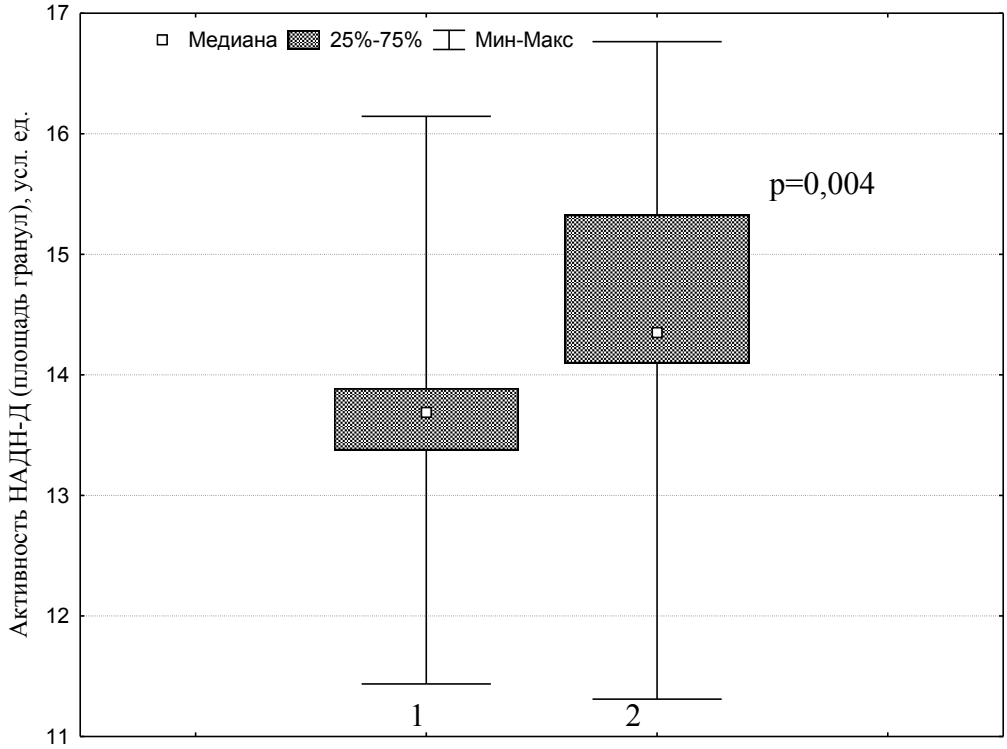


Рисунок 59. Активность НАДН-Д (площадь гранул) у пациентов старше 12 лет с допустимым (1) и повышенным (2) уровнем фенилаланина в крови.

Установлено, что повышение уровня фенилаланина в сыворотке крови выше допустимых значений оказывает влияние на активность ферментов дыхательной цепи у пациентов старшего возраста, что выражается в повышении активности сукцинатдегидрогеназы и отдельных показателей активности НАДН-дегидрогеназы. У пациентов младше 12 лет не было выявлено значимых изменений активности михондриальных ферментов СДГ и НАДН-Д, что может быть связано с кратковременными эпизодическими подъемами ФА в крови в отличие от больных ФКУ старшего возраста, у которых отмечается более длительная экспозиция повышенного уровня ФА на фоне расширенной диеты и необоснованного отказа от приема специализированных продуктов. Факты нарушения диеты пациентами с ФКУ, начиная со школьного возраста, приводящие к нежелательным явлениям, описаны MacDonald A. с соавт. (1996), Bik-Multanowski M. с соавт. (2008) [78, 190].

Таким образом, в результате впервые проведенного нами исследования состояния иммунного статуса и активности внутриклеточных ферментов лимфоцитов периферической крови у больных ФКУ установлено значимое снижение абсолютного количества Т-зрелых лимфоцитов за счет цитотоксических Т–клеток, наиболее выраженное у пациентов старше 12 лет. Для большинства пациентов с ФКУ было характерно снижение количества В-лимфоцитов, при этом у пациентов с повышенным уровнем фенилаланина в крови это снижение было более выражено по сравнению с больными, у которых ФА был в пределах допустимых величин.

Установлено, что активность внутриклеточных ферментов у пациентов с ФКУ меняется с возрастом. У больных раннего (с 6 месяцев до 2 лет) и младшего (2-6 лет) возраста отмечено снижение активности сукцинатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы, которая восстанавливается к подростковому возрасту (12-18 лет). Активность НАДН-дегидрогеназы, сниженная у пациентов младшего возраста, повышается у больных ФКУ к подростковому возрасту и у взрослых возрасте превышает таковую в 1,4 раза относительно показателей условно здоровых лиц ($p=0,000$).

Учитывая, что с возрастом у больных ФКУ отмечается снижение абсолютного количества популяции зрелых Т-лимфоцитов за счет Т-цитотоксических клеток, то повышение активности ферментов дыхательной цепи можно рассматривать как компенсаторный механизм для поддержания функционирования иммунной системы.

Глава 7. АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ, КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ И АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТОВ С ГАЛАКТОЗЕМИЕЙ I ТИПА

В исследовании прняли участие дети с галактоземией, которые составили группу II. Под наблюдением находился 101 ребенок с повышенным уровнем галактозы, выявленным в результате неонатального скрининга, и снижением активности фермента Г-1-ФУТ (галактоземия I типа). Среди детей было 54 (53,5%) мальчика и 47 (46,5%) девочек (соотношение числа мальчиков к числу девочек составило 1,15:1).

На основании клинической формы заболевания и тяжести состояния при первичном обращении за медицинской помощью больные были распределены на 3 подгруппы. В подгруппу IIA вошли 39 пациентов с тяжелым жизнеугрожающим течением заболевания (классическая галактоземия), возраст детей на момент наблюдения от 5 дней до 16 лет. Подгруппу IIB составили 28 детей в возрасте от 7 дней до 6 месяцев со среднетяжелым течением болезни, подгруппу IIC- 34 ребенка от 1,5 до 11 месяцев с легкими проявлениями галактоземии. Среднетяжелое и легкое течение галактоземии (подгруппы IIB и IIC) отнесены к клиническим вариантам галктоземии I типа (табл. 84).

Таблица 84

Характеристика больных с галактоземией тип I (группа II).

Показатели		Подгруппы						Всего	
		IIA		IIB		IIC			
		Течение заболевания							
		Тяжелое		Средне-тяжелое		Легкое			
		n	%	n	%	n	%	n	%
Число пациентов		39	39	28	28	34	34	101	100
пол	М	21	54	15	54	18	53	54	54
	Ж	18	46	13	46	16	47	47	475
Возраст		3 дня – 16 лет		7 дней – 6 мес		1,5 мес – 11 мес		3 дня – 16 лет	

Состояние расценивалось как тяжелое при наличии прогрессирующей потери массы тела, геморрагического синдрома, симптомов угнетения ЦНС и полиорганной недостаточности, требующих применения комплексной

интенсивной терапии и проведения гемотрансфузии. Уровень галактозы крови при тяжелом течении был выше 20мг%.

У пациентов, находившихся в состоянии средней тяжести, отмечалось повышение галактозы крови от 10 до 20 мг%, умеренные гепатомегалия и синдром цитолиза, желтуха 1-2 степени, инфекция мочевых путей, синдром срыгивания.

При легком течении заболевания галактоза крови колебалась в интервале 7-10 мг%, клинические симптомы были слабо выражены, характеризовались функциональными нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта (срыгивания, неустойчивый стул), пограничными показателями трансаминаз печени, увеличением печени.

В ходе неонатального скрининга, проводимого на территории Российской Федерации с октября 2006 г, диагноз классической галактоземии был поставлен 93 (92%) наблюдаемым пациентам на основании повышенного уровня галактозы в сыворотке крови («cut off» 7мг%). У 8 (8%) больных заболевание было выявлено в результате дифференциально диагностического обследования на фоне тяжелой клинической симптоматики.

7.1 Анамнестические данные пациентов с галактоземией I типа

У всех пациентов был проведен анализ родословной глубиной не менее 3-х поколений. Вся информация была получена при непосредственном опросе родителей пациентов и данных медицинской документации.

Анализ семейного анамнеза показал, что 3 (2,9%) ребенка из общего числа больных имели сибсов с галактоземией, ранняя младенческая смертность отмечалась в семьях 9 (8,9%) больных, непереносимость молочных продуктов у родителей 3 (2,9%) пациентов, заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, инфаркт) отмечались у родственников 47 (46,5%) детей, сахарный диабет II типа – в 15 (14,9%) случаях, онкологические заболевания, болезнь Жильбера и конституциональная низкорослость - по 1 (1%) случаю (табл.85).

Таблица 85

Результаты анализа родословной семей пациентов с галактоземией тип I

Показатель	Подгруппы							
	IIA n=39		IIB n=28		IIC n=34		всего n=101	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Сибсы с галактоземией	2	5	1	4	-	-	3	2,9
Ранняя младенческая смертность	6	15	2	7	1	1	9	8,9
Непереносимость молочных продуктов	2	5	1	4	-	-	3	2,9
Болезни сердечно-сосудистой системы	17	44	14	50	16	16	47	46,5
Сахарный диабет II типа	10	26	3	11	2	2	15	14,9
Болезни печени, в т.ч. болезнь Жильбера	1	3	-	-	-	-	1	1
Конституциональная низкорослость	1	3	-	-	-	-	1	1
Онкологические заболевания	1	3	-	-	-	-	1	1

Из таблицы 85 следует, что отягощенная наследственность по галактоземии, ранней младенческой смертности, а также сахарному диабету, сердечнососудистым и другим более редким заболеваниям имела место в 79,1% случаях.

Анализ течения перинатального периода основывался на данных акушерско-гинекологического анамнеза, показателях состояния ребенка при рождении, также оценивался характер вскармливания новорожденных детей в первую неделю жизни (табл. 86).

Таблица 86

Данные акушерско-гинекологического анамнеза, состояния детей с галактоземией при рождении и характер их вскармливания в постнатальном периоде

Показатель		Подгруппы							
		IIA n=39		IIB n=28		IIC n=34		всего n=101	
		n	%	n	%	n	%	n	%
	первая беременность	13	33	19	68	18	53	50	49,5
	повторная беременность	26	67	9	32	16	47	51	50,5
	бесплодие	6	15	1	4	-	-	7	6,9
	невынашива-	2	5	2	7	1	3	5	4,9

	ние, замершая беременность								
	многоплодная беременность (двойни)	-	-	2	7,1	-	-	2	1,9
Акушерский анамнез и течение беременности	патология беременности в т.ч.	17	44	10	36	11	32	38	37,6
	-гестозы легкой степени	5	13	4	14	6	18	15	14,9
	-гестозы средней тяжести	8	21	5	18	3	8	16	15,8
	угроза прерывания	4	11	1	4	2	6	7	6,9
	беременность, наступившая в результате ЭКО	-	-	2	7	-	-	2	1,9
Течение родов	самопроизвольные	36	36	27	27	34	34	97	96,0
	оперативные	3	8	1	4	-	-	4	4,0
Оценка по шкале Апгар на 1-5 мин.	8-9 баллов	34	87	24	86	33	97	91	90,1
	7-8 баллов	2	5	2	7	1	3	5	4,9
	5-6 баллов	3	3	2	2	-	-	5	4,95
Число детей с асфиксией при рождении		5	13	4	14	1	3	10	9,9
Вид вскармливания	грудное	29	74	19	68	21	62	69	68,3
	смешанное	3	8	2	7	5	15	10	9,9
	искусственное, в т.ч. смеси на основе изолята соевого белка	7 2	18 5	7 -	25 -	8 -	24 -	22 2	21,8 2,0

Как следует из таблицы 86, от первой беременности родилось 50 (49,5%) детей, от повторных беременностей – 51 (50,5%) ребенок. 7 семейных пар (6,9 %) страдали бесплодием (при желании иметь ребенка беременность не наступала в течение 2 и более лет), впоследствии у 6 из этих пар родились дети с тяжелой формой галактоземии. В одном случае беременность наступила в результате экстракорпорального оплодотворения, родились дизиготные близнецы со среднетяжелой формой галактоземии.

Осложненное течение беременности в виде угрозы прерывания, гестозов легкой и средней степени тяжести наблюдалось у 38 (37,6%) женщин, из них у 17

(43,5%) матерей пациентов подгруппы IIA, у 10 (35,7%) - подгруппы IIB, у 11 (32,4%) - подгруппы IIC. Тяжелых гестозов отмечено не было.

Все дети родились доношенными на 38 - 41 неделе гестации, в результате самопроизвольных родов на свет появилось большинство - 97 (96%) детей, в результате оперативных родов – 4 (4%) ребенка.

Оценка по шкале Апгар на 1-5 минутах жизни составляла 8-9 баллов у большинства детей - 91 (90,1%), признаки асфиксии легкой степени (7-8 баллов) отмечались у 5 (4,95%) новорожденных детей, асфиксия средней степени тяжести (5-6 баллов) - у 5 (4,95%) младенцев.

Характер вскармливания новорожденных детей в постнатальном периоде был различным: 69 (68,3%) младенцев находились на грудном вскармливании, 10 (9,9%) получали докорм адаптированными смесями (смешанное вскармливание), 22 (21,8%) ребенка находились на искусственном вскармливании, из них 20 детей получали адаптированные молочные смеси с лактозой , а 2 ребенка из семьи с отягощенным анамнезом по галактоземии с рождения вскармливались безлактозной смесью на основе изолята соевого белка.

7.2. Антропометрические показатели больных с галактоземией I типа

Данные антропометрии *при рождении*, полученные из обменных, амбулаторных карт и/или стационарных историй болезни пациентов, представлены в таблице 88.

Таблица 88

Показатели физического развития больных с галактоземией I типа при рождении

Показатели		Подгруппы								
		IIA n= 39			IIB n=28			IIC n=34		
		М	Ж	Всего	М	Ж	Всего	М	Ж	Всего
Рост, см	M	51,7	51,4	51,4	52,4	51,3	51,5	50,9	51,1	52,1
	σ	1,96	1,07	1,7	1,72	1,94	1,76	1,89	1,67	1,36
	Min	49	49	49	50	48	48	48	48	48
	Max	54	53	54	54	53	54	54	54	54
Масса тела, г	M	3520	3358	3397	3547	3393	3410	3207	3307	3450
	σ	247	258	448	207	530	295	396	383	287
	Min	3000	2500	2500	3340	2580	2580	2800	2730	2730
	Max	3850	3730	3850	3850	4470	4470	4220	4100	4220

Установлено, что у детей с галактоземией всех подгрупп средние значения антропометрических показателей при рождении были в пределах средневозрастных стандартов. Абсолютные величины массы тела составляли 3419±422 г (колебания 2520-4470 г), роста - 51,5±2,0 см (48-55 см). При этом в подгруппе IIA показатели массы тела и роста имели значения 3397±448 г (2500-3850 г) и 51,4±1,7 см (49-54 см); в подгруппе IIB - 3410±295 г (3000-3730 г) и 51,1±1,76 см (48-54 см), в подгруппе IIC - 3450±287 г (2730-4220 г), 52,1±1,36 см (48-54 см) соответственно. Значимых различий между данными показателями выявлено не было (критерий Краскела Уоллиса, p=0,065).

Распределение показателей Z- scores массы тела, роста и ИМТ по отношению к возрасту у детей с галактоземией при рождении представлены в таблице 89.

Таблица 89

Сравнительная оценка показателей Z-scores физического развития больных с галактоземией I типа при рождении*

Z-scores		ниже-2 SD	от -2 до -1 SD	от -1 до +1 SD	от + 1 до +2 SD	выше +2 SD
Общее число детей группы II (n=101)						
Масса тела/возраст	n	1	17	79	3	1
	%	1	16,8	78,2	3	1
Рост/возраст	n	-	-	94	4	3
	%	-	-	93,1	3,9	3,0
ИМТ/возраст	n	2	20	78	1	-
	%	2	19,8	77,2	1	-
Общее число детей подгруппы II A (n=39)						
Масса тела/возраст	n	-	-	38	1	-
	%	-	-	97	3	-
	p^1	**0,000****	**-**	**0,002****	1,000	0,122
Рост/возраст	n	-	-	37	1	1
	%	-	-	95	3	3
	p^1	-	-	0,205	0,335	1,000
ИМТ/возраст	n	-	2	37	-	-
	%	-	5	94,8	-	-
	p^1	0,122	**0,001****	**0,001****	0,122	-
Общее число детей подгруппы II B (n=28)						
Масса тела/возраст	n	-	6	20	1	1
	%	-	21	71	4	4
	p^2	0,247	0,425	0,764	1,000	0,122
Рост/возраст	n	-	-	25	2	1
	%	-	-	89	7	4
	p^2	-	-	0,322	0,335	1,000
ИМТ/возраст	n	1	9	17	1	-

	%	4	32	61	4	-
	p^2	1,000	0,759	0,655	0,122	
Общее число детей подгруппы II С (n=34)						
Масса тела/возраст	n	1	11	21	1	-
	%	3	32	62	3	-
	p^3	0,247	**0,000****	**0,002****	1,000	
Рост/возраст	n	-	-	32	1	1
	%	-	-	94	3	3
	p^3	-	-	1,000	1,000	1,000
ИМТ/возраст	n	1	9	24	-	-
	%	3	27	71	-	-
	p^3	0,247	**0,003****	**0,002****	-	-

*- выделенные колонки обозначают средневозрастные показатели Z-score, уровень значимости различий p^1- показателей подгрупп IIA и IIB, p^2- показателей подгрупп IIB и IIC, p^3- показателей подгрупп IIA и IIC, ** значения статистически значимы при $p<0,05$.

При рождении, согласно оценке Z - score ИМТ к возрасту, показатели физического развития у большинства (97%) детей соответствовали средневозрастным, у 1 (1%) ребенка отмечалась избыточная масса тела, у 2 (2%) младенцев – признаки недостаточности питания, обусловоенной внутриутробной гипотрофией. В исследуемых подгруппах детей с галактоземией Z - score ИМТ к возрасту соответствовал средним величинам у всех новорожденных подгруппы II А, у 93% - подгруппы II В и 97% - подгруппы IIС. Имели место различия в распределении показателей внутри средневозрастных: так в подгруппе IIA все дети были с массой тела в пределах -1+2SD, что было значимо больше по сравнению с подгруппами IIB (p=0,002) и IIC (p=0,000) (критерий Фишера двусторонний точный).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что в исследуемых подгруппах детей с галактоземией выраженных различий показателей физического развития при рождении выявлено не было.

Показатели физического развития перед назначением диетотерапии оценивали в стационаре или на амбулаторном приеме.

Антропометрические показатели больных с галактоземией в зависимости от тяжести течения заболевания перед назначением диетотерапии представлены в таблице 90, статистическая значимость различий показателей Z scores перед назначением диетотерапии в подгруппах детей с галактоземией оценивали с помощью критерия Фишера (двусторонний точный).

Таблица 90

Показатели физического развития у больных с галактоземией I типа перед назначением диетотерапии*

Z-scores		ниже-2 SD	от -2 до -1 SD	от -1 до +1 SD	от + 1 до +2 SD	выше +2 SD
Общее число детей группы II (n=101)						
Масса тела/возраст	n	31	27	35	8	-
	%	30,7	26,7	34,7	7,9	-
Рост/возраст	n	3	58	36	4	-
	%	3	57,4	35,6	4	-
ИМТ/возраст	n	31	27	40	3	-
	%	30,7	26,7	39,6	3	-
Общее число детей подгруппы II A (n=39)						
Масса тела/возраст	n	30	9	-	-	-
	%	77	23	-	-	-
	p^1	**0,003****	**0,003****			
Рост/возраст	n	2	32	5	-	-
	%	5	82	13	-	-
	p^1	0,378	0,378			
ИМТ/возраст	n	31	8	0	-	-
	%	80	21	0	-	-
	p^1	**0,000****	**0,008****		0,122	-
Общее число детей подгруппы II B (n=28)						
Масса тела/возраст	n	1	8	13	6	-
	%	4	29	46	21	-
	p^2	0,122	0,122			-
Рост/возраст	n	1	12	13	2	-
	%	4	43	46	7	-
	p^2	0,122	0,122			-
ИМТ/возраст	n	-	9	18	1	-
	%	-	32	64	4	-
	p^2	-	0,748		0,748	-
Общее число детей подгруппы II C (n=34)						
Масса тела/возраст	n	-	10	22	2	-
	%	-	30	65	6	-
	p^3	**0,000****	**0,000****			-
Рост/возраст	n	-	14	18	2	-
	%	-	41	53	6	-
	p^3	0,061	0,061			
ИМТ/возраст	n	-	10	22	2	-
	%	-	29	65	6	-
	p^3	**0,000****	**0,023****		**0,031****	

*- выделенные колонки обозначают средневозрастные показатели Z-score, уровень значимости различий p^1- показателей подгрупп IIA и IIB, p^2- показателей подгрупп IIB и IIC, p^3- показателей подгрупп IIA и IIC, ** значения статистически значимы при $p<0,05$.

Оценка антропометрических данных *до начала диетотерапии* показала, что:

- *в подгруппе IIA* средневозрастные параметры Z-score массы тела к возрасту имели только 9 (23%) больных (значимо меньше по сравнению с подгруппой IIB (p=0,003) и подгруппой IIC (p=0,000), у большинства больных - 30 (77%) детей он был ниже -2SD (значимо больше по сравнению с подгруппой IIB (p=0,003) и подгруппой IIC (p=0,000)). Z-score роста к возрасту находился в пределах средневозрастных величин у подавляющего большинства 37 (95%) пациентов, различия не значимы в сравнении с подгруппами IIB(p=0,378) и IIC (p=0,061); данный показатель был ниже -2SD у 2 (8%) пациентов (значимо больше по сравнению с подгруппой IIC, p=0,008); Z-score ИМТ к возрасту был в средневозрастных пределах только у 8 (21%) больных (значимо меньше по сравнению с подгруппой IIB (p=0,008) и подгруппой IIC (p=0,023), у 31 (80%) больного этот показатель был ниже -2SD (значимо больше по сравнению с подгруппами IIB (p=0,000) и IIC (p=0,000);
- *в подгруппе IIB* средневозрастные параметры Z-score массы тела к возрасту имело большинство - 27 (96%) детей (значимо больше по сравнению с подгруппой IIA (p=0,003) и не значимо относительно подгруппы IIC (p=0,122); данный показатель был ниже -2SD у 1 (4%) ребенка (значимо меньше по сравнению с подгруппой IIA (p=0,003) и не значимо относительно подгруппы IIC (p=0,122); Z-score ИМТ к возрасту был в пределах нормы также у 27 (96%) детей (значимо больше по сравнению с подгруппой IIA, (p=0,008) и не значимо относительно подгруппы IIC(p=0,748); этот показатель был ниже -2SD - у 1 (4%) пациента (различия не значимы в сравнении с подгруппами IIA (p=0,378) и IIC (p=0,122); избыточная масса тела (выше +1SD) отмечалась у 1 (4%) ребенка, что не значимо по сравнению с подгруппами IIA (p=0,122) и IIC (p=0,748);
- *в подгруппе IIC* Z-score массы тела к возрасту был в пределах средневозрастных величин у всех детей (значимо больше по сравнению с подгруппой IIA (p=0,003) и не значимо относительно подгруппы IIB (p=0,122),

Z-score роста в пределах ±2SD имели все дети (не значимо по сравнению с подгруппами IIA (p=0,061) и IIB (p=0,122)), Z-score ИМТ к возрасту был в норме у 32 (94%) (значимо больше по сравнению с подгруппой IIA (p=0,023) и не значимо относительно подгруппы IIB (p=0,258), выше +1SD у 2 (6%) больных, что свидетельствовало об избыточной массе и было значимо больше по сравнению с подгруппой IIA (p=0,031) и не значимо относительно подгруппы IIB (p=0,748).

Таким образом, при рождении у больных галактоземией I типа не отмечалось значимых различий в показателях физического развития. Перед назначением диетотерапии у большинства (80%) больных на фоне тяжелых клинических симптомов заболевания были выявлены низкий Z-score ИМТ к возрасту, что свидетельствовало о недостаточности питания. Соматометрические показатели детей со среднетяжелым и легким течением заболевания значимо не отличались от средневозрастных стандартов.

Физическое развитие (показатели Z-scores) оценивали у пациентов с галактоземией *на фоне безлактозной/безгалактозной диетотерапии, использовавшейся не менее 12 месяцев*. Статистическая значимость различий показателей Z scores у детей с галактоземией в исследуемых подгруппах на фоне получаемой диетотерапии оценивалась с помощью критерия Фишера (двусторонний точный) (табл. 91).

Таблица 91

Показатели физического развития у больных с классической галактоземией на фоне безлактозной/безгалактозной диетотерапии

Z-scores		Ниже -2 SD	от -2 до -1 SD	от -1 до +1 SD	от + 1 до +2 SD	выше +2 SD
Общее число детей группы II (n=101)						
Масса тела/возраст	n	4	43	46	8	-
	%	3,96	43,6	45,5	7,9	-
Рост/возраст	n	4	50	43	4	-
	%	3,96	49,5	42,6	3,96	-
ИМТ/возраст	n	4	48	45	4	-
	%	3,96	47,5	44,6	3,96	-
Общее число детей подгруппы II А (n=39)						
Масса тела/возраст	n	3	21	13	2	-
	%	7,7	53,8	33,3	5,1	-
	P[1]	0,378	0,378			

Рост/возраст	n	4	25	9	1	-
	%	10,3	64,1	23,1	2,6	-
	P[1]	**0,002**	**0,002**			
ИМТ/возраст	n	3	25	9	2	-
	%	7,7	64,1	23,1	5,1	-
	P[1]	0,378	0,075		0,061	
Общее число детей подгруппы II B (n=28)						
Масса тела/возраст	n	1	11	13	9	-
	%	3,6	39,3	46,4	10,7	-
	P[2]	0,122	1,000			
Рост/возраст	n	-	13	14	1	-
	%	-	46,4	50	3,6	-
	P[2]		1,000			
ИМТ/возраст	n	1	12	15	-	-
	%	3,6	42,8	53,6	-	-
	P[2]	0,122	0,748		**0,031***	
Общее число детей подгруппы II C (n=34)						
Масса тела/возраст	n	-	11	20	3	-
	%	-	32,4	58,8	8,8	-
	P[3]	**0,008***	**0,008***			
Рост/возраст	n	-	12	20	2	-
	%	-	35,3	58,8	5,9	-
	P[3]	**0,002***	**0,002***			
ИМТ/возраст	n	-	11	21	2	-
	%	-	32,3	61,8	5,9	-
	P[3]	**0,008***	0,228		1,000	

*- выделенные колонки обозначают средневозрастные показатели Z-score, жирным шрифтом отмечены значения $p<0,05$.[1]- различия между подгруппами IIA и IIB [2]- различия между подгруппами IIB и IIC [3]- различия между подгруппами IIA и IIC

Анализ параметров физического развития *на фоне использования безлактозной/безгалактозной диеты* в подгруппах IIA и IIB, и продолжения вскармливания грудным молоком и/или адаптированными смесями в подгруппе IIC показал, что:

- *в подгруппе IIA* число детей со средневозрастным значением Z-score массы тела к возрасту значимо увеличилось (p=0,049) и составило 36 (92,3%) детей, что не имело различий по сравнению с подгруппой IIB (p=0,378), но было значимо меньше против подгруппы IIC (p=0,008). Данный показатель оставался ниже -2SD у 3 (7,7%) пациентов, что также не имело различий по сравнению с подгруппой IIB (p=0,378), но было значимо больше против подгруппы IIC (p=0,008). Z-score роста к возрасту был в пределах средневозрастных значений у 35 (89,7%) детей, что было значимо меньше против подгрупп IIB (p=0,002) и IIC (p=0,002); Z-score рост/возраст ниже -2SD

имел место у 4 (10,3%) больных, что значимо больше против подгрупп IIB (p=0,002) и IIC(p=0,002). Z-score ИМТ/возраст был в пределах нормальных величин у 34 (87,2%) детей, значимых различий не выявлено по сравнению с подгруппами IIB (p=0,075) и IIC (p=0,228); ниже -2SD - у 3 (7,7%) больных, что не имело различий по сравнению с подгруппой IIB, (p=0,378), но было значимо больше против подгруппы IIC (p=0,008), превышал допустимую границу +1SD у 2 (5,1%) пациентов, значимых различий не выявлено с подгруппами IIB (p=0,061) и IIC (p=1,000);

- *в подгруппе IIB* Z-score массы тела к возрасту был в пределах средневозрастных величин у большинства - 27 (96,4%) детей, значимых различий с подгруппами IIA (p=0,378) и IIC (p=1,000) не было; показатель ниже -2SD имел место у 1 (3,6%) ребенка, значимых различий не выявлено с подгруппами IIA (p=0,378) и IIC (p=0,122). Средние значения Z-score рост/возраст имели все пациенты, что значимо больше по сравнению с подгруппой IIA (p=0,002) и не значимо относительно подгруппы IIC (p=1,000). Средневозрастные значения Z-score ИМТ/возраст были отмечены у 27 (96,4%) пациентов, значимых различий не выявлено с подгруппами IIA (p=0,378) и IIC (p=0,122), данный показатель был ниже -2SD - у 1 (3,6%) ребенка, значимых различий не выявлено с подгруппами IIA (p=0,075) и IIC (p=0,748);
- *в подгруппе IIC* все дети имели средневозрастные показатели Z-score массы тела к возрасту, значимо больше по сравнению с подгруппой IIA (p=0,008), с подгруппой IIB различий не выявлено (p=0,122), также 100% пациентов имели Z-score рост/возраст в пределах ±2SD, что было значимо больше по сравнению с подгруппой IIA (p=0,002). Z-score ИМТ/возраст был в пределах средневозрастных значений у 32 (94,1%) детей, что не было значимо с подгруппами IIA (p=0,228) и IIB (p=0,748), данный показатель был выше +1SD у 2 (5,9%) больных, при отсутствии значимых различий с подгруппой IIA (p=1,000) и значимо больше по сравнению с подгруппой IIB (p=0,031).

Выявлено, что после назначениея диетотарпии в подгруппе IIA число больных со средневозрастными показателями Z-score ИМТ/возраст значимо

увеличилось (p=0,000) и соответственно значимл цменьшилось яисло детей с низким показателем Z-score ИМТ/возраст (p=0,000).

Недостаточность питания легкой степени сохранялась у 3 (7,7%) больных из подгруппы IIA и была отмечена у 1 (3,6%) ребенка подгруппы IIB вследствие сниженного аппетита. На фоне диетотерапии низкий показатель Z-score роста к возрасту отмечен у 4 (10,3%) больных подгруппы IIA.

Таким образом, следствием дифференцированного подхода к назначению безлактозной/безгалактозной диеты стала положительная динамика физического развития детей с галактоземией.

7.3. Клинико - диагностические показатели и сопутствующая соматическая патология у больных с галактоземией I типа

У большинства (72,2%) пациентов с галактоземией были выявлены характерные клинические проявления заболевания, обусловленные поражением печени и других органов, а также сопутствующая соматическая патология (табл. 87).

Таблица 87

Соматическая патология у больных галактоземией до начала диетотерапии

Показатели	подгруппы						всего n=101	
	IIA n=39		IIB n=28		IIC n=34			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Клинические проявления галактоземии I типа								
Гепатомегалия	39	100	19	68	15	44	73	72,2
Срыгивания, рвота	39	100	3	11	3	9	45	44,6
Анорексия	37	95	1	4	-	-	38	37,6
Спленомегалия	34	87	3	11	-	-	37	36,6
Желтуха	28	72	6	21	-	-	34	33,7
Недостаточность питания	31	80	1	4	-	-	32	31,6
Анемический синдром	10	26	-	-	-	-	10	9,9
Геморрагический синдром,	9	23	-	-	-	-	9	8,9
Асцит	8	21	-	-	-	-	8	7,9
Катаракта	6	15	-	-	-	-	6	5,9
Ангиопатия сетчатки	1	3	1	4	-	-	2	2,0
Сопутствующие заболевания								
Малые аномалии	27	69	5	18	2	8	34	33,7

развития сердца								
Дискинезия желчных путей	4	11	3	11	5	15	12	11,9
Инфекция мочевых путей	3	8	4	14	-	-	7	6,9
Нефромегалия	3	8	3	11	1	3	7	6,9
Кишечные инфекции	6	15	-	-	-	-	6	5,9
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР)	-	-	2	7	-	-	2	2,0
Гемангиомы	1	3	1	4	-	-	2	2,0
Дилатационная кардиомиопатия	-	-	1	4	-	-	1	1,0
Киста селезенки	-	-	1	4	-	-	1	1,0
Пилоростеноз	1	3	-	-	-	-	1	1,0
Болезнь Жильбера	1	3	-	-	-	-	1	1,0

Как следует из таблицы 87 характерными для большинства больных были гепатомегалия (72,2%), срыгивания и упорные рвоты (44,6%), а также анорексия (37,6%), спленомегалия (36,6%), желтуха (33,7%), недостаточность питания (31,6%), анемия (25,6%), геморрагический синдром (8,9%), катаракта (5,9%).

Важно отметить, что указанные симптомы были слабо выражены или отсутствовали при легкой форме галактоземии, но выявлялись у большинства пациентов с тяжелым течением заболевания. Признаки врожденной катаракты были обнаружены только у 6 детей подгруппы IIA (5,9% от общего числа больных), не попавших в программу неонатального скрининга.

Клинический пример №2. Пациент Э.К. поступил в тяжелом состоянии в возрасте 1 мес 20 дней, неонатальный скрининг не проводился. Диагноз «галактоземия» был заподозрен в связи с врожденной катарактой и тяжелым состоянием ребенка. Учитывая проведение интенсивной терапии, определение содержания галактозы в крови и активности фермента галактозо 1 фосфатуридилтрансферазы (Г-1-ФУТ) не проводилось. Диагноз подтвержден в возрасте 3-х месяцев молекулярно генетическим методом (мутация K285N в гомозиготном состоянии). Внешний вид больного с тяжелой формой галактоземии I типа и двусторонней врожденной катарактой представлены на рисунках 60-61.



Рисунок 60 Общий вид больного с классической галактоземией до назначения диетотерапии: гепатоспленомегалия, портальная гипертензия, асцит (скрининг не проводился).



Рисунок 61 Двусторонняя катаракта у ребенка с классической галактоземией, выявленная в возрасте 1 мес 20 дней до назначения диетотерапии (скрининг не проводился).

Из сопутствующей патологии наиболее часто встречались малые аномалии развития сердца (33,7%), дискинезия желчных путей (11,9%), инфекции мочевых путей и нефромегалия (по 6,9%), кишечные инфекции (5,9%), пузырно-

мочеточниковый рефлюкс (2%), дилатационная кардиомиопатия, киста селезенки, пилоростеноз, болезнь Жильбера - по 1% случаев.

Повышение уровня галактозы в крови у 93 (92%) детей было выявлено по данным неонатального скрининга.

Установлено, что до получения результатов неонатального скрининга 33 (32,7%) ребенка в связи с резким ухудшением состояния здоровья были госпитализированы в отделения интенсивной терапии или реанимации новорожденных. При этом возраст детей варьировал от 5 до 14 суток жизни, составив в среднем 6,7±1,7 суток. Сроки оповещения медицинского персонала детских поликлиник по месту жительства больных детей, а также их родителей о положительных результатах неонатального скрининга на галактоземию составляли в среднем 12±2,5 суток (от 5 до 21 дней).

У 8 (8%) пациентов, не прошедших массовое тестирование, диагноз был заподозрен на основании клинических симптомов, развившихся после вскармливания грудным молоком или адаптированными смесями. Сроки установления диагноза в этом случае колебались от 23 дней до 2 месяцев жизни и в среднем составляли 36,4±4,2 дня. Впоследствии у всех больных галактоземия была подтверждена путем выявления сниженной активности фермента GALT и методом молекулярной диагностики.

Во всех случаях взятие крови для подтверждающей диагностики проводился спустя 3-4 недели после инфузионных процедур.

Оценку значений тотальной галактозы в образцах крови, полученных в результате неонатального скрининга, проводили в зависимости от степени выраженности клинических проявлений и тяжести течения заболевания.

У 29 (74%) детей подгруппы IIA средний уровень тотальной галактозы в крови составлял 68,7±14,5 мг%. Два сибса из одной семьи с отягощенным анамнезом с рождения вскармливались смесью на основе изолята соевого белка и имели более низкий уровень галактозы (8,0 и 7,3 мг% соответственно), однако, и эти уровни галактозы были выше допустимых значений отрезной линии («cut off»), установленной для первого этапа скрининга.

С помощью дисперсионного анализа Краскела Уоллиса и медианного теста установлены значимые различий исходных значений тотальной галактозы в исследуемых подгруппах (p=0,000). У пациентов подгруппы IIA уровень тотальной галактозы в крови составлял 68,7±14,5 мг%, что было значимо выше по сравнению с пациентами подгрупп IIB - 15,0±2,54 мг% (p=0,000) и IIC - 10,3±1,21 мг% (p=0,000). У пациентов подгруппы IIC содержание тотальной галактозы крови было значимо ниже (p=0,000) по сравнению с больными подгруппы IIB (табл. 92).

Таблица 92

Содержание тотальной галактозы в крови больных детей по данным неонатального скрининга

	Уровень тотальной галактозы (мг%) в подгруппах			Всего n= 93	p*
	IIA n= 29	IIB n=27	IIC n=34		
M	68,7	15,0	10,3	31,5	**0,000[1]**
σ	14,5	2,54	1,21	27,3	**0,000[2]**
Min	35	9,9	8,9	7,3	**0,000[3]**
Max	90	23,1	13,5	90	

*- значения p (критерий Манна Уитни) между подгруппами [1]- IIA IIB, [2]- IIB IIC, [3]-IIA IIC, жирным шрифтом выделены p< 0,05.

С целью подтверждения диагноза «классическая галактоземия»или «клинические варианты галактоземии» в сыворотке крови всех пациентов определяли активность фермента галактозо-1-фосфауридилтрансферазы (Г-1-ФУТ), что является «золотым стандартом» диагностики галактоземии I типа [18, 218] а также проводили ДНК диагностику. Активность Г-1-ФУТ рассчитывали в процентах от среднего арифметического референсного значения, таковым считали 8,8 Ед/г Hb (референсные значения 4,40-15,00 Е/г Hb).

Как следует из таблицы 93, снижение активности фермента Г-1-ФУТ менее 10% от нормальных величин было выявлено у 92% детей подгруппы IIA, выше 10%, но менее 25% средней нормальной активности - у 8% больных данной подгруппы. У 36% больных подгруппы IIB активность Г-1-ФУТ составляла от 10 до 25% от нормы, у 64% больных была выше 25%, в подгруппе IIC все пациенты имели активность Г-1-ФУТ выше 25% от средних референсных значений.

Таблица 93

Показатели активности фермента галактозо-1-фосфауридилтрансферазы и результаты ДНК диагностики у детей с галактоземией I типа

Показатели		Подгруппы						Всего n= 101	
		IIA (n= 39)		IIB (n=28)		IIC (n=34)			
		n	%	n	%	n	%	n	%
Активность Г-1ФУТ (% от средних референсных значений)	<10%	36	92	-	-	-	-	36	35,6
	10-25%	3	8	10	36	-	-	13	12,9
	>25%	-	-	18	64	34	100,0	52	51,5
Генотип (частые мутации Q188R,K285, полиморфизм N314D, редкие мутации –M, отсутствие мутации - N).	Q188R/Q188R	24	62	-	-	-	-	24	23,8
	K285N/K285N	4	10	-	-	-	-	4	4
	Q188R/N314D	3	8	19	68	-	-	22	21,8
	K285N/N314D	-	-	7	25	-	-	7	6,9
	M/ N314D	-	-	2	7	14	41	14	13,9
	Q188R/M	6	15	-	-	-	-	6	5,9
	M/M	2	5	-	-	-	-	2	2
	Q188R/ N	-	-	-	-	4	12	6	5,9
	N314D/N314D	-	-	-	-	16	47	16	15,8

В подгруппе IIA мажорные мутации Q188R и K285N в гомозиготном состоянии были обнаружены у 62% и 10% больных соответственно, у 5% детей выявлены более редкие мутации в гомозиготном состоянии, 15% пациентов являлись компаунд гетерозиготами по одной из мажорных и одной более редкой мутации, у 8% детей данной подгруппы мутация Q188R сочеталась с полиморфизмом Дуарте (N314D).

В подгруппе IIB у большинства (92%) больных выявлено сочетание одной из мажорных мутаций Q188R или K285N с полиморфизмом N314D (68% и 25% соответственно), у 7 % детей отмечалось сочетание более редких мутаций с полиморфизмом Дуарте.

У 41% пациентов подгруппы IIC было установлено компаунд гетерозиготное состояние редкой мутации и полиморфизма Дуарте, у 47% - гомозиготное состояние полиморфизма Дуарте, у 11% - гетерозиготное носительство мажорной мутации Q188R.

Таким образом, установлено, что у всех детей с тяжелым течением заболевания (классическая галактоземия) активность фермента галактозо-1-фосфауридилтрансферазы была резко снижена и составляла менее 10% от нормативных показателей, по данным ДНК диагностики у большинства детей были выявлены мажорные мутации Q188R и K285N в гомозиготном или компаундгетерозиготном состоянии друг с другом или более редкими мутациями, 8% детей имели генотип Q188R/ N314D. При клинических вариантах галактоземии I типа, таких как среднетяжелые формы заболевания, активность фермента GALT была в пределах 10-25% по сравнению со средним референсным значением, мажорные мутации встречались только в компаунд гетерозиготном состоянии с полиморфизмом Дуарте, при легком течении галактоземии активность фермента GALT составляла более 25% от средненормальных значений, в гене GALT обнаруживались мажорная мутация Q188R в гетерозиготном состоянии, полиморфизм Дуарте в гомозиготном состоянии или в компаундгетерозиготном состоянии с редкими мутациями.

На момент первичного обращения за медицинской помощью уровень ферментов АСТ, АЛТ и содержание билирубина в сыворотке крови у больных подгруппы IIA были значимо выше по сравнению с детьми подгрупп IIB и IIC (p=0,000), при этом уровень АСТ и АЛТ был выше референсных значений у детей обеих подгрупп, у 45% детей подгруппы IIC показатели цитолиза находились на верхней границе нормы или незначительно ее превышали (табл. 94).

Наблюдение за детьми и контроль содержания ферментов печени показали, что на фоне безлактозной/безгалактозной диеты у всех детей значения указанных биохимических параметров находились в пределах референсных значений.

Таблица 94

Уровень трансаминаз печени и общего билирубина у пациентов с галактоземией I типа до назначения и через 6 месяцев на фоне диетотерапии

Показатели (M±σ Min-max)	Подгруппы						Референсные значения
	IIA n=39		IIB n=28		IIC n=34		
	до диеты	на диете	до диеты	на диете	до диеты	на диете	
Уровень общего билирубина (ммоль/л)	163±126 38-600	12,1±3,1 7,4-20,3	25,8±2,5 22-30	9,7±3,2 4-15	16,7±2,1 8-22	8,3±1,7 7-9	3-20
p*	**0,000**		**0,000**		**0,000**		
Уровень АЛТ (ЕД/л)	182,5±35,5 140-270	16,3±3,17 10-20	40,1±19,2 38-68	17±5,9 12-25	24,8±7,8 18-48	13,8±4,4 11-24	<40
p*	**0,000**		**0,000**		**0,000**		
Уровень АСТ (ЕД/л)	191,3±35,9 160-200	15,1±3,5 8-20	105±14 78-130	14,1±2,1 11-15	28,9±14,6 17-53	9,3±1,7 6,7-13	<42
p*	**0,000**		**0,000**		**0,000**		

*- уровень значимости различий до и на фоне безлактозной/безгалактозной диеты, жирным шрифтом выделены значения p<0,05 (критерий Уилкоксона).

Глава 8. НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ БОЛЬНЫХ ГАЛАКТОЗЕМИЕЙ I ТИПА

8.1. Перинатальная патология центральной нервной системы у больных галактоземией I типа

Анализ перианатальной патологии ЦНС у больных галактоземией показал, что 10 (9,9%) детей родились с признаками церебральной ишемии, из них 5(50%) младенцев из подгруппы IIA (тяжелое течение заболевания), 4 (40%) – из подгруппы IIB (среднетяжелое течение заболевания), 1 (10%) – из подгруппы IIC (малосимптомное течение заболевания). Клиническая симптоматика перинатального поражения ЦНС характеризовалась у большинства новорожденных детей (8 - 80%) синдромом угнетения, у 2 (20%) младенцев отмечался синдром возбуждения ЦНС.

Установлено, что в исследуемых подгруппах больных детей отсутствовали значимые различия в числе пациентов с перинатальной патологией ЦНС, уровень значимости различий (p) частоты указанной патологии в подгруппах в соответствии с МКБ-10 определяли с помощью критерия Фишера (точный двусторонний)(табл. 95).

Таблица 95

Число детей с галактоземией и патологией перинатального периода

Код по МКБ-10	XVI Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде	подгруппы						Всего n=101		P
		IA n=39		IB n=28		IC n=34				
		n	%	n	%	n	%	n	%	
P91.0	Ишемия мозга	5	13	4	14	1	3	10	9,9	0,662[1] 1,000[2] 0,524[3]
P91.3	Церебральная возбудимость новорожденного	-	-	1	4	1	3	2	2	0,498[1] 0,122[2] 0,683[3]
P91.4	Церебральная депрессия у новорожденного	5	13	3	11	-	-	8	7,9	0,489[1] 0,829[2] 0,634[3]

[1]- различия между подгруппами IA и IB
[2]- различия между подгруппами IB и IC
[3]- различия между подгруппами IA и IC

8.2. Психомоторное развитие больных галактоземией перед назначением диетотерапии диетотерапии

Количественная оценка психомоторного развития проведена у всех пациентов с галактоземией до назначения им безлактозной диеты (табл. 96).

Таблица 96

Оценка психомоторного развития больных галактоземией первого года жизни на момент установления диагноза (до назначения диетотерапии)

Показатель	Баллы	Подгруппы					
		IIA (n=39)		IIB (n=28)		IIC (n=34)	
		n	%	n	%	n	%
Коммуникабельность	**0**	7	18	-		-	-
	1	24	62	3	11	-	-
	2	8	20	2	7	3	9
	3	-	-	23	82	31	91
Голосовые реакции	**0**	7	18	-	-	-	-
	1	24	62	3	11	-	-
	2	8	21	2	7	2	6
	3	-		23	82	32	94
Безусловные рефлексы	**1**	14	36	3	11	-	-
	2	17	44	20	71	5	15
	3	8	21	5	18	29	85
Мышечный тонус	**0**	4	10	-	-	-	-
	1	27	69	7	25	-	-
	2	8	21	19	68	5	15
	3	-	-	2	7	29	85
Ассиметричный шейный тонический рефлекс (АШТР)	**1**	4	10	-	-	-	-
	2	35	90	3	11	3	9
	3	-	-	25	90	31	91
Цепные симметричные рефлексы	**1**	8	21	3	11	-	-
	2	31	80	6	21	5	15
	3	-	-	19	68	29	85
Сенсорно-моторное поведение	**0**	4	10	-	-	-	-
	1	28	72	3	11	-	-
	2	7	18	23	82	5	15
	3	-	-	2	7	29	85
Стигмы дизэмбриогенеза	**2**	8	21	4	14	4	12
	3	31	80	24	86	30	88
Изменения со стороны черепных нервов	**1**	7	18	-	-	-	-
	2	25	64	6	21	4	12
	3	7	18	22	79	30	88
Патологические движения	**2**	27	69	7	25	6	18
	3	12	31	21	75	28	82
Суммарный балл	**27-30**	-	-	19	68	24	71
	23-26	8	20	4	14	10	29
	13-22	24	62	5	18	-	-
	<13	7	18	-	-	-	-

Сравнительный анализ показателей психомоторного развития больных с галактоземией до назначения безлактозной/безгалктозной диеты установил в подгруппах наличие значимых различий по числу детей (%) с разной степнью выраженности признаков (критерий Фишера двусторонний точный) (табл. 97).

Таблица 97

Уровень значимости различий показателей психомоторного развития в подгруппах до назначения диетотерапии

Показатель	Баллы	Уровень значимости различий в подгруппах p*		
		IIA- IIB	IIA -IIC	IIB-IIC
Коммуникабельность	**0**	**0,000***	**0,000***	-
	1	**0,016***	**0,000***	**0,001***
	2	**0,041***	0,112	0,796
	3	**0,014***	**0,004***	0,719
Голосовые реакции	**0**	**0,000***	**0,000***	-
	1	**0,026***	**0,000***	**0,001***
	2	**0,041***	**0,023***	1,000
	3	**0,000***	**0,031***	0,051
Безусловные рефлексы	**1**	**0,025***	**0,000***	**0,001***
	2	0,557	0,074	0,228
	3	0,859	0,581	0,849
Мышечный тонус	**0**	**0,002***	**0,002***	-
	1	0,753	**0,000***	**0,000***
	2	0,425	0,581	0,175
	3	**0,016***	**0,000***	**0,008***
Ассиметричный шейный тонический рефлекс (АШТР)	**1**	**0,002***	**0,002***	-
	2	1,000	0,442	0,322
	3	**0,001***	**0,004***	0,815
Цепные симметричные рефлексы	**1**	0,245	**0,000***	**0,001***
	2	1,000	0,581	0,581
	3	**0,000***	**0,000***	0,175
Сенсорно-моторное поведение	**0**	**0,002***	**0,002***	-
	1	0,071	**0,000***	**0,001***
	2	1,000	0,849	0,849
	3	**0,016***	**0,000***	0,180
Стигмы дизэмбриогенеза	**2**	0,572	0,337	0,8345
	3	0,572	0,337	0,835
Изменения со стороны черепных нервов	**1**	**0,000***	**0,000***	-
	2	0,072	**0,004***	0,339
	3	0,859	0,434	0,339
Патологические движения	**2**	0,753	0,321	0,605
	3	0,753	0,321	0,605
Суммарный балл	**27-30**	**0,000***	**0,000***	1,000
	23-26	0,458	0,623	0,165
	13-22	0,196	**0,000***	**0,000***
	<13	**0,000***	**0,000***	-

*- значимость различий по частоте признака в подгруппах ($p<0,05$).

Установлено, что до назначения диетотерапии у 18% детей с тяжелым течением галактоземии (подгруппа IIA) отсутствовала реакция на осмотр, в то время как у детей в подгруппах IIB и IIC она сохранялась (p=0,000). Слабо выраженная реакция (1 балл) отмечалась у 62% больных подгруппы IIA, что было значимо больше против 11% детей подгруппы IIB (p=0,016), в подгруппе IIC таких детей не было (p=0,000). Умеренная реакция (2 балла) характеризовалась плачем, гримасой на лице и отмечалась у 20% больных подгруппы IIA, что было значимо больше против 7% больных подгруппы IIB (p=0,014) и 9% детей подгруппы IIC(p=0,004). Адекватной реакции на осмотр не было ни у одного ребенка подгруппы IIA, в то время как таковая отмечалась у большинства (82%) детей подгруппы IIB (p=0,014) и 91% пациентов подгруппы IIC (p=0,004). Различия представлены на рисунке 62.

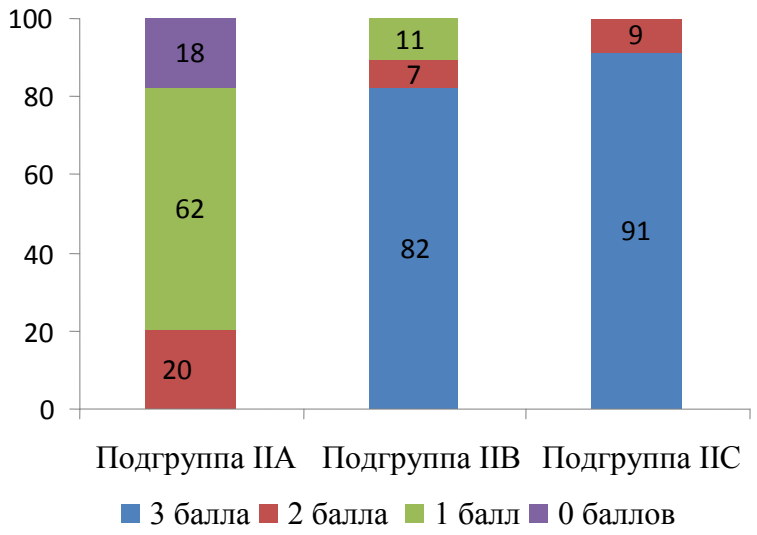


Рисунок 62. Показатель «коммуникабельность» у пациентов с галактоземией до назначения диетотерапии: число детей (%) с различной степенью выраженности признака.

У 18% больных подгруппы IIA также полностью отсутствовали голосовые реакции (0 баллов) на внешние раздражители против отсутствия детей с такой оценкой в подгруппах IIB (p=0,000) и IIC (p=0,000), монотонный крик (1 балл) отмечался у 62% детей, более длительная и модулированная голосовая реакция (2 балла) – у 20% больных подгруппы IIA, детей с громким выразительным криком

(3 балла) в данной подгруппе не было, в то время как в подгруппе IIB 82% детей (p=0,000) демонстрировали адекватную голосовую реакцию, в подгруппе IIC таких детей было 94% (p=0,031) (рис.63).

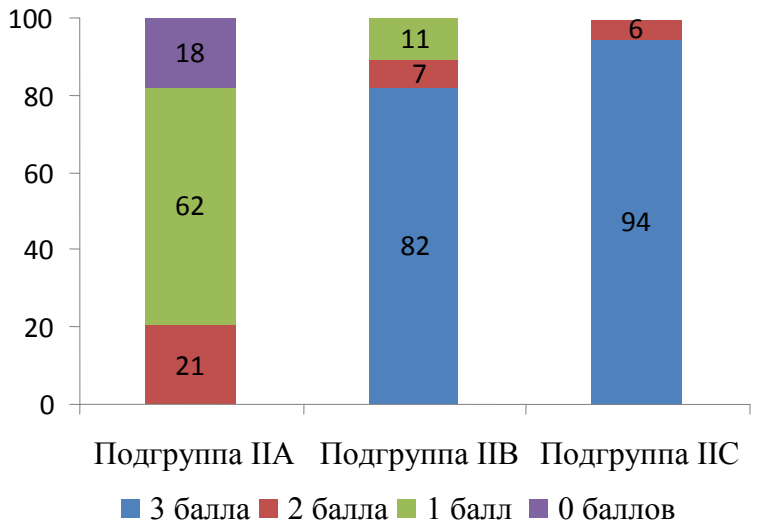


Рисунок 63. Показатель «голосовые реакции» у пациентов с галактоземией до назначения диетотерапии: число детей (%) с различной степенью выраженности признака.

Поисковый, хоботковый и сосательный рефлексы (показатель «безусловные рефлексы») были очень слабо выражены и/или быстро угасали (1 балл) у 36 % больных подгруппы IIA против 11% детей подгруппы IIB (p=0,0254), в подгруппе IIC таких детей не было. Удовлетворительная и соответствующая возрасту степень выраженности безусловных рефлексов (2 и 3 балла) была отмечена у больных галактоземей всех подгрупп и не имела значимых различий (рис.64).

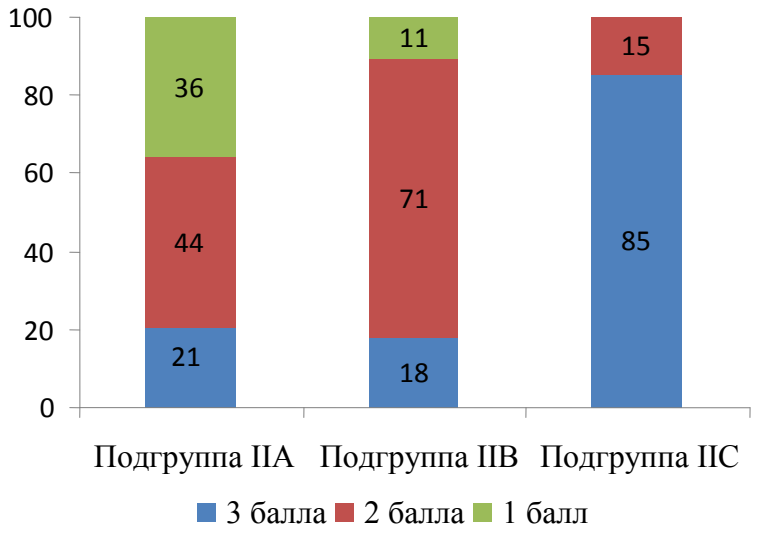


Рисунок 64. Показатель «безусловные рефлексы» у пациентов с галактоземией до назначения диетотерапии: число детей (%) с различной степенью выраженности признака.

Показатель «мышечный тонус» на уровне «0 баллов» имели 10% детей подгруппы IIA, в подгруппах IIB и IIC таких детей не было (p=0,002), диффузная мышечная гипотония и/или мышечная дистония (1 балл) была выявлена у 69% и 25% больных подгрупп IIA и IIB соответственно (значимых различий не было, p=0,753) и отсутствовала у больных подгруппы IIC, что было значимо по сравнению с подгруппами IIA и IIB (p=0,000). Умеренная мышечная гипотония (2 балла) выявлена у 20%, 68 и 15% больных подгрупп IIA, IIB и IIC соответственно, что не имело значимых различий (табл. 97). Физиологический мышечный тонус имели 7% больных подгруппы IIB и 85% детей подгруппы IIC (различия значимы, p=0,008), в подгруппе IIA таких больных не было (p=0,016 и p=0,000 в сравнении с подгруппами IIB и IIC соответственно). Данные представлены на рисунке 65.

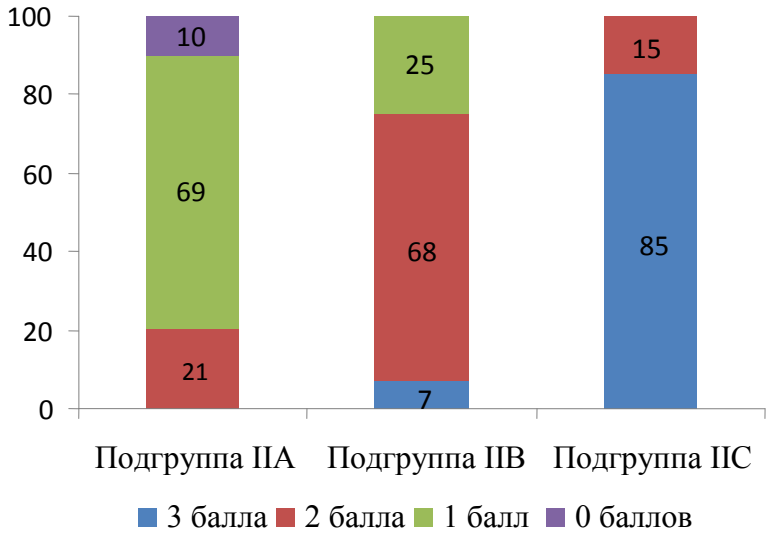


Рисунок 65. Показатель «мышечный тонус» у пациентов с галактоземией до назначения диетотерапии: число детей (%) с различной степенью выраженности признака.

Асимметричный шейный тонический рефлекс (АШТР), который является безусловной позотонической реакцией доношенного новорожденного ребенка является основой для формирования установочных рефлексов и при нормальном развитии младенца угасает к 2 месяцам жизни был оценен у всех детей. До назначения безлактозной/безгалактозной диеты данный показатель был слабо выражен (1 балл) у 10% больных галактоземией подгруппы IIA против отсутствия детей с такой оценкой в подгруппах IIB и IIC (p=0,002), быстро истощался (2 балла) у 90%, 11%, 9% пациентов исследуемых подгрупп, что не имело значимых различий. Физиологический АШТР (3 балла) отмечался у 90% и 91% младенцев подгрупп IIB и IIC соответственно, что имело значимые различия по сравнению с больными подгруппы IIA (p=0,001и p=0,004 соответственно). Результаты представлены на рисунке 66.

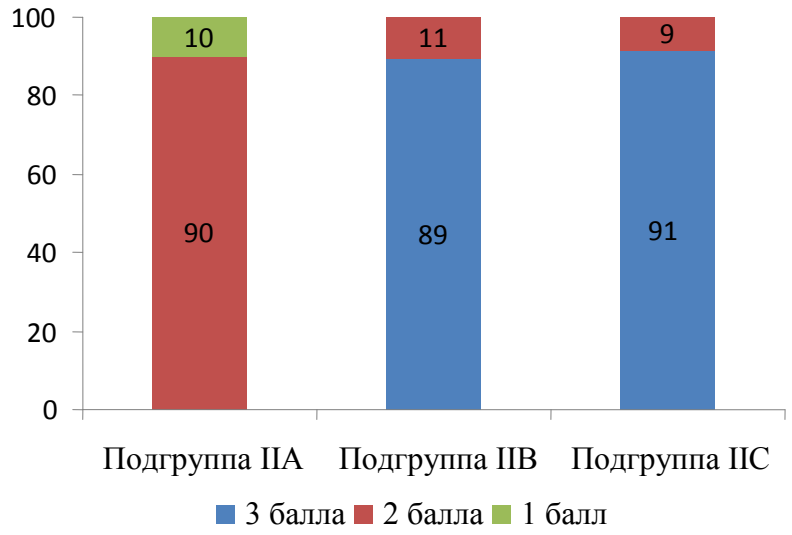


Рисунок 66. Показатель «асимметричный шейный тонический рефлекс» у пациентов с галактоземией до назначения диетотерапии: число детей (%) с различной степенью выраженности признака.

У всех больных были оценены цепные симметричные рефлексы (ЦСР) - мезенцефальные установочные рефлексы, представленные у детей первых месяцев жизни шейной, туловищной выпрямляющей и защитной реакциями, а также рефлексом Ландау. На фоне общего угнетения ЦНС у 20% и 11% детей подгрупп IIA и IIB имели слабо выраженные ЦСР (1 балл), что было значимо больше по сравнению с подгруппой IIC (p=0,000 и p=0,001 соответственно). Физиологические ЦСР (3 балла) имели место у 68% и 85% детей подгрупп IIB и IIC (различия не значимы). По сравнению с больными подгруппы IIA пациентов с нормально выраженными цепными симметричными реакциями было значимо больше в подгруппах IIB (p=0,000) и IIC (p=0,000). Результаты представлены на рисунке 67.

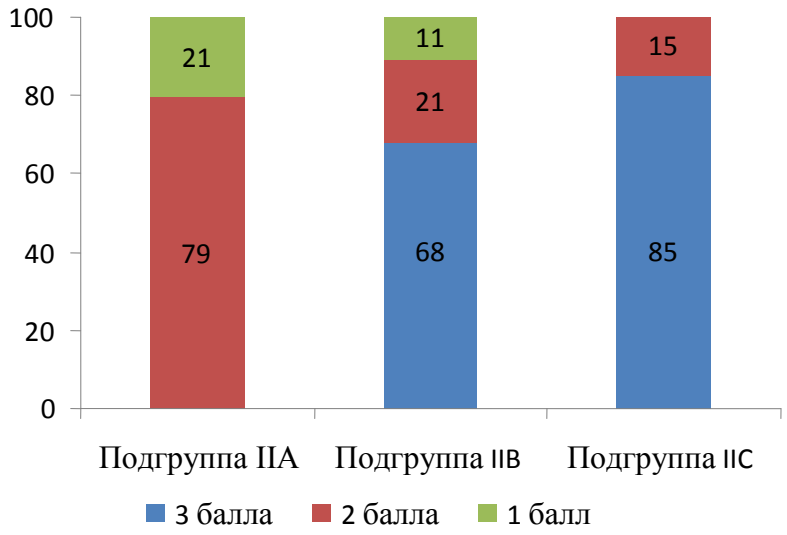


Рисунок 67. Показатель «цепные симметричные рефлексы» у пациентов с галактоземией до назначения диетотерапии: число детей (%) с различной степенью выраженности признака.

Оценка сенсорно-моторного поведения выявила отсутствие реакций зрительного и слухового сосредоточения (0 баллов) у 11% детей подгруппы IIA, что имело значимые различия в сравнении с подгруппами IIB (p=0,0023) и IIC (p=0,0023), где не было детей с такой балльной оценкой признака. Выраженные нарушения сенсомоторных реакций в виде их замедления и/или быстрого истощения (1 балл) отмечались у 72% и 11% детей подгрупп IIA и IIB, что не имело значимых различий, но было значимо больше по сравнению с подгруппой IIC (p=0,000 и p=0,001 соответственно).

Физиологические для первых месяцев жизни зрительная и слуховая реакция характеризовалась открыванием глаз, поворотом головы в сторону источника звука (3 балла) отмечались у 7% пациентов подгруппы IIB и 85% детей подгруппы IIC, что было значимо больше по сравнению с подгруппой IIA (p=0,016 и p=0,000 соответственно). Важно отметить, что у 6 детей (16%) подгруппы IIA при офтальмоскопическом исследовании до начала лечения имели место признаки врожденной катаракты, которая выражалась помутнением в кортикальном слое хрусталика (слоистая периферическая или кортикальная

катаракта). Результаты оценки сенсомоторного поведения представлены на рисунке 68.

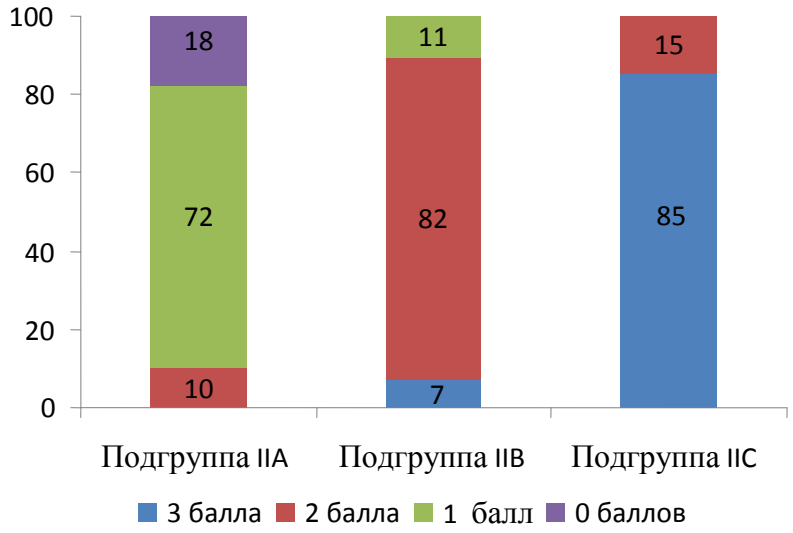


Рисунок 68. Показатель «сенсорно-моторное поведение» у пациентов с галактоземией до назначения диетотерапии: число детей (%) с различной степенью выраженности признака.

Различные стигмы дизэмбриогенеза (дизморфии лица, стоп, пупочные грыжи и др.) описаны выше в главе XX. При осмотре им была дана количественная оценка. В количестве более 6 (2 балла) стигмы отмечались у 20%, 14% и 12% больных детей исследуемых подгрупп. Менее 6 стигм (3 балла) было выявлено у 80%, 86%, 88% младенцев подгрупп IIA, IIB и IIC соответственно, что не имело значимых различий (p=0,572, p=0,337, p=0,835 соответственно).

Изменения со стороны черепных нервов (ЧН), характеризующиеся наличием сходящегося косоглазия, мелкоразмашистого нистагма, частичной атрофией зрительного нерва вследствие кровоизлияния в сетчатку глаза, снижением порога болевой чувствительности (1 балл) были выявлены у 18% больных подгруппы IIA против отсутствия пациентов с аналогичными симптомами в подгруппах IIB (p=0,000) и IIC (p=0,000). Непостоянное альтернирующее косоглазие, симптом Грефе (2 балла) отмечены у 64% младенцев подгруппы IIA, что было значимо больше против 12% пациентов подгруппы IIC (p=0,004); в подгруппе IIB аналогичные признаки были выявлены у 21% больных,

что не имело значимых различий с подгруппами IIA (p=0,072) и IIC (p=0,339). Отсутствие патологических симптомов со стороны ЧН было установлено у 17,9% больных подгруппы IIA, 79% - подгруппы IIB и 88% детей подгруппы IIC (p=0,859, p=0,434 и p=0,339 соответственно). Результаты представлены на рисунке 69.

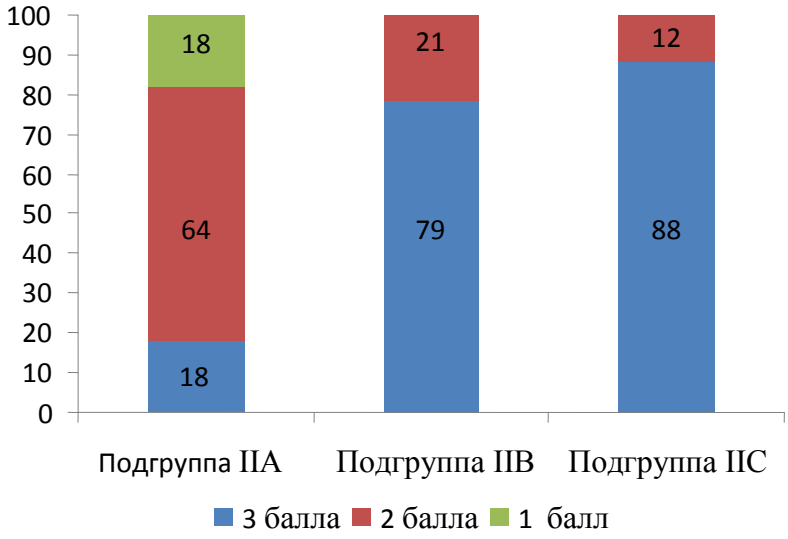


Рисунок 69**.** Показатель «черепные нервы» у пациентов с галактоземией до назначения диетотерапии: число детей (%) с различной степенью выраженности признака.

Патологические движения в виде тремора рук и подбородка (2 балла) имели место у 69% больных подгруппы IIA, 25% - подгруппы IIB и 18% - подгруппы IIC, что не имело значимых различий (p=0,753, p=0,321, p=0,605 соответственно). У 31%, 75% и 82% больных подгрупп IIA, IIB и IIC соответственно не было отмечено патологических движений, что оценивалось в 3 балла.

Суммарная оценка психомоторного развития (ПМР) детей с галактоземей показала, что до назначения безлактозной/безгалактозной диеты в подгруппе IIA 7 (18%) детей имели грубую задержку психомоторного развития. Следует отметить, что у 6 из этих детей неонатальный скрининг не проводился, а галактоземия была заподозрена и в дальнейшем подтверждена в связи с тяжелыми клиническими проявлениями, торпидным течением заболевания на фоне малой эффективности интенсивной терапии (рис. 70).

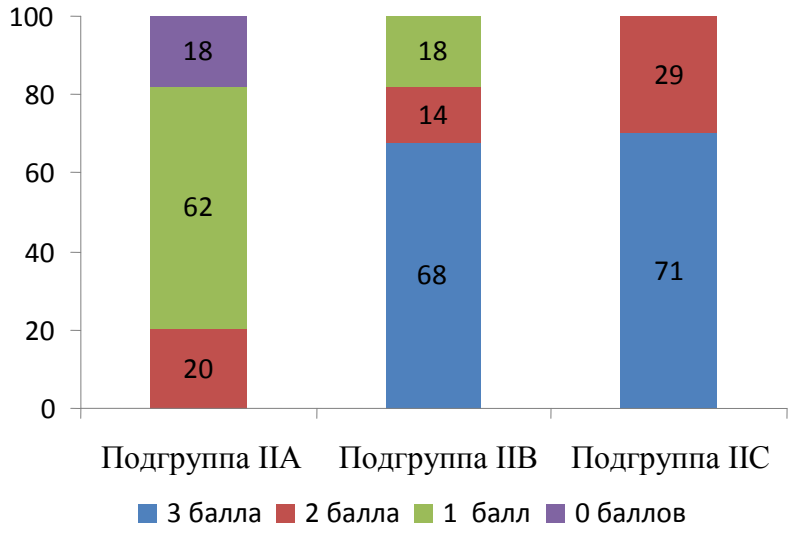


Рисунок 70. Суммарная оценка показателей психомоторного развития больных с классической галактоземией до начала диетотерапии.

У 24 (62%) больных подгруппы IIA выявлена умеренно выраженная задержка ПМР, 8 (20%) детей отнесены к группе риска, в данной подгруппе не было младенцев с нормальным ПМР.

В подгруппе IIB 19 (68%) детей имели оценку 27-30 баллов, что соответствовало норме, в подгруппе IIC таких детей было 24 (71%). К группе риска было отнесено 4 (14%) и 10 (29%) детей подгрупп IIB и IIC соответственно.

Умеренные нарушения ПМР отмечались у 5 (18%) больных подгруппы IIB. Младенцев с грубой задержкой ПМР в подгруппах IIB и IIC не было.

Таким образом, в подгруппах IIB и IIC по сравнению с подгруппой IIA было значимо больше пациентов с нормальным психомоторным развитием (p=0,000) и отсутствовали больные с грубой задержкой развития (p=0,000).

8.3. Нервно-психическое развитие больных галактоземией через 1 год проведения диетотерапии

Показатели психоневрологического статуса оценивались на фоне проведения диетической терапии не менее 1 года (табл.98 - 99).

Таблица 98

Оценка показателей психоневрологического статуса у больных с классической галактоземией через 1 год проведения диетотерапии

Показатель	Баллы	Подгруппы					
		IIA (n=39)		IIB (n=28)		IIC (n=34)	
		n	%	n	%	n	%
Эмоциональный статус	**1**	5	13	-	-	-	-
	2	17	44	4	14	2	6
	3	17	44	24	86	32	94
Психоречевое развитие	**1**	5	13	-	-	-	-
	2	25	64	5	18	3	9
	3	9	23	23	82	31	92
Сухожильные, брюшные и патологические рефлексы	**2**	28	72	12	43	12	35
	3	11	28	16	57	22	65
Мышечный тонус и сила мышц	**2**	28	72	23	82	5	15
	3	11	28	5	18	29	85
Моторное развитие	**1**	1	3	-	-	-	-
	2	6	15	1	4	1	3
	3	32	82	27	96	33	97
Цефалгический синдром	**2**	1	3	-	-	-	-
	3	38	97	28	100	34	100
Симптоматика аутистического спектра	**1**	8	20	3	11		
	2	19	49	12	43	5	15
	3	12	31	13	46	29	85
Вегетативная дисфункция	**2**	23	60	18	64	9	27
	3	16	40	10	36	25	73
Изменения со стороны черепных нервов	**1**	1	3	-	-	-	-
	2	6	15	1	4	1	3
	3	32	82	27	96	33	97
Изменения на ЭЭГ	**1**	3	8	-	-	-	-
	2	12	30	3	11	1	3
	3	29	62	25	90	33	97
Суммарный балл	**27-30**	12	31	13	46	28	82
	23-26	19	49	12	43	6	18
	13-22	8	20	3	11	-	-
	<13	-	-	-	-	-	-

Таблица 99

Уровень значимости различий показателей психомоторного развития в подгруппах больных с классической галактоземией через 1 год проведения диетотерапии

Показатель	Баллы	Уровень значимости различий в подгруппах (p)*		
		IIA- IIB	IIA -IIC	IIB-IIC
Эмоциональный статус	**1**	**0,000***	**0,000***	**-**
	2	0,230	**0,001***	0,159
	3	0,074	**0,001***	0,111
Психо-речевое развитие	**1**	**0,001***	**0,001***	**-**
	2	0,198	**0,009***	0,214
	3	0,726	0,078	0,214
Сухожильные, брюшные и патологические рефлексы	**2**	0,244	0,761	0,884
	3	0,244	0,761	0,884
Мышечный тонус и сила мышц	**2**	0,401	0,227	0,849
	3	0,401	0,227	0,849
Моторное развитие	**1**	0,247	0,247	-
	2	**0,049***	0,227	1,000
	3	**0,013***	**0,005***	1,000
Цефалгический синдром	**2**	0,247	-	-
	3	0,247	1,000	1,000
Симптоматика аутистического спектра	**1**	0,245	**0,000***	0,054
	2	0,490	0,054	0,074
	3	0,661	0,174	0,054
Вегетативная дисфункция	**2**	1,000	0,544	0,645
	3	1,000	0,544	-
Изменения со стороны черепных нервов	**1**	0,247	0,247	-
	2	0,050	0,227	1,000
	3	**0,013***	**0,005***	1,000
Изменения на ЭЭ	**1**	**0,008***	**0,008***	-
	2	**0,051***	**0,000***	0,092
	3	**0,026***	**0,000***	0,094
Суммарный балл	**27-30**	0,661	0,321	0,118
	23-26	1,000	0,054	0,074
	13-22	0,245	**0,000***	**0,001***
	<13	-	-	-

*- различия статистически значимы при p<0,050

Установлено, что подавленное настроение и сниженный эмоциональный тонус, соответствующие 1 баллу, сохранялись только у 12% детей подгруппы IIA, значимые различия выявлены между показателями подгруппы IIA с подгруппой IIB (p=0,000) и IIC (p=0,000). Выраженная эмоциональная лабильность (2 балла)

наблюдалась у 44%, 14% и 6% детей подгрупп IIA, IIB и IIC соответственно, настроение и поведение, адекватное окружающей обстановке (3 балла) отмечено у 44% больных подгруппы IIA, 86% и 94% детей подгрупп IIB и IIC, в данном случае значсимы были различия между подгруппами IIA и IIC. Данные представлены на рисунке 71.

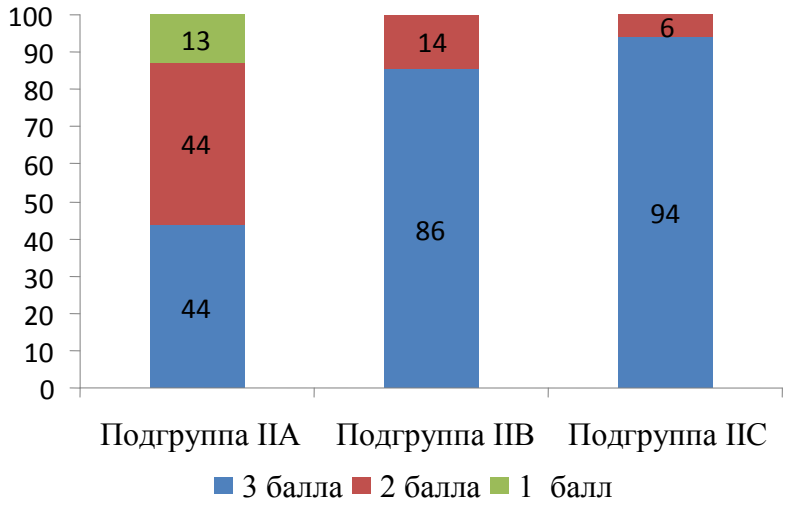


Рисунок 71. Показатель «эмоциональный тонус» у пациентов с галактоземией через 1 год на фоне проведения диетотерапии: число детей (%) с различной степенью выраженности признака.

Психо-речевое развитие оценивали согласно вышеописанной методике [15]. На втором году жизни экспрессивная речь отсутствовала (1 балл) у 13% детей подгруппы IIA, что было значимо больше по сравнению с подгруппами IIB (0,001) и IIC (p=0,001). У 64%, 18% и 9% подгрупп IIA, IIB и IIC соответственно отмечались обедненный словарный запас, дислалия (2 балла), различия по этому признаку значимы между подгруппами IIA и IIC (p=0,009). Остальные дети (23%, 82% и 92% подгрупп IIA, IIB и IIC) выраженных отклонений речевого развития не имели. Различия между подгруппами были не значимы (рис. 72).

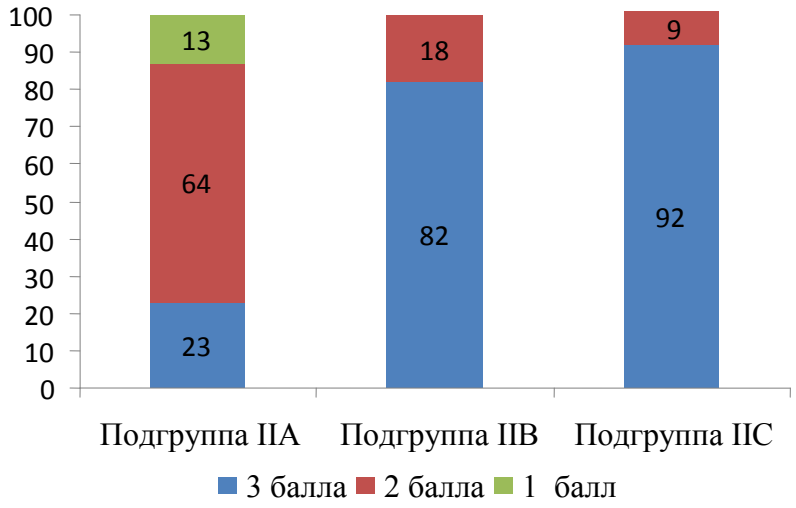


Рисунок 72. Показатель «психоречевое развитие» у пациентов с галактоземией через 1 год на фоне проведения диетотерапии: число детей (%) с различной степенью выраженности признака.

Умеренное снижение сухожильных и брюшных рефлексов и умеренно выраженная мышечная гипотония (2 балла) отмечались у 72%, 43% и 35% больных детей подгрупп IIA, IIB и IIC соответственно. Живые симметричные сухожильные рефлексы и физиологический мышечный тонус (3 балла) наблюдались у остальных 28%, 57% и 65% пациентов указанных подгрупп. Патологических рефлексов не было отмечено ни у одного больного. Значимых различий по показателям «сухожильные рефлексы» и «мышечный тонус» не выявлено.

Выраженная задержка моторного развития (1 балл) в возрасте 1 года 4 месяцев отмечалась только у 1 (3%) ребенка подгруппы IIA. У 15% детей указанной подгруппы были выявлены умеренные нарушения моторного развития в виде отсутствия самостоятельной ходьбы, навыков самообслуживания, слабо развитой мелкой моторики (2 балла), что было значимо больше против 4% больных подгруппы IIB ($p=0,049$) и 3% детей подгруппы IIC ($p=0,023$). У 82%, 96% и 97% пациентов подгрупп IIA, IIB и IIC моторное развитие соответствовало возрасту (рис.73).

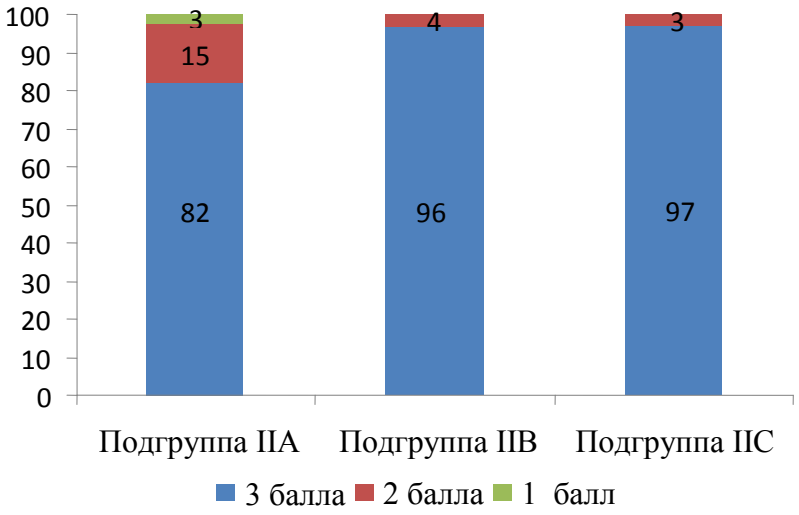


Рисунок 73. Показатель «моторное развитие» у пациентов с галактоземией через 1 год на фоне проведения диетотерапии: число детей (%) с различной степенью выраженности признака.

Наличие цефалгического синдрома определяли по субъективным жалобам больных в возрасте старше 3 лет или по таким косвенным признакам головной боли как изменение поведения, вялость, плаксивость, частые «прикладывания» головы, отказ от игр и т.д.

Жалобы на головные боли (2 балла) имели место только у 1 (3%) ребенка подгруппы IIA, косвенные признаки головной боли не были зарегистрированы ни у одного ребенка. У остальных 97% пациентов данной подгруппы, а также у всех детей (100%) подгрупп IIB и IIC цефалгический синдром отсутствовал. Различий по частоте данного признака не было.

Симптоматика аутистического спектра в виде нежелания ребенка вступать в зрительный и/или тактильный контакт, наличия стереотипных движений (1 балл) были выявлены у 20% детей подгруппы IIA и 11% больных подгруппы IIB против отсутствия детей с подобными симптомами в подгруппе IIC, различия значимы только между подгруппами IIA и IIC($p=0,000$). Трудности привлечения внимания к игрушке или яркому предмету, отсутствие реакции на обращенную речь (2 балла) отмечались у 49%, 43% и 15% детей подгрупп IIA, IIB и IIC соответственно, что не имело значимых различий между подгруппами (рис.74) .

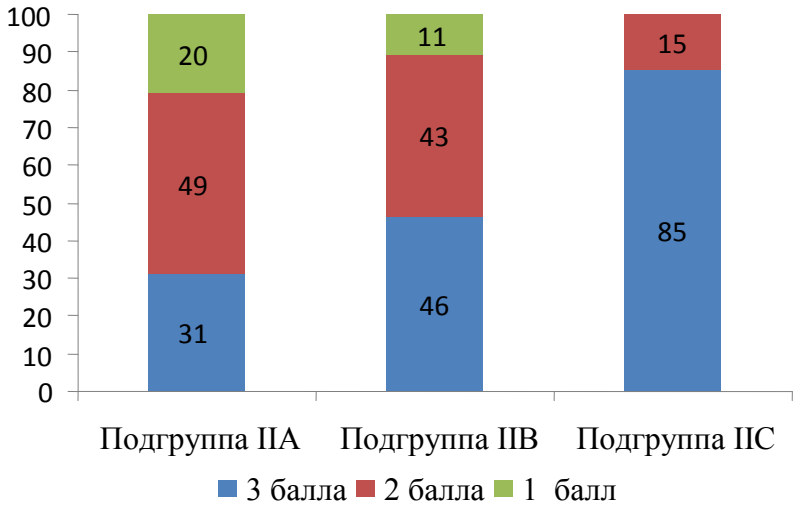


Рисунок 74. Показатель «симптоматика аутистического спектра» у пациентов с галактоземией через 1 год на фоне проведения диетотерапии: число детей (%) с различной степенью выраженности признака.

Симптомы вегетативной дисфункции в виде умеренно выраженного общего и локального гипергидроза, стойкого красного дермографизма (2 балла) были выявлены у 60% пациентов подгруппы IIA и 64% подгруппы IIB, а также 26% подгруппы IIC, что не имело значимых различий.

Исследование черепных нервов (ЧН) выявили патологические изменения со стороны II пары ЧН - частичная атрофия зрительного нерва как следствие кровоизлияния к сетчатку, остаточные явления метаболической катаракты и глазодвигательного нерва (III пара ЧН), что выражалось альтернирующим страбизмом, горизонтальным мелкоразмашистым нистагмом у 18% пациентов подгруппы IIA, что было значимо больше против 4% пациентов подгруппы IIB ($p=0,013$) и 3% детей подгруппы IIC ($p=0,005$). Отсутствие изменений со стороны ЧН было отмечено у 82%, 96% и 97% исследуемых подгрупп, в подгруппах IIB и IIC таких детей было значимо больше по сравнению с полгуппой IIA ($p=0,013$ и $p=0,005$ соответственно) (рис.75).

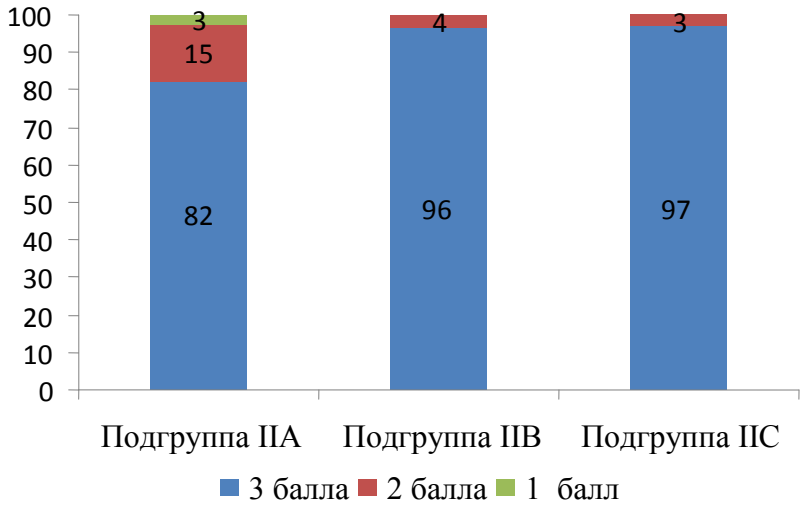


Рисунок 75. Показатель «черепные нервы» у пациентов с галактоземией через 1 год на фоне проведения диетотерапии: число детей (%) с различной степенью выраженности признака.

Эпилептиформные изменения на ЭЭГ (1 балл) были зарегистрированы у 8% детей подгруппы IIA, что клинически проявлялись миоклониями в конечностях и отведением глаз вправо с адверсией головы, таких детей не было в подгруппах IIB (p=0,008) и IIC (p=0,008). У 30% больных подгруппы IIA были отмечены признаки незрелости и дисфункции подкорковых и диэнцефальных структур (2 балла), что было значимо больше относительно числа детей с аналогичными признаками в подгруппе IIC (p=0,000) и не достигало значимых различий относительно подгруппы IIB (p=0,051). У 62%, 89% и 97% больных исследуемых подгрупп не было выявлено патологических изменений ЭЭГ (3 балла), число таких детей было значимо больше в подгруппах IIB (p=0,026) и IIC (p=0,000). Различий по частоте указанных признаков в подгруппах IIB и IIC выявлено не было (p=0,094) (рис. 76).

Суммарная оценка психомоторного развития детей с галактоземей на фоне использования безлактозной/безгалактозной диеты в течение 1 года показала, что во всех подгруппах нет детей с грубой задержкой ПМР. Умеренные нарушения отмечались у 8 (20%) больных подгруппы IIA (тяжелое течение заболевания) и у 3 (11%) больных подгруппы IIB. Риск развития психомоторных нарушений сохранялся у 19 (49%) больных подгруппы IIA, 12 (4%) - подгруппы IIB и 6 (16%)

- подгруппы IIC. Соответствующие нормальному развитию баллы были установлены у 12 (31%), 13 (46%) и 28 (82%) детей подгрупп IIA, IIB и IIC соответственно (рис. 77).

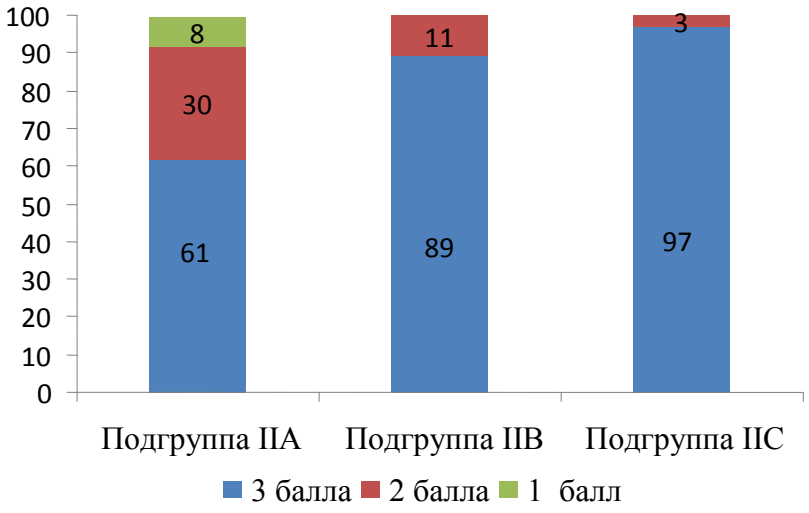


Рисунок 76. Показатель «изменения на электороэнцефалограмме» у пациентов с галактоземией через 1 год на фоне проведения диетотерапии: число детей (%) с различной степенью выраженности признака.

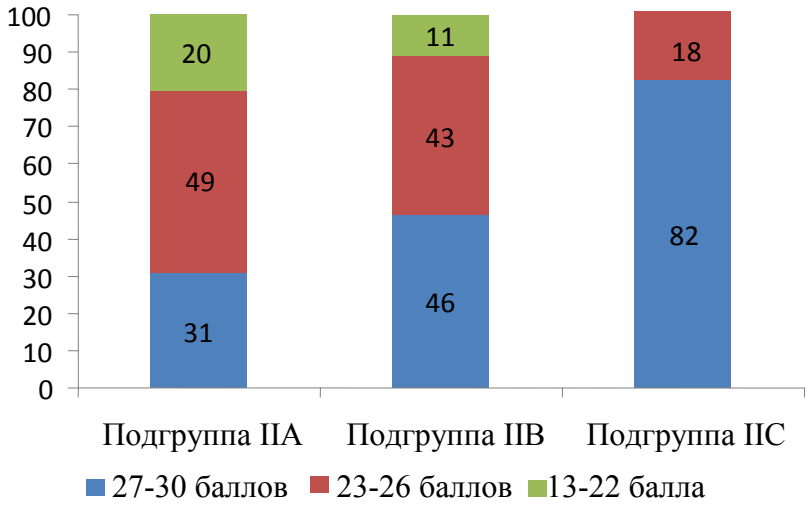


Рисунок 77. Суммарная оценка показателей психомоторного развития больных с классической галактоземией на фоне использования безлактозной/безгалактозной диеты в течение 1 года.

Сравнение суммарной оценки показателей психомоторного развития до назначения патогенетической безлактозной/безгалактозной диеты и на фоне комплексной терапии, включающей диету, показало значительное увеличение числа больных с нормальным ПМР в подгруппах IIA и IIC (p=0,000 и p=0,026 соответственно).

В подгруппах IIA и IIB существенно снизилось число больных с умеренно выраженными психомоторными нарушениями (p=0,000 и p=0,001) за счет увеличения доли пациентов с отсутствием явных признаков задержки ПМР, но продолжающих находится в группе риска по развитию отдаленных психоневрологических и речевых расстройств (рис.78, табл 100).

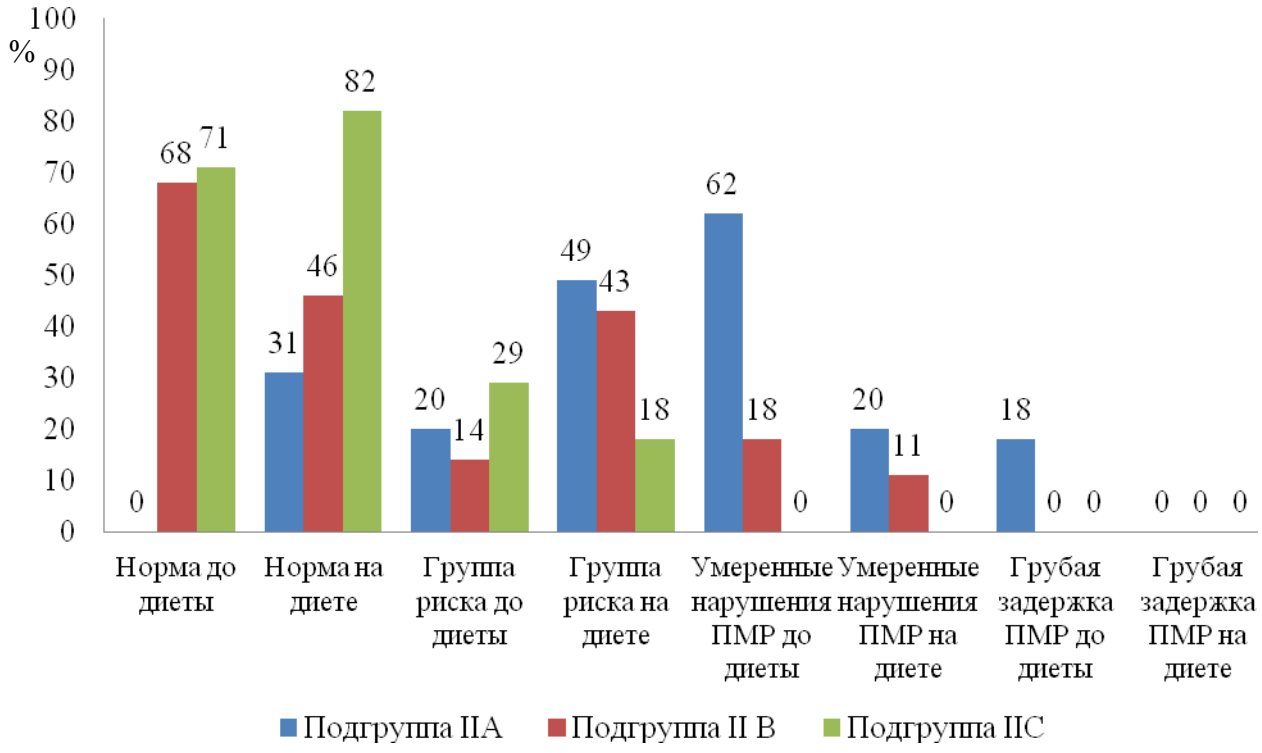


Рисунок 78. Изменение суммарных баллов показателей психомоторного развития детей с галктоземией типа.

Таблица 100

Изменение суммарного балла показателей психомоторного развития у больных с галактоземией на фоне безлактозной/безгалактозной диеты

Уровень психо-моторного развития	Баллы	Число детей (абс.) в подгруппах														
		IIA (n=39)					IIB (n=28)					IIC (n=34)				
		до диеты		на фоне диеты		p*	до диеты		на фоне диеты		p*	до диеты		на фоне диеты		p*
		n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%	
Норма	**27-30**	-		12	31	**0,000**	19	68	13	46	0,089	24	71	28	82	**0,026**
Группа риска	**23-26**	8	20	19	49	**0,000**	4	14	12	43	**0,000**	10	29	6	18	**0,026**
Умеренные нарушения	**13-22**	24	62	8	20	**0,022**	5	18	3	11	**0,001**	-	-	-	-	**0,000**
Грубая задержка ПМР	**<13**	7	18	-	-	**0,000**	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*- уровень значимости критерия Макнемара χ^2, жирным шрифтом выделены значения p<0,05.

8.4. Патология нервной системы и психо-речевое развитие у детей с галактоземией на фоне диетотерапии более 1 года

На фоне применения комплексного лечения в сочетании с диетотерапией все больные с галактоземией в дошкольном возрасте были обследованы логопедом – дефектологом с целью определения уровня общего развития речи и планирования индивидуальной программы коррекции выявленных нарушений. Обследование проводилось по методике Филичевой Т.Б. и соавт. 1989 г., которая предусматривает оценку навыков произношения, фонематического слуха и восприятия, степени сформированности грамматического строя речи, навыков связной речи, объема пассивного и активного словарного запаса. Результаты обследования детей представлены в таблице 101, сравнение проводили с помощью критерия Фишера (точный двусторонний).

Таблица 101

Результаты логопедического обследования пациентов с галактоземией

Уровень развития речи	Подгруппы						p
	IIA n=39		IIB n=28		IIA n=34		
	n	%	n	%	n	%	
I	7	18	-	-	-	-	**0,001*[1]** **0,001*[2]** -
II	21	54	6	21	5	15	0,219[1] 0,054[2] 0,521[3]
III	11	28	12	42	11	32	0,553[1] 0,878[2] 0,769[3]
Норма	-	-	10	36	18	53	**0,000*[1]** **0,000*[2]** 0,885[3]

[1]- различия между подгруппами IIA и IIB
[2]- различия между подгруппами IIA и IIC
[3]- различия между подгруппами IIB и IIC
*- жирным шрифтом отмечены значения $p<0,05$.

Обследование детей показало, что 18% пациентов подгруппы IIA имели I (самый низкий) уровень общего недоразвития речи, что было значимо больше в сравнении с подгруппами IIB ($p=0,001$) и IIC ($p=0,001$). Указанный уровень характеризовался произношением отдельных слов бытового содержания,

нечетким их звуковым оформлением, звукоподражаниями, при этом разница пассивного и активного словарного запаса была незначительной.

Большинство детей (54 %, 21% и 15% подгрупп IIA, IIB и IIC соответственно) имели II уровень общего недоразвития речи, значимых различий в подгруппах выявлено не было. Дети ограничивались односложными ответами на вопросы, перечислением предметов и действий, непосредственно воспринимаемых в данный момент, их словарный запас был обеднен вследствие незнания многих слов, обозначающих детали предметов, однако, пассивный словарный запас был в этих случаях больше активного.

У 28% больных с галактоземией подгруппы IIA, 42% детей подгруппы IIB и 32% детей подгруппы IIC был определен III уровень общего недоразвития речи, что не имело значимых различий.

Пациенты с указанным уровнем недоразвития речи вступали в контакт с логопедом только в присутствии родителей, произношение звуков было недифференцировано, несмотря на достаточный активный запас слов, при этом дети пользовались всеми частями речи для построения предложений, правильно строили простые предложения, пытались употреблять сложные предложения и словосочетания,.

В подгруппах IIB и IIC были выявлены дети с нормальный уровнем речевого развития 36% и 54% соответственно ($p=0,885$), в то время как в подгруппе IIA таких детей не было, что было значимо по сравнению с подгруппами IIB ($p=0,000$) и IIC ($p=0,000$).

Помимо речевых нарушений у больных классической галактоземией, длительно получающих патогенетическое лечение, были выявлены психоневрологические расстройства, аналогичные таковым у больных ФКУ и классифицируемые по МКБ-10 (табл. 102).

Таблица 102

Число больных классической галактоземией с выявленными псхиневрологическими нарушениями на фоне длительно проводимой диетотерапии

Код по МКБ-10		подгруппы						p*
		IIA n=39		IIB n=28		IIA n=34		
		n	%	n	%	n	%	
V Психические расстройства и расстройства поведения								
F48.0	Невротические расстройства	14	36	9	32	1	3	0,882[1] **0,001[2]** **0,002[3]**
F70.0	Умственная отсталость легкой степени	1	2	-	-	-	-	0,061[1] 0,061[2]
F71.0	Умственная отсталость умеренная	3	8	-	-	-	-	0,059[1] 0,059[2]
F80.0	Специфические расстройства развития речи и языка	39	100	18	64	16	41	**0,000[1]** **0,000[2]** 0,885[3]
F80.1	Специфические расстройства учебных навыков	4	10	-	-	-	-	0,061[1] 0,061[2] -
F82.0	Специфические расстройства развития моторной функции	5	13	-	-	-	-	**0,001[1]** **0,001[2]** **-**
F84.4	Гиперактивное расстройство, сочетающееся с умственной отсталостью и стереотипными движениями	4	10	-	-	-	-	**0,002[1]** **0,002[2]** **-**
F90-98	Эмоциональные расстройства и расстройства поведения, начинающиеся обычно в детском и подростковом возрасте	7	18	4	14	2	5	0,700[1] **0,027[2]** 0,093[3]

[1]- различия между подгруппами IA и IB
[2]- различия между подгруппами IB и IC
[3]- различия между подгруппами IA и IC
*- жирным шрифтом отмечены значения p<0,05.

Установлено, что невротические расстройства в подгруппах IIA (36% больных) и IIB (32% пациентов) встречались чаще против 3% детей в подгруппе IIC (p=0,001 и p=0,002 соответственно). Специфические расстройства учебных навыков были отмечены только у 4 (10%) больных подгруппы IIA, начавших посещать массовую школу и впоследствии переведенных на индивидуальное

домашнее обучение. Специфические расстройства развития двигательной функции в виде моторной неловкости, легкой непостоянной атаксии при ходьбе имели 12% больных подгруппы IIA, гиперактивное расстройство отмечалось у 10% пациентов данной подгруппы. Эмоциональные расстройства и расстройства поведения были выявлены у 18%, 14% и 5% детей подгрупп IIA, IIB и IIC соответственно. Детей с нарушениями эмоциональной сферы было значимо больше в подгруппе IIA по сравнению с подгруппой IIC (p=0,027).

Умственная отсталость выявлена у 4 (10%) больных подгруппы IIA, достигших 7-летнего возраста: у 1 ребенка легкой, у 3 детей - средней степени тяжести, у всех детей диагноз был установлен по клиническим симтомам, а не по скринигу.

Электроэнцефалография сна с видеомониторингом проведена 14 детям подгруппы IIA, эпилептиформная активность преимущественно в лобных отделах и патологические движения в виде кратковременных абсансов, отведения глаз выявлены у 3 пациентов, пострадавших а интренатальонм периоде и с поздно установленным диагнозом, что явилось основанием для назначения противосудорожной терапии. Были использованы антиконвульсанты на основе вальпроевой кислоты. При отсутствии клинических судорог и снижении порога судорожной готовности дозу антиконвульсантов постепенно снижали вплоть до полной их отмены. У остальных пациентов типичной эпилептической или пароксизмальной активности и очаговых изменений зарегистрировано не было. У 7 пациентов на ЭЭГ фиксировались умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности мозга, признаки дисфункции подкорковых и диэнцефальных структур, у 1 ребенка выявлены косвенные признаки внутричерепной гипертензии.

На рисунках 79-80 представлены электроэнцефалограммы ребенка 2-х лет с диагнозом классическая галактоземия, установленным в возрасте 3 месяцев.

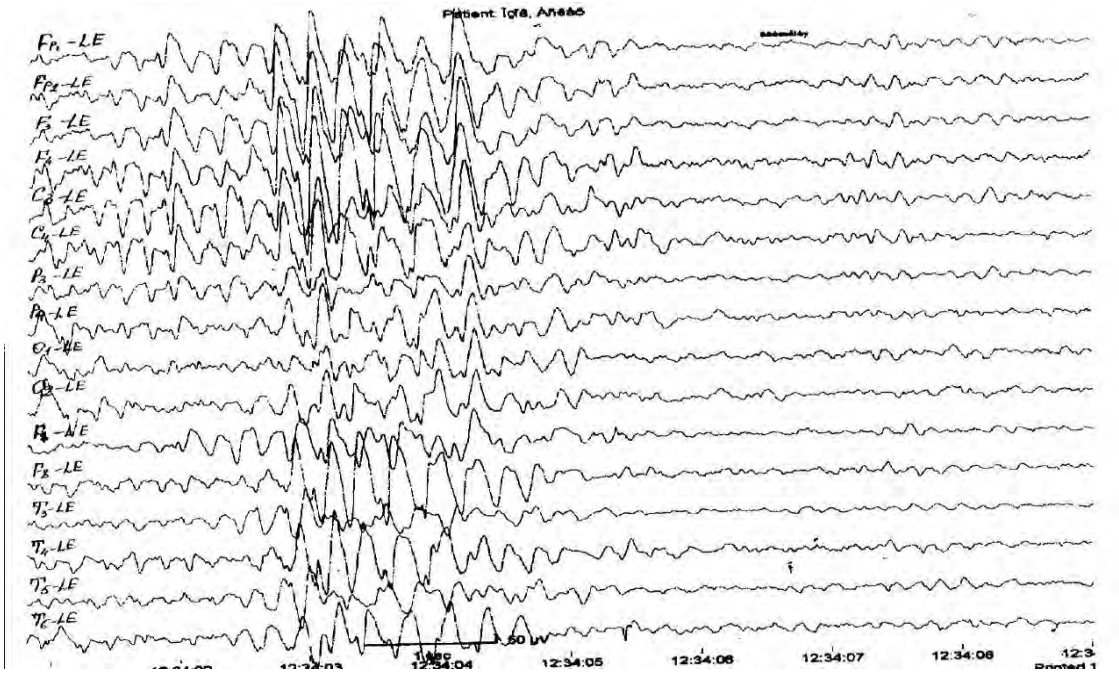


Рисунок 79. ЭЭГ первой стадии медленно- волнового сна (non-REM sleep) на до начала противосудорожной терапии: диффузный разряд эпилептиформных комплексов пик-волна, длительностью около 2 секунд с преобладанием амплитуды в лобно-центральных отделах коры, максимум амплитуды пикового компонента 150 мкВ, медленно-волнового компонента до 500 мкВ.

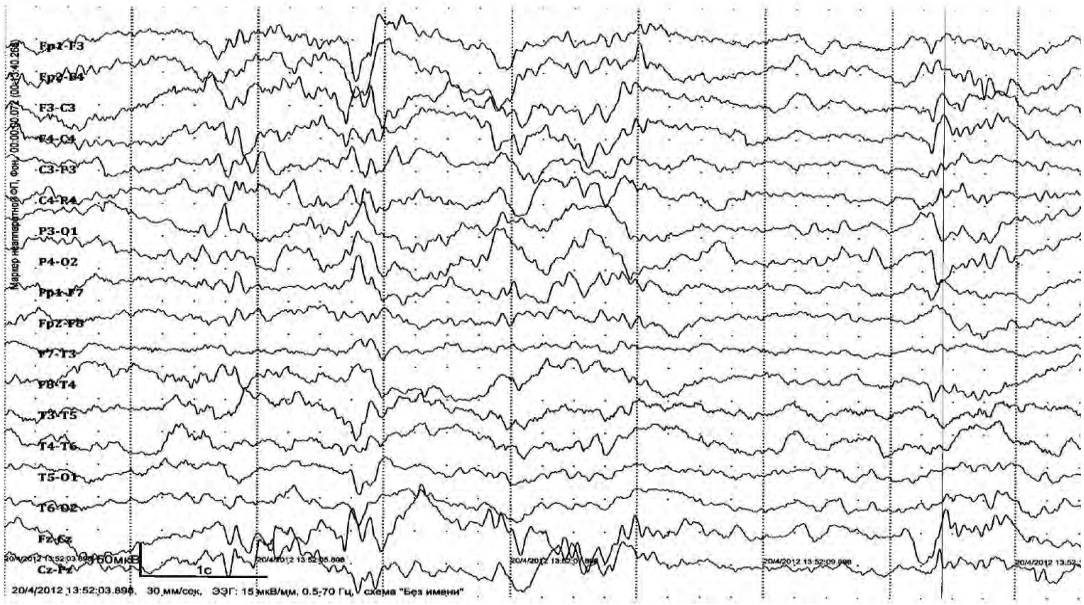


Рисунок 80. ЭЭГ второй стадии медленно-волнового сна (non-REM sleep) на фоне комплексной терапии (безгалактозная диета+ депакин-хроносфера в дозе 30 мг/кг/сутки): физиологические паттерны сна представлены К-комплексами амплитудой до 200 мкВ и веретенами сна частотой до 8 Гц, амплитудой 20-30 мкВ. Вариант возрастной нормы

Магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ) был**а** проведен**а** 14 детям с классической галактоземией подгруппы IIA, имеющим клиническую неврологическую симптоматику. У 8 больных были выявлены различные изменения белого и серого вещества головного мозга, которые характеризовались субатрофией коры, заместительной вентрикуломегалией, перивентрикулярной лейкопатией, гипоплазией червя мозжечка (рис. 81-82). У 1 ребенка, у которого в течение первой недели жизни были отмечены высокие показатели билирубина (до 600 ммоль/л), отмечалось симметричное повышение интенсивности МР-сигнала в области подкорковых структур (бледные шары) по типу «ядерной желтухи» на фоне задержки миелинизации вещества мозга больших полушарий (рис. 83).

У остальных 7 пациентов МРТ-картина не имела очаговых изменений. Важно отметить, что изменения на МРТ были обнаружены у детей, у которых лечение было начато после 1 месяца жизни в связи с поздно установленным диагнозом.



Рисунок 81. Картина МРТ головного мозга пациентки Б.Ю. 2,5 лет с классической галактоземией (признаки субатрофии коры-1, перивентрикулярной лейкомаляции или лейкопатии-2, вентрикуломегалии -3). Режим АХ Т2



Рисунок 82. Картина МРТ головного мозга пациентки Б.Ю. 2,5 лет с классической галактоземией (признаки субатрофии коры-1, перивентрикулярной лейкомаляции или лейкопатии-2, вентрикуломегалии -3). Режим FLAIR.

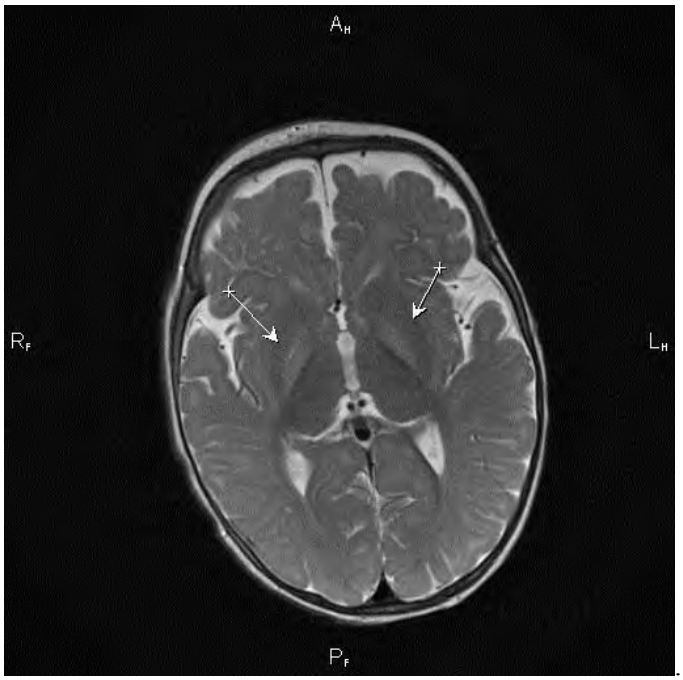


Рисунок 83. МР картина головного мозга Симметричное повышение интенсивности МР-сигнала от подкорковых структур (бледные шары) на фоне задержки миелинизации вещества мозга больших полушарий. МР-картина симметричных изменений подкорковых ядер (бледных шаров),

Таким образом, у детей с тяжелым течением классической галактоземии отдаленные последствия заболевания отмечались чаще, чем при среднетяжелом и легком течении заболевания. Несмотря на проводимую диетотерапию и симптоматическое лечение, выраженные нарушения психоречевого, интеллектуального и двигательного развития, подтвержденные инструметальными методами исследования, отмечались у 18% больных подгруппы IIA, у которых заболевание было выявлено не по скринингу, а в ходе дифференциальной диагностики на фоне тяжелых клинических проявлений.

Глава 9. ОБОСНОВАНИЕ, РАЗРАБОТКА, И ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИЕТОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ГАЛАКТОЗЕМИЕЙ

9.1. Основные принципы организации безлактозной/безгалактозной диеты для пациентов с галактоземией различног возраста

Основной метод лечения пациентов с классической галактоземией – диетотерапия, предусматривающая полное исключение или резкое ограничение продуктов, содержащих галактозу/лактозу. Такой подход до настоящего времени является единственным способом снижениянакопления токсичного компонента — галактозо-1-фосфата в тканях больных с указанным заболеванием [23, 37].

Организацию лечебного питания при галактоземии осуществляли путем тщательного подбора продуктов и блюд, при этом полностью исключали все виды молока, в том числе женское, а также молочные и кисломолочные продукты с заменой их на специализированные смеси без лактозы, произведенные на различной основе.

Из рациона элиминировали продукты, которые могли являться потенциальными источниками свободной галактозы: молочная сыворотка, другие производные молока, которые входят в состав хлеба, выпечки, карамели, сладостей, колбасных изделий или содержат скрытую галактозу, присутствующую в составе таких сложных соединений, как раффиноза, стахиоза, гликопротеины, галактоолигосахариды.

При нарушениях кишечного микробиоценоза освобождение галактозы из галактозидов и ее сложных соединений, может происходить под действием ферментов патогенной или условно патогенной кишечной микробиоты, образующаяся при этом свободная галактоза способна оказывать значительное токсическое воздействие на организм.

К продуктам, содержащим «скрытую» галактозу, относятся бобовые: горох, фасоль, цельная соя и соевая мука, а также мозги, субпродукты и др. (табл.103).

Таблица 103

Продукты, содержащие «скрытую» галактозу

Галактозиды	бобовые: горох, бобы, фасоль, чечевица, маш, нут, соя*и др. какао, шоколад
Гликопротеины (галактоцереброзиды)	мозги и другие субпродукты (печень, почки, ливер и т.п.), яйца, а также изделия из них.

*современные детские соевые смеси, приготовленные на основе изолята соевого белка, не содержат олигосахариды (раффинозу и стахиозу), в то время как продукты, созданные на основе необработанной соевой муки, частично содержат галактозу. Если это количество галактозы высвободится из связанного состояния, то оно может оказать существенный токсический эффект.

При назначении лечебного элиминационного рациона принимали во внимание

- тяжесть течения заболевания;
- переносимость продукта;
- физиологические потребности детей в основных макро- и микронутриентах;
- состав назначаемого специализированного продукта.

Детям первого года жизни с классической галактоземией безлактозную/безгалактозную диету назначали в соответствии с тяжестью клинических проявлений (печеночная недостаточность, признаков поражения почек, степени недостаточности питания, риск развития пищевой аллергии и др), а так же с учетом возрастных физиологических потребностей в основных пищевых веществах и энергии.

Все используемые в исследовании безлактозные продукты перед назначением пациентам с галактоземией прошли экспертную оценку на наличие следов лактозы и галактозы (табл. 104).

Таблица 104

Содержание лактозы /галактозы в специализированных смесях, входивших в состав рационов детей с галактоземией

Продукт	Основа	Предел обнаружения (%)	
		Лактоза 0,02	Галактоза 0,025
Нутрилак безлактозный +	Нативный молочный белок (50% казеина)	<0,02	<0,025
Энфамил лактофри Энфамил 0 лак	Нативный молочный белок (80% казеина)	<0,02	<0,025
Нутрилак пептиди СЦТ	Гидролизат сывороточного молочного белка	<0,004	не обнаружено
Нутрилон пепти гастро	Гидролизат сывороточного молочного белка	<0,024	<0,025
Энфамил Нутрамиген Нутрамиген LIPIL 1 и2	Гидролизат молочного белка (80% казеина)	не обнаружено	<0,05 (следы)
Энфамил Прегистимил LIPIL	Гидролизат молочного белка (80% казеина)	не обнаружено	<0,05 (следы)
Нутрилак соя	Изолят соевого белка	не обнаружено	не обнаружено
Хумана СЛ	Изолят соевого белка	не обнаружено	не обнаружено
Нутрилон соя	Изолят соевого белка	не обнаружено	не обнаружено
Фрисосоя	Изолят соевого белка	не обнаружено	не обнаружено

Важно отметить, что проведенное исследование подтвердило данные о содержании лактозы и галактозы, заявленные производителями указанных продуктов питания

После установления диагноза «классическая галактоземия» дети в тот же день переводились на безлактозную диету, если ребенку еще не проводили инфузионную терапию, до перевода на диету брали повторный анализ крови для определения уровня галактозы (ретест) и активности фермента, проведения подтверждающей ДНК диагностики. В случае проведения инфузии, указанную процедуру осуществляли позднее. В качестве лечебных продуктов были назначены смеси на основе изолята соевого белка, в которых лактоза и растительные галактозиды полностью отсутствуют, а также специализированные смеси на основе гидролизатов белка казеина, сывороточных белков и/или казеинпредоминантные безлактозные молочные смеси, содержащие не более 50% сывороточных молочных белков. Выбор смеси осуществлялся на основании

тяжести печеночной недостаточности, признаков поражения почек, степени недостаточности питания.

Такая тактика была применена ко всем 39 (100%) детям подгруппы IIA («классическая галактоземия») и у 21 (75%) ребенка подгруппы IIB со среднетяжелым клиническим вариантом течения заболевания и наличием сопутствующей соматической патологии. 7 (25%) пациентов подгруппы IIB находились на смешанном вскармливании, при этом докорм осуществлялся безлактозными смесями.

Дети подгруппы IIC в течение первого месяца жизни продолжали вскармливаться грудным молоком или детской лактозосодержащей молочной смесью с еженедельным мониторированием уровня галактозы в сыворотке крови. При отсутствии тенденции к снижению данного показателя и наличии минимальных клинических симптомов (срыгивание, метеоризм, расстройство стула), детей переводили на низколактозную или безлактозную диету с подбором вида вскармливания (искусственное или смешанное) и индивидуальным выбором детской смеси, назначали УЗИ органов брюшной полости и дополнительное биохимическое обследование для определения функционального состояния печени. В результате наблюдения к возрасту 1,5 месяца у 9 (26%) новорожденных подгруппы IIC сохранялось грудное вскармливание, 10 (29%) детей находились на смешанном вскармливании, 15 (44%) пациентов получали детские адаптированные смеси, в том числе 8 детей – безлактозные смеси.

В таблице 105 предсталвены даннные о видах продуктов, назначенных детям с галактоземией.

Таблица 105

Основные продукты питания, назначенные детям с галактоземией

Основные продукты питания	Подгруппы (число детей)						Всего	
	IIA (n=39)		IIB (n=28)		IIC (n=34)			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Питание без ограничения лактозы n=16 (15,8%)								
Грудное молоко	-	-	-	-	9	26	9	8,9
Адаптированные молочные смеси	-	-	-	-	7	21	7	6,9
Питание с органичением лактозы n=17 (16,8%)								

(ГВ+ безлаткозная молочная смесь)	-	-	7	25	10	29	17	16,8
Строгая безлактозная диета n= 68 (67,4%)								
Адаптированные безлактозные молочные смеси	5	13	10	36	8	24	23	22,8
Смеси на основе изолята соевого белка	14	36	3	10	-	-	17	16,8
Смеси на основе высокогидролизованного казеина или сывороточных белков	20	51	8	29	-	-	28	27,8

Важно отметить, что переносимость специализированных безлактозных продуктов была удовлетворительной у большинства детей не зависимо от основы, на которой они были произведены (нативный или гидролизованный молочный белок). При использовании соевых смесей у 6 детей на первом месяце жизни отмечено появление аллергических реакций средней тяжести и пищеварительной дисфункции в виде запоров, у 2 новорожденных с перинатальным поражением ЦНС и признаками морфофункциональной незрелости, была выявлена кристаллурия за счет уратов, что послужило основанием для перевода всех 8 детей на вскармливание смесями на основе высокогидролизованных сывороточных белков или казеина.

Таким образом 15,8% детей с легким клиническим вариантом заболевания продолжали получать питание без ограничения лактозы (грудное молоко или детскую лактозосодержащую молочную смесь) под контролем врача, 16,8% детей получали питание с частичным ограничением лактозы (½ суточного объема питания замещалась безлактозной смесью), 67,4% детей находились на строгой безлактозной безгалактозной диете.

В питании 27,8% больных использовались специализированные безлактозные/безгалактозные смеси на основе высокогидролизованного и цельного молочного белка, 22,8% пациентов получали адаптированные казеинпредоминантные безлактозные смеси. Смеси на основе изолята соевого белка в связи с их повышенным аллергизирущим потенциалом и риском развития

кристаллурии применялись в диетотерапии детей ограниченно, а именно у 16,8% пациентов без признаков тяжелой полиорганной недостаточности.

Количество основных пищевых ингредиентов и энергии в рационах больных первого года жизни с галактоземией оценивали в соответствии с возрастными нормативами [32], ежемесячно проводили контроль физического развития и оценку фактического питания.

Как видно из таблицы 107, по сравнению с грудным вскармливанием в рационах с использованием безлактозной смеси на основе изолята сои среднесуточная квота белка и углевдов была значимо больше (p=0,000 и p=0,002 соответственно), также значимо больше белка, жира и углеводов (p=0,000 для всех показателей) было выявлено в рационах с использованием смеси на основе высокогидролизованного казеина; применение смеси на основе высокогидролизованного свороточного белка значимо повышает содержание белка в рационе (p=0,000) вскармливанием при отсутствиии различий в содержании жира и углеводов; адаптированные безлактозные смеси, так же как и обычные детские молочные смеси, значимо увеличивают в рационе квоту углеводов (p=0,001) при отсутствии значимых различий в содержании белка и жира. В целом потребление основных пищевых веществ и энергии больными детьми с галактоземией в возрасте 4-6 месяцев, получавших безлактозные/безгалактозные рационы, соответствовало возрастным физиологическим потребностям [32].

Таблица 107

Химический состав и энергетическая ценность безлактозных рационов детей с галактоземией в возрасте 4-6 месяцев без прикорма

Основные продукты питания	Химический состав рациона г/сутки*						Энергетическая ценность ккал/кг	p**
	белки	p**	жиры	p**	углеводы	p**		
Грудное молоко	14,2±1,471 12,6-16,6	-	37,2±4,52 32,4-45,1	-	107,4±3,703 102,4-114,4	-	891,4± 45,3 829-971	-
Адаптированные молочные смеси	14,2±0,490 13,6-14,8	0,557	33,9±1,23 32,4-35,3	0,121	119,7±3,51 115,4-124	**0,001**	897,5± 27,4 864-931	0,560
Смеси на основе изолята соевого белка	17,02±0,718 16,1-17,8	**0,000**	36,03±1,61 33,9-39	0,842	113,7±4,05 106,4-119,2	**0,002**	897,5± 28,03 864-931	0,485
Смеси на основе высокогидролизованного казеина	17,8±0,77 17-18,9	**0,000**	34,4±4,81 28-40,2	**0,000**	117,6±5,19 118,4-110,4	**0,000**	896,5±27,9 864-937	0,389
Смеси на основе высокогидролизованных сывороточных белков	17,7±0,859 16,6-19	**0,000**	36,6±1,49 34,9-38,4	0,243	109,3±2,87 105,9-113,2	0,243	892±26,9 859-925	0,706
Безлактозные молочные казеинпредоминантные смеси	15,34±0,582 14,7-16,1	0,079	37,6±1,54 35,9-39,6	0,079	111,7±2,99 108,4-115,6	**0,018**	899,9±28,26 869-937	0,277

* - среднесуточное значение, стандартное отклонение, минимум, максимум.

**- уровень значимости критерия Манна-Уитни при сравнении безлактозных рационов относительно грудного вскармливания, жирным шрифотов выделены значения $p<0,05$

Динамика содержания тотальной галактозы в крови у детей с галактоземией на фоне назначенного лечебного питания была проанализирована в сравнении между подгруппами до и на фоне проводимой диетотерапии, а также со здоровыми детьми первого года жизни, получавшими стандартный возрастной рацион (табл.108).

Таблица 108

Динамика уровня общей галактозы у детей с классической галактоземией на фоне диетотерапии через 1 месяц использования безлактозной/безгалактозной диеты

Показатели	Уровень тотальной галактозы в сухом пятне крови (мг/дл)						
	Подгруппы						группа сравнения (n=20)*
	IIA (n=39)		IIB (n=28)		IIC (n=34)		
	по скринингу	на диете	по скринингу	на диете	по скринингу	на диете	
M	63,1	2,39	15,6	2,3	10,3	1,79	1,35
σ	16,2	0,45	2,29	0,37	1,51	0,49	0,34
Min	35	1,4	12,8	1,3	7,9	0,8	0,7
Max	90	4	21	3	13	2,5	2,4
Медиана	68	2,2	15,3	2,45	10	2	1,3
25 квартиль	56	2	14	2,1	9,7	1,3	1,1
75 квартиль	70	2,7	16,8	2,6	11,1	2,2	1,6

* - группа сравнения – условно здоровые дети

Сравнительный анализ (критерий Манна Уитни) показал, что содержание тотальной галактозы в крови до начала диетотерапии было самым высоким в подгруппе IIA относительно такового в подгруппах IIB и IIC (p=0,000), в подгруппе IIC он был ниже по сравнению с подгруппой IIB (p=0,000).

Снижение уровня общей галактозы на фоне проводимой диетотерапии по сравнению с данными, полученными в результате неонатального скрининга, было значимо во всех подгруппах (p=0,000), но при этом содержание галактозы оставались значимо выше по сравнению с таковыми показателями условно здоровых детей (для подгрупп IIA p=0,000, IIB - p=0,000, IIC - p=0,007). Различия между показателями уровня галактозы крови на лечении у детей подгрупп IIA и IIB были не значимы (p=0,767), в подгруппе IIC эти показатели были значимо ниже по сравнению с таковыми в подгруппах IIA и IIB (p=0,000).

Таким образом, установлено, что у пациентов с очень низким уровнем активности фермента Г-1-ФУТ содержание галактозы в крови по результатам неонатального скрининга было выше, чем у детей с активностью энзима более 25% от среднего значения нормы.

Выявлено, что на фоне элиминационной диетотерапии с использованием специализированных безлактозных продуктов уровень тотальной галактозы снижался и сохранялся в рамках допустимых значений, но оставался значимо выше по сравнению с уровнем галактозы в крови условно здоровых детей. У пациентов с повышенным уровнем тотальной галактозы по результатам неонатального скрининга и остаточной активностью фермента GALT более 25% снижение уровня галактозы до допустимых пределов происходило спонтанно в течение месяца, что позволило сохранить в их питании грудное молоко или адаптированные молочные смеси под контролем уровня галактозы и наблюдением врача.

На основе наблюдения за детьми с галактоземией с различной тяжестью течения заболевания, с учетом динамики клинических симптомов и биохимических маркеров (галактоза крови, трансаминазы печени) был разработан алгоритм выбора основного продукта питания для пациентов с указанной патологией, который использовался в нашем исследовании (рис. 84).

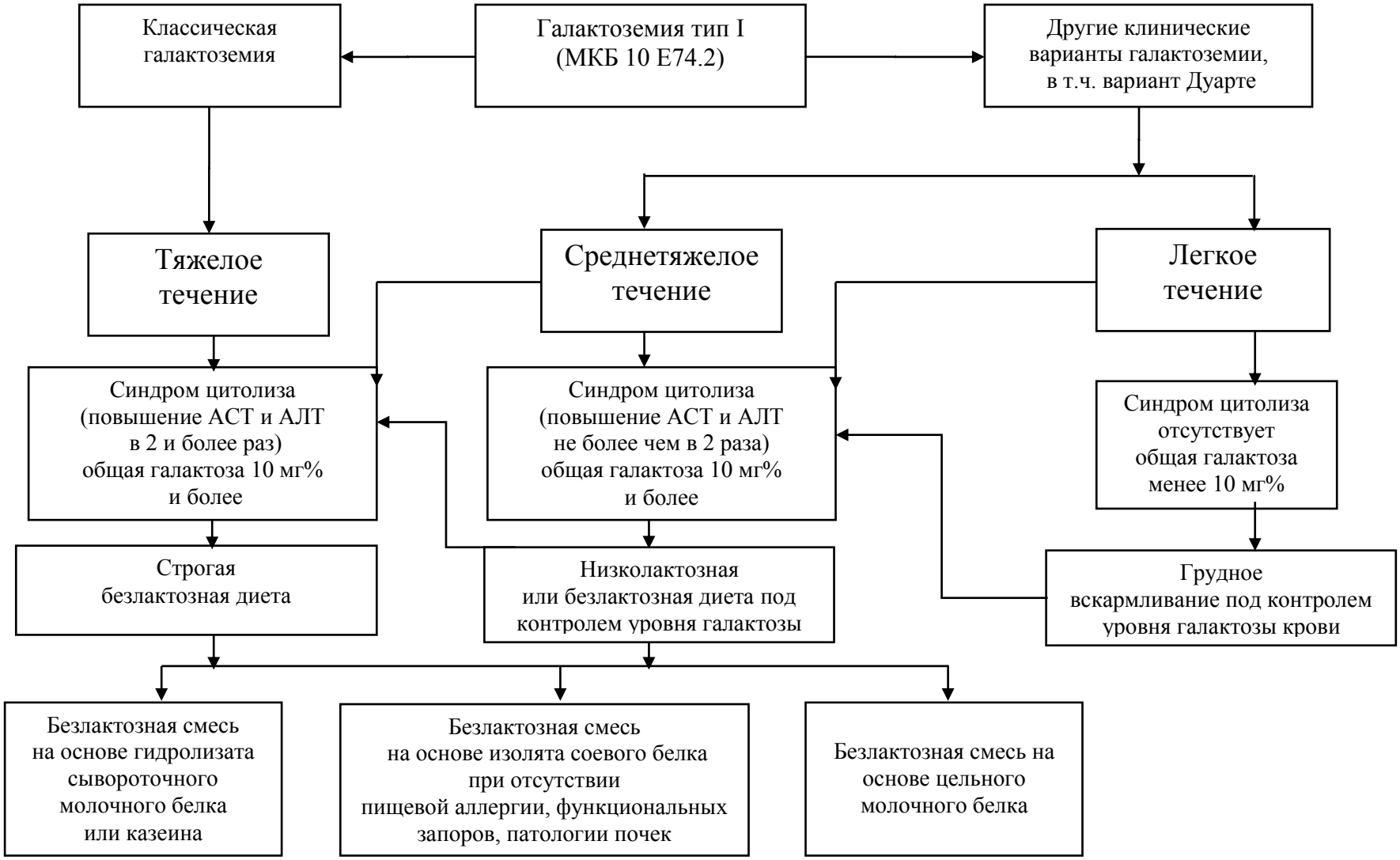


Рисунок 84. Алгоритм назначения диетотерапии и выбора безлактозной смеси при галактоземии I типа

Прикорм всем детям с галактоземией вводили в возрасте от 4 до 6 месяцев жизни, что соответствует срокам назначения прикорма здоровым детям. Все молочные продукты, включая неадаптированные кисломолочные продукты, цельное коровье молоко, творог, были запрещены к использованию у 85 (84,2%) больных галактоземией. В питании детей на первом году жизни использовали только безмолочные продукты и блюда: безмолочные каши, которые разводили безлактозными/безгалактозными смесями, а также овощное, мясное и фруктовое пюре.

Безмолочные каши промышленного производства на основе кукурузной, рисовой или гречневой муки разводили специализированной смесью, которую получал ребенок.

Мясной прикорм вводили в питание больных галактоземией с 6 месяцев, преимущество отдавали специализированным детским мясным консервам промышленного выпуска, не содержащим молока и его производных (кролик, цыпленок, говядина, индейка и др.). Для компенсации квоты животного белка количество мясного пюре к году жизни увеличивали на 15-20% по сравнению с рекомендуемой нормой. Особенности ассортимента продуктов и блюд прикорма и сроки их введения при галактоземии отражены в таблице 109.

Таблица 109

Примерные сроки введения прикорма детям первого года жизни с галактоземией

Продукты и блюда	Срок введения прикорма (мес)	
	Больные галактоземией	Здоровые дети
Овощное пюре	4-6	4-6
Каши молочные	-	4-6
Каши безмолочные	4-6	4-6
Фруктовое пюре	5-6	4-6
Сок фруктовый	5-6	4-6
Творог	-	6
Мясное пюре	5,5-6	6
Яйцо (желток)*	после 12 месяцев	7
Рыба	8	8
Кефир и кисломолочные продукты	-	8
Сухари, печенье (обычные)	-	7
Сухари, печенье (без молока)	7	7
Растительное масло	4-6	4-6
Сливочное масло	-	4-6

* - желток вводится после 1 года, не чаще 2-3 раз в неделю

Химический состав безлактозного/безгалактозного рациона больного галактоземией первого года жизни после введения прикорма установил их соответствие возрастным потребностям детей в основных пищевых веществах и энергии (табл. 110).

Таблица 110

Примерный безлактозный рацион больного галактоземией в возрасте 7 месяцев (масса тела 8000 г)

Продукты, блюда	Кол-во мл, г	Химический состав, г			Энергетическая ценность, (ккал)
		белки	жиры	углеводы	
Смесь на основе высокогидролизованных сывороточноых белков	450	8,6	15,8	31,1	302
Каша безмолочная кукурузная	180	3,06	6,5	30,4	207
Овощное пюре	200	2,6	7,8	31,4	193,6
Растительное масло	8	—	8	—	108,0
Мясное пюре (индейка)	30	6,0	2,1	—	43,2
Яблочное пюре	70	0,42	—	10,1	43,0
Фруктовый отвар	50	0,2	—	5,1	21,0
Итого	986	20,9	40,2	108	917,3
На кг массы тела		2,6	5,0	13,5	115
Нормы потребления		2,2-2,9	5-6,5	12-14	110-115

Таким образом, дифференцированный подход к диетотерапии детей первого года жизни с галактоземией позволил 15,8% детей с легким клиническим вариантом заболевания продолжить вскармливание без ограничения лактозы (грудное молоко или детскую молочную смесь); частично сохранить лактозу в питании 16,8% детей со среднетяжелым течением заболевания (смешанное вскармливание с докормом безлактозной смесью), при более тяжелом течении заболевания у 67,4% пациентов получали строгую безлактозную/безгалактозную диету.

В диете 27,8% детей использовались специализированные безлактозные/безгалактозные смеси на основе высокогидролизованного казеина или сывороточных молочных белков, 22,8% пациентов получали адаптированные казеинпредоминантные безлактозные смеси. Смеси на основе изолята соевого

белка в связи с их повышенным аллергизирущим потенциалом и риском развития кристаллурии применялись в диетотерапии детей ограниченно, а именно у 16,8% пациентов без признаков тяжелой полиорганной недостаточности.

Прикорм больным с галактоземией назначался в те же сроки, что и здоровым детям (от 4 до 6 месяцев), в составе рациона присутствовали только безлактозные/безгалактозные блюда. Квоту белка исключенных из питания молочных продуктов компенсировали натуральными безлактозными продуктами (мясное пюре из кролика, индейки, цыпленка), для профилактики дефицита кальция использовали безлактозные препараты кальция карбоната и витамина D в профилактических возрастных дозировках.

После одного года жизни пациентам с клиническими вариантами галактоземии, ранее не получавшим лактозу, начинали вводить молочные продукты вводили творог в количестве не более 50 г в сутки, низколактозный твердый сыр не более 10 г в сутки, жидкие кисломолочные продукты в количестве не более 150-200 мл. Введение в рацион продуктов, содержащих лактозу, проводили под контролем уровня галактозы в сыворотке крови.

В рационах больных старше 1 года с классической галактоземией продукты, содержащие лактозу/галактозу были полностью исключены, также запрещалось использовать безлактозное молоко, технология приготовления которого не предусматривает полного удаления галактозы из продукта. До полутора лет для приготовления каш и в качестве напитка продолжали применять смеси на основе изолята соевого белка или казеинпредоминантные безлактозные смеси в количестве не более 500мл ч сутки. Квоту белка компенсировали за счет увеличения количества мяса и рыбы на 15-20%. Рацион пациентов расширяли за счет введения желтка куриного или перепелиного яйца (не более 2 раз в неделю), введения новых видов фруктов, овощей, мяса, разнообразных растительных масел. До 3-х лет сохранялся запрет на бобовые, орехи, шоколад, содержащие галактозиды. Все дети получали препараты кальция и витамина в возрастной дозировке чкркдующимися курсами длительностью 1 месяц с перерывом 1 месяц.

Химический состав примерного суточного рациона для больных старше 1 года представлен в таблице 111.

Таблица 111

Примерный рацион детей, больных классической галактоземией старше одного года и его химический состав

Наименование блюд	Возраст			
	1–3 года	3-7 лет	7-10 лет	10-17 лет
Завтрак				
Каша гречневая безмолочная жидкая	150	180	200	220
Морковь, тертая с сахаром	20	30	30	50
Омлет без молока	50	60	70	80
Чай	150	200	200	200
2-й завтрак				
Фрукты свежие	150	200	200	200
Обед				
Салат из свеклы с растительным маслом	30	60	70	80
Суп картофельный вегетарианский	150	200	250	350
Гуляш из отварного мяса	—	90	100	110
Фрикадельки мясные	70	—	—	—
Макароны отварные с растительным маслом	100	150	200	250
Компот из сухофруктов	100	150	200	200
Полдник				
Отвар шиповника	150	200	200	200
Хлебцы докторские	10	150	20	25
Ужин				
Икра кабачковая	30	60	70	80
Котлета мясная паровая	70	90	100	110
Отварной картофель	100	150	200	250
Чай с сахаром	150	200	200	200
На ночь				
Отвар шиповника	150	200	200	200
На весь день				
Хлеб пшеничный	50	85	140	180
Хлеб ржаной	40	50	100	150
Химический состав примерного суточного рациона				
Белки г/сутки	47,2	62,5	80,1	95,7
Жиры г/сутки	46,1	62	73,4	79,2
Углеводы г/сутки	189	281	361	345
Энергоценность ккал/сутки	1360	1963,4	2520	3191

Таким образом, в возрасте старше 1 года 45,5% наблюдаемых детей получали сбалансированный рацион, включая ограниченное количество молочных продуктов (безлактозный творог или сыр, кисломолочные напитки не

более 250мл в сутки). Это были все дети подгруппы IIC и 42,9% пациентов подгруппы IIB. Запрет на использование молочных продуктов и других видов питания, содержащих лактозу/галактозу или галактозиды сохранялся для 54,5% детей (все больные с классической галактоземией и 57,1% пациентов со среднетяжелым течением галактоземии - подгруппа IIB), в этих случаях дефицит пищевых веществ компенсировали безлактозной смесью, увеличением ковты мяса или рыбы, а также приемом препаратов кальция и витамина D в профилактической дозировке.

9.2 Обоснование, разработка состава и рецептура нового отечественного безлактозного продукта

Для больных первого года жизни, страдающих галактоземией, в рамках Федеральной целевой программы «Дети России» на 2007 – 2010 гг по теме «Разработка отечественных специальных продуктов питания при болезнях обмена веществ» сотрудниками отделения питания ФГБУ НЦЗД Минздрава России и ЗАО «Компания «Нутритек» (в настоящий момент переименована в ЗАО «Инфарим») были разработаны состав и рецептура сухой молочной смеси «Нутрилак Безлактозный +», получен патент «Состав безлактозной смеси для диетического питания детей с галактоземией» (№240292 от 10 ноября 2010 г), налажен промышленный выпуск продукта.

Белковый компонент продукта представлен молочным протеином. Соотношение сывороточных белков к казеину составляет 50:50, что позволяет приблизить аминокислотный спектр смеси к таковому грудного молока. В продукт добавлена свободная серосодержащая аминокислота – таурин, необходимая для формирования зрительного анализатора и мозга.

Жировой компонент представлен комбинацией растительных масел (кукурузное, пальмовое, соевое, кокосовое), что обеспечивает оптимальное соотношение линолевой и α-линоленовой жирных кислот – 9,4:1. В состав смеси введен L- карнитин, который необходим для транспорта жирных кислот и энергетического обмена. Продукт обогащен длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами за счет докозагексаеновой и

арахидоновой ДПНЖК (по 7,7мг/100 мл восстановленной смеси, в соотношении 1:1), которые является одним из ключевых строительных элементов клеточных структур мозга и сетчатки глаза, оказывает положительное влияние на остроту зрения, нервно-психическое развитие, становление иммунного статуса и регуляцию обменных процессов у детей первого года жизни.

Углеводный компонент представлен декстринмальтозой, которая способствует росту нормальной микрофлоры кишечника, не вызывая при этом дополнительной осмотической нагрузки на почки и кишечник. Смесь не содержит лактозу, «следовые» количества не определяются высокочувствительным методом ВЭЖХ (<0,025 г/100 мл восстановленной смеси).

Минеральный состав нового продукта соответствует физиологическим нормам потребностей детей первого года жизни. Соотношение кальция и фосфора соответствует 2:1, что обеспечивает эффективное усвоение кальция. С целью профилактики анемии в состав продукта введено железо (0,8 мг/100 мл) в легкоусвояемой форме (сульфат железа).

Витаминный состав смеси соответствует рекомендуемым отечественным и международным стандартам и обеспечивает потребности детей в этих незаменимых факторах питания. В состав продукта введен витамин D_3 с целью профилактики рахита, витамины группы В, аскорбиновая кислота, жирорастворимые витамины А и Е и биологически активные витаминоподобные вещества - холин, биотин, инозитол

По содержанию основных пищевых веществ и витаминно-минеральному составу продукт соответствует требованиям документа «Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)». Утв. решением Комиссии таможенного союза от 28 мая 2010 г. N 299. [43]. Химический состав продукта представлен в таблице 112.

Таблица 112

Химический состав и энергетическая ценность смеси «Нутрилак Безлактозный +» (ТУ 9229-009-37552800-2012)

Состав продукта	в 100 г сухого порошка	в 100 мл восстановленной смеси
Энергетическая ценность, ккал/кДж	508 / 2128	66 / 277
Белки, г	10,8	1,4
сывороточные белки, г	5,4	0,7
казеин, г	5,4	0,7
Жиры, г	26,5	3,45
линолевая кислота, г	5,1	0,66
α-линоленовая кислота, г	0,51	0,07
арахидоновая кислота, мг	54	7
докозагексаеновая кислота, мг	54	7
эйкозапентаеновая кислота, мг	12	1,5
Углеводы, г	56,7	7,4
мальтодекстрин, г	56,7	7,4
Минеральные вещества:		
кальций, мг	500	65
фосфор, мг	254	33
Калий, мг	462	60
натрий, мг	185	24
магний, мг	42,3	5,5
медь, мкг	390	51
марганец, мкг	65	8,5
железо, мг	5,8	0,8
цинк, мг	3,9	0,5
хлориды, мг	500	65
йод, мкг	77	10
Селен, мкг	10,8	1,4
Витамины:		
ретинол (А), мкг-экв	470	61
токоферол (Е), мг	9,2	1,2
кальциферол (D), мкг	9,2	1,2
витамин К, мкг	35	4,5
тиамин (B_1), мкг	385	50
рибофлавин (B_2), мкг	847	110
пантотеновая кислота, мг	3,1	0,4
пиридоксин (B_6), мкг	460	60
ниацин (РР), мг	4,0	0,52
фолиевая кислота, мкг	65	8,5
цианокобаламин (B_{12}), мкг	1,7	0,22
аскорбиновая кислота (С), мг	69	9
биотин, мкг	15	2
Инозит, мг	27	3,5
Холин, мг	77	10
L-карнитин, мг	11	1,4
Таурин, мг	35	4,5
Осмоляльность, мОсм/кг	-	180

9.3. Оценка клинической эффективности нового отечественного безлактозного продукта для больных галактоземией I типа

Для оценки безопасности и клинической эффективности применения отечественного безлактозного продукта в соответствии с принципами надлежащей клинической практики, действующими в странах ЕС с 1991 г. (European Good Clinical Practice Guidelines, 1991), директивными указаниями Минздрава РФ и практикой проведения апробаций в ФГБНУ «Научный центр здоровья детей» были разработаны протоколы исследования, критерии включения/исключения больных.

Перед началом исследования проводилась беседа с родителями с подробным информированием о целях и задачах работы с последующим получением их письменного информированного согласия на участие в исследовании.

В исследовании принимали участие пациенты с классической галактоземией, соответствующие критериям включения, не имеющие критериев исключения и противопоказаний к назначению исследуемых продуктов.

Критерии включения

- доношенные дети обоего пола в возрасте с рождения до 12 месяцев;
- все дети должны быть с подтвержденным диагнозом «классическая галактоземия» (уровень галактозы по неонатальному скринингу от 10 мг/дл и выше, снижение активности фермента Г-1ФУТ);
- удовлетворительный комплайнс семьи и ребенка.

Критерии исключения

- острые инфекционные и соматические заболевания во время проведения клинических испытаний;
- тяжелое состояние пациента и сопутствующие хронические заболевания;
-отказ родителей от продолжения участия в исследовании и/или самостоятельный переход на другие безлактозные продукты без фенилаланина;
- отказ ребенка от приема исследуемого продукта.

Критерии оценки эффективности исследуемых продуктов

1. Показатели физического развития детей (антропометрия), среднемесячная прибавка массы тела.

2. Субъективные признаки переносимости: активность сосания, наличие/отсутствие отказов от еды.

3. Клиническая оценка состояния здоровья детей:

- состояние кожных покровов и слизистых;

- наличие/отсутствие срыгиваний, рвоты;

- изменения характера стула (кратность, консистенция, перевариваемость, патологические включения, цвет)

4. Психомоторное развиие

5. Клинико-лабораторные показатели:

- уровень галактозы в сыворотке крови (до назначения исследуемого продукта и через 1 месяц на фоне его применения)

-уровень трансаминаз (АЛТ, АСТ) в сыворотке крови

6. Оценка пищевой ценности среднесуточного рациона.

Оценка клинической эффективности продукта «Нутрилак Безлактозный +» проводилась у 15 больных первого года жизни: 5 детей подгруппы IIA (тяжелое течение заболевания), 5 со среднетяжелой формой (подгруппа IIB), 5 детей с легким течением заболевания (подгруппа IIC). Перевод на смесь «Нутрилак Безлактозный +» проводили по стандартной схеме при обязательном согласии родителей, длительность перевода на новую смесь составляла 5-7 дней, количество смеси колебалось от 500 до 850 мл в сутки в зависимости от возраста ребенка.

До назначения смеси «Нутрилак Безлактозный +» 10 детей получали безлактозные смеси, в том числе на основе изолята соевого белка, на фоне которых уровень галактозы колебался в пределах допустимых значений (от 1,8 до 4 мг%), показатели трансаминазх этих детей были в пределах референсных значений, среднемесячная прибавка массы тела соответствовала физиологической для их возраста. У 5 детей подгруппы IIC, получавших ггрудное молоко, уровень

галактозы имел пограничные значения (9,7-11,2; 10,4±0,51), уровень трансаминаз печени (АСТ, АЛТ) был на верхней границе нормы или слегка превышал ее, также у 3 детей клинически отмечался неустойчивый характер стула (склонность к диарее), среднемесячная прибавка массы тела имела тенденцию к нижней границе нормы, поэтому родителям этих детей было педложено перейти на вскармливание новым отечественным безлактозным продуктом. Динамика основных клинических и лабораторных показателей (средние значения, стандартное отклонение, минимальные и максимальные значения), а также значимость их различий до назначения и на фоне приема новой смеси «Нтрилак безлактозный плюс» представлена в таблице 113.

Таблица 113

Среднемесячная прибавка массы тела, уровень галактозы и трансаминаз печени у пациентов с галактоземией до назначения нового безлактозного продукта и на фоне его применения

Показатели (M±σ Min-max)	Подгруппы						Всего	
	IIA n=5		IIB n=5		IIC n=5			
	до	после	до	после	до	после	до	после
Среднемесячная прибавка массы тела (г)	401±39,2 345-470	398±42,6 350-460	370±53,1 325-410	366±32 320-400	484±47,2 400-560	580±51,4 520- 650	418±67,8 325-560	447,6±112,4 320-650
p*	0,686		0,500		**0,043**		0,507	
Уровень общей галактозы крови (мг%)	2,78± 0,33 2,3-3,2	2,63±0,15 2,5-2,65	2,08±0,40 1,4-2,4	1,8±0,46 1,2-2,3	10,3±0,61 9,7-11,2	2,13±0,33 1,56-2,8	5,07±3,9 1,4-11,2	2,37±0,57 1,2-3,7
p*	0,500		0,345		**0,043**		**0,012**	
Уровень АЛТ (ЕД/л)	21±7,89 16-36	17±4,18 13-24	21,2±8,28 14-34	22±7,14 13-34	47±3,2 41-52	26±4,0 19-32	29,9±14,1 14-552	21,7±6,45 13-32
p*	0,345		0,893		**0,043**		**0,043**	
Уровень АСТ (ЕД/л)	25,4±8,02 17-34	22,8±_8,9 13-33	25±6,89 19-33	20,8±2,58 18-24	50,6±7,7 44-62	30,4±4,7 27-36	33,6±14,2 17-62	24,7±7,02 13-36
p*	0,628		0,067		**0,043**		**0,012**	

*- жирным шрифтом выделены значения p<0,05 (критерий Уилкоксона).

На фоне проводимой диетотерапии у всех пациентов отмечался хороший аппетит, сохранялся стабильный уровень общей галактозы в сыворотке крови, не прквышающий 3 мг%, отрицательной динамики со стороны внутренних органов и биохимических показателей крови (трансаминазы) не наблюдалось. Напротив, у детей подгруппы IIC отмечалась нормализация показателей АСТ и АЛТ на фоне перехода на безлактозную диету.

Все дети сохраняли физическую активность, в том числе во время кормления. На протяжении всего периода наблюдения переносимость безлактозной смеси была удовлетворительной.

На фоне приема смеси у 3 детей, ранее получавших смесь на основе изолята соевого белка, прекратились запоры и срыгивания, улучшился аппетит. Кожные покровы оставалось чистыми, аллергических реакций не отмечено.

Физическое развитие детей оценивали по значениям Z scores массы тела, роста, ИМТ относительно возраста. Указанные показатели соответствовали средневозрастным у 13 больных, были ниже -2SD у 2 пациентов, которые плохо переносили смеси на основе изолята соевого белка, страдали сниженным аппетитом, запорами, масса тела имела тенденцию к снижению у 2 пациентов с неустойчивым стулом и малой среднемесячной прибавкой массы тела.

Оценка физического развития через месяц вскармливания новой бнзлактозной смесью показала, что Z score рост/возраст оставался стабильным, Z scores массы тела и ИМТ относительно возраста у 2 пациентов увеличились до средневозрастных значений (p=0,000), (табл.114).

Таблица 114

Сравнительная оценка показателей Z-scores физического развития больных галактоземией до и на фоне использовании безлактозного продукта «Нутрилак безлактозный +».

Z-scores		ниже-2 SD	от -2 до -1 SD	от -1 до +1 SD	от + 1 до +2 SD	выше +2 SD
До назначения нового продукта (n=15)						
Масса тела/возраст	n	2	1	11	1	
	%	13,3	6,7	73,3	6,7	
Рост/возраст	n	-	3	11	1	
	%	-	20	73,3	6,7	
ИМТ/возраст	n	2	1	12		

	%	13,3	6,7	80		
На фоне использования «Нутрилак безлактозный +» (n=15)						
Масса тела/возраст	n	-	2	12	1	
	%	-	13,3	80	6,7	
	p*	**0,000**	**0,000**			
Рост/возраст	n	-	3	11	1	
	%	-	20	73,3	6,7	
ИМТ/возраст	n	1	2	12		
	%	6,7	13,3	80		
	p*	**0,000**	**0,000**			

*- жирным шрифтом выделены значения p<0,05 (критерий МакНемара χ^2)

Главным критерием эффективности смеси «Нутрилак Безлактозный +» являлось содержание общей галактозы в сыворотке крови больных детей, которое оценивали в сравнении с таковым у здоровых детей на грудном вскармливании (ГВ), а также относительно пациентов галактоземией, получавших смеси на основе изолята соевого белка, которые традиционно считают продуктами первоочередного выбора (табл. 115).

Таблица 115

Сравнительная оценка уровня общей галактозы у больных галактоземией на фоне диетотерапии

Показатели	Уровень тотальной галактозы (мг/дл)			p*
	«Нутрилак безлактозный +» n=15	Смесь на основе изолята соевого белка n=17	Условно здоровые дети n=20	
M	2,37	2,47	1,35	**0,000**[1]
σ	0,57	0,74	0,34	**0,000**[2]
Min	1,2	1,4	0,7	1,000[3]
Max	3,7	4,5	2,4	
Медиана	2,4	2,2	1,3	
25 квартиль	1,9	2	1,1	
75 квартиль	2,7	2,9	1,6	

[1]-сранение показателей пациентов на смеси «Нутрилак безлактозный+» и условено здоровых детей на ГВ
[2]- сранение показателей пациентов на соевой смеси и условено здоровых детей на ГВ
[3]- сранение показателей пациентов на смеси «Нутрилак безлактозный+» и на соевой смеси

Сравнительная оценка показала, что различия уровней галактозы на фоне использования смеси «Нутрлак безлаткозный+» соевой смеси были не значимы (p=1,000), однако, относительно группы сравнения показатели были значимо выше при вскармливании безлактозными смесями (p=0,000), независимо от ее основы (молочная или соевая).

Таблица 116

Оценка психомоторного развития у детей с галактоземией первого года жизни на фоне продукта «Нутрилак безлактозный +»

Показатель	Баллы*	Число детей				p**
		До назначения «Нутрилак безлактозный +» (n=15)		На фоне использования «Нутрилак безлактозный +» (n=15)		
		n	%	n	%	
Коммуникабельность	**2**	6	40	5	33,3	0,057
	3	9	60	10	66,7	0,057
Голосовые реакции	**2**	6	40	5	33,3	0,057
	3	9	60	10	66,7	0,057
Безусловные рефлексы	**2**	3	20	3	20	-
	3	12	80	12	80	-
Мышечный тонус	**2**	3	20	3	20	-
	3	12	80	12	80	-
Цепные симметричные рефлексы	**2**	4	26,7	3	20	**0,000***
	3	11	73,3	12	80	**0,000***
Сенсорно-моторное поведение	**2**	4	26,7	3	26,7	**0,000***
	3	11	73,3	12	80	**0,000***
АШТР	**2**	1	6,7	1	6,7	-
	3	14	93,3	14	93,3	-
Стигмы дизэмбриогенеза	**2**	4	26,7	4	26,7	-
	3	11	73,3	11	73,3	-
Изменения со стороны черепных нервов	**2**	2	13,3	2	13,3	-
	3	13	86,7	13	86,7	-
Патологические движения	**2**	1	6,7	1	6,7	-
	3	14	93,3	14	93,3	-
Суммарный балл	**27-30**	11	73,3	12	80	**0,000**
	23-26	2	13,3	1	6,7	**0,000**
	13-22	2	13,3	2	13,3	-
	<13	-	-	-	-	-

*- жирным шрифтом выделены значения p<0,05 (критерий МакНемара χ^2)

Как следует из таблицы 116 до назначения нового безлактозного продукта возрастная норма суммарного балла по шкале Журбы - Мастюковой (27-30 баллов) отмечалась у 11(73,3%) детей, 2 (13,3%) ребенка были в группе риска по развитию неврологической симптоматики (23-26 баллов), 2 (13,3%) ребенка имели умеренные нарушения за счет ослабленного мышечного тонуса, через 1 месяц на фоне применения «Нутрилак безлактозный+» отмечено увеличение числа детей с высшей балльной оценкой показателей «сенсорно-моторное поведение» (p=0,000) и «цепные симметричные рефлексы» (p=0,000), что

свидетельствует о физиологическом течении психомоторного развития детей. По показателям «коммуникабельность» и «голосовые реакции» наметилась не значимая тенденция к увеличению числа детей с высшими баллами (p=0.057).

Оценка химического состава рационов больных галактоземией с использованием нового безлактозного продукта «Нутрилак безлактозный +» представлена в таблице 117.

Таблица 117

Химический состав безлактозного,безгалактозного рациона с использованием нового продукта «Нутрилак безлактозный +»

Основные продукты питания + прикорм	Химический состав рациона г/сутки*			Энергетическая ценность ккал/кг
	белки	жиры	углеводы	
Безлактозная молочная смесь «Нутрилак безлактозный +», обогащенная ДЦПНЖК	15,3±0,588 14,6-16	36,1±1,04 34,7-37,1	113,3±2,82 110,1-116,8	892±27,7 859-925
Грудное молоко	14,2±1,471 12,6-16,6 -	37,2±4,52 32,4-45,1 -	107,4±3,703 102,4-114,4 -	891,4±45,3 829-971 -
p**	0,051	0,051	**0,002**	0,732

Таким образом, использование нового отечественного безлактозного продукта «Нутрилак безлактозный +», обогащенного ДЦПНЖК, в питании детей первого года жизни с классической галактоземией и клиническими вариантами галактоземии показало его клиническую эффективность. За время наблюдения содержание общей галактозы крови оставалось в пределах референсных значений и не отличались от таковых при вскармливании смесью на основе изолята соевого белка, химический состав рациона соответствовал возрастным потребностям больных детей в основных нутриентах. Положителная динамика психоневрологического статуса пациентов свидетельствовала о физиологическом становлении основных психомоторных функций у больных галактоземией на фоне применения нового отечественного безлактозного продукта.

Глава 10. ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА И АКТИВНОСТЬ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ФЕРМЕНТОВ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ГАЛАКТОЗЕМИЕЙ

Актуальным аспектом работы являлось исследование особенностей иммунофенотипа периферических лимфоцитов и активности внутриклеточных ферментов у пациентов с галактоземией раннего и дошкольного возраста.

Было обследовано 44 пациента с классической галактоземией (подгруппа IIA n=25 ребенка), и другими клиническими вариантами галктоземии (подгруппа IIB n=19 детей) в возрасте от 6 месяцев до 6 лет, из них 20 (46%) были младше 2 лет, 24 (54%) – старше 2 лет.

Все дети на момент обследования получали безлактозную/безгалактозную диету, их клиническое состояние было стабильным, уровень галактозы, как было изложено в главе 9. не имел значимых отличий в подгруппах, но был достоверно выше, чем у детей группы сравнения.

10. 1. Иммуннофенотип лимфоцитов периферической крови у больных галактоземией

Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови и активность внутриклеточных ферментов – сукцинатдегидрогеназы, НАДН-дегидрогеназы и лактатадегидрогеназы осуществляли согласно описанным в главе II стандартным протоколам [48]. Для сравнения иммунологических показателей у пациентов разного возраста полученные данные были пересчитаны в процентах отклонения от соответствующего возрастного референсного интервала, нижняя граница соответствовала 0%, верхняя граница 100% [20].

Данные средних значений и стандартных отклонений от референсных показателей иммунофенотипа лимфоцитов периферической крови больных ФКУ представлены в таблице 118 и на рисунке 85.

Таблица 118

Проценты отклонений от референсного интервала показателей иммунного статуса лимфоцитов периферической крови у пациентов с галактоземией

Показатели иммунофенотипа лимфоцитов периферической крови	Число больных (%) с нормальными показателями и отклонениями от референсного интервала, (M±σ) (n=44)		
	<0 (ниже нормы)	0-100 (норма)	>0 (выше нормы)
CD3+ (зрелые Т-лф) %	9,09±0,64	86,36±1,96	4,55±0,48
CD3+ (зрелые Т-лф) abs	9,09±0,64	81,82±1,9	9,09±0,64
CD3+CD4+ (Т-хелперы)%	9,09±0,64	77,27±1,86	13,64±0,8
CD3+CD4+ (Т-хелперы)abs	9,09±0,64	81,82±1,9	9,09±0,64
CD3+CD8+ (Т-цитотоксические)%	40,91±1,35	59,09±1,63	0,00
CD3+CD8+ (Т-цитотоксические) abs	27,27±1,11	72,73±1,81	0,00
CD4+/CD8+ (соотношение Т хелперы /Т цитотоксические)	0,00	72,73±1,81	27,27±1,11
CD19+ (В-лимфоциты) %	59,09±1,63	31,82±1,18	9,09±0,64
CD19+ (В-лимфоциты) abs	45,45±1,42	31,82±1,18	22,73±1,02
CD16+56+ (NK) %	27,27±1,11	63,64±1,7	9,09±0,64
CD16+56+ (NK) abs	31,82±1,18	63,64±1,7	4,55±0,48

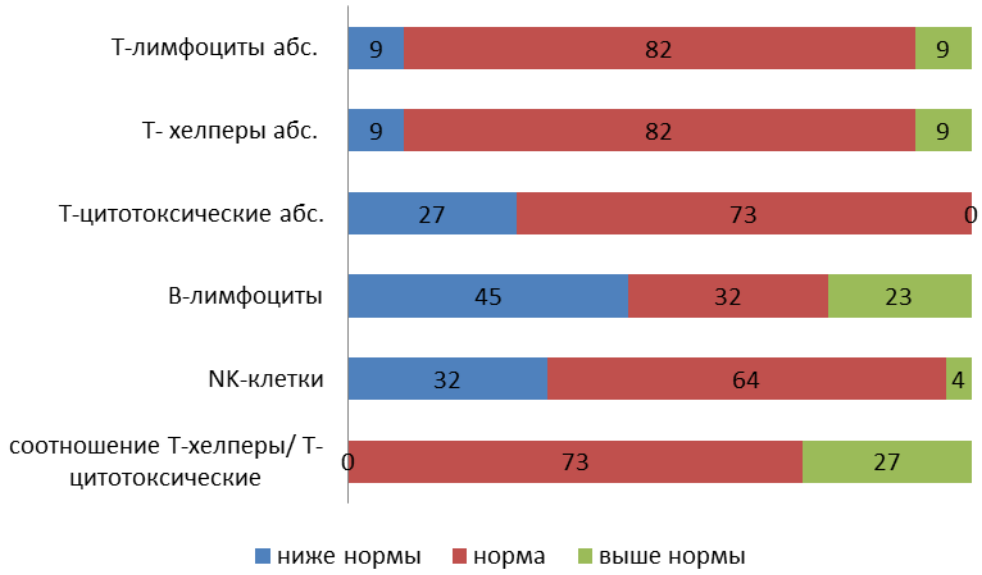


Рисунок 85. Число больных галактоземией (%) с нормальными показателями и отклонениями от возрастных референсных значений количества основных популяций лимфоцитов (абс. число).

Установлено, что у большинства (86%) пациентов с классической галактоземией абсолютное число Т-лимфоцитов было в пределах возрастных референсных значений, у 9% больных данный показатель был ниже нормы, у 4% - выше нормы. У 82 % больных отмечено соответствующее референсным значениям абсолютное число Т-хелперов, число детей с повышенным и пониженным указанного показателя было одинаково – по 9%. Количество Т-цитотоксических клеток у 73% пациентов с галактоземией было в пределах нормы, у 27% было снижено, детей с повышенным абсолютным числом Т-цитотоксических клеток не было. Соотношение Т-хелперы/Т-цитотоксические лимфоциты у 73% больных находилось в пределах референсных значений, у 27% детей было повышено, снижения не отмечалось ни у одного ребенка.

У 32% пациентов с галактоземией абсолютное число В-лимфоцитов находилось в референсном диапазоне, у 45% детей было ниже, у 23% - выше установленных значений.

Абсолютное число NK-клеток, соответствующее референсным значениям, было отмечено у большинства (64%) больных, у 32% пациентов указанный показатель был ниже, у 4% - выше нормы.

Анализ состояния иммунного статуса периферических лимфоцитов у пациентов с классической галактоземией младше и старше 2-х лет представлен в таблице 119. Данные иммунофенотипа лимфоцитов представлены в виде медианы (Me) и процента отклонений от референсного интервала).

Таблица 119

Сравнение показателей иммунного статуса основных популяций лимфоцитов периферической крови у больных галактоземией различного возраста

Показатели иммунного статуса лимфоцитов периферической крови	Число больных галактоземией, (абс., %)						p*
	В возрасте 0-2 года (n=20)			В возрасте 2-6 лет (n=24)			
	медиана	25 квартиль	75 квартиль	медиана	25 квартиль	75 квартиль	
отк CD3+ (зрелые Т-лф), %	74,5	35,0	93,2	60,2	27,8	72,1	0,314
отк CD3+ (зрелые Т-лф), абс	37,3	7,68	61,1	38,2	19,7	64,2	0,771
отк CD3+CD4+ (Т-хелперы), %	59,9	12,0	81,3	37,2	21,4	74,7	0,872
отк CD3+CD4+ (Т-хелперы), абс	29,5	7,82	60,9	31,8	13,6	55,2	0,821
отк CD3+CD8+ (Т-цитотоксические), %	2,78	-4,44	19,1	13,1	2,19	31,6	0,228
отк CD3+CD8+ (Т-цитотоксические), абс	15,9	-5,16	26,6	19,1	12,3	53,2	0,314
отк CD4+/CD8+ (соотношение хелперы / цитотоксические)	82,29	60,9	95,7	63,9	36,4	104,5	0,314
отк CD19+ (В-лимфоциты), %	20,49	-6,30	45,0	-32,1	-89,5	8,55	0,059
отк CD19+ (В-лимфоциты), абс	72,4	-22,8	110,7	-5,48	-43,0	45,9	**0,036***
отк CD16+56+ (NK), %	30,1	0,83	76,0	29,7	-1,34	58,8	0,539
отк CD16+56+ (NK), абс	31,4	-14,4	64,1	23,9	-2,24	38,2	0,771

*- уровень значимости критерия Манна Уитни выделен жирным шрифтом при значениях $p<0,05$.

Из таблицы 119 следует, что снижение абсолютного количества В-лимфоцитов чаще отмечалось у больных галактоземией старше 2-х лет по сравнению с пациентами раннего возраста (p=0,036), что представлено на рисунке 86. По остальным показателям различия были не значимы.

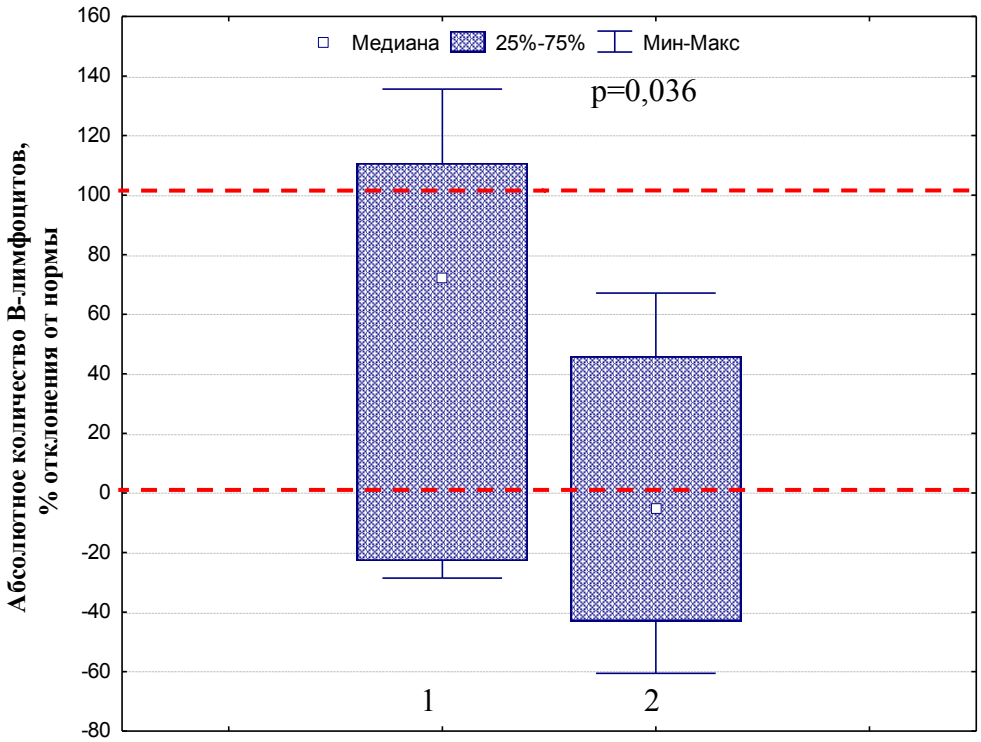


Рисунок 86. Абсолютное количество В-лимфоцитов (процент отклонения от нормы) у детей с галактоземией младше 2-х лет (1) и старше 2-х лет (2).

Установлено, что снижение общего количества В-лимфоцитов у детей с галактоземией происходило за счет пропорционального снижения числа клеток в популяциях B_1- и B_2- лимфоцитов.

Возрастная динамика количества B_1- и B_2- лимфоцитов у больных галактоземией соответствовала таковой у условно здоровых лиц, демонстрируя постепенное увеличение доли субпопуляции B_2 -лимфоцитов и снижения числа B_1-лимфоцитов по мере роста детей (рис.87).

Количественный анализ малых популяций лимфоцитов у пациентов с галактоземией различного возраста показал отсутствие значимых изменений численности регуляторных и активированных Т-лимфоцитов (рис. 87)

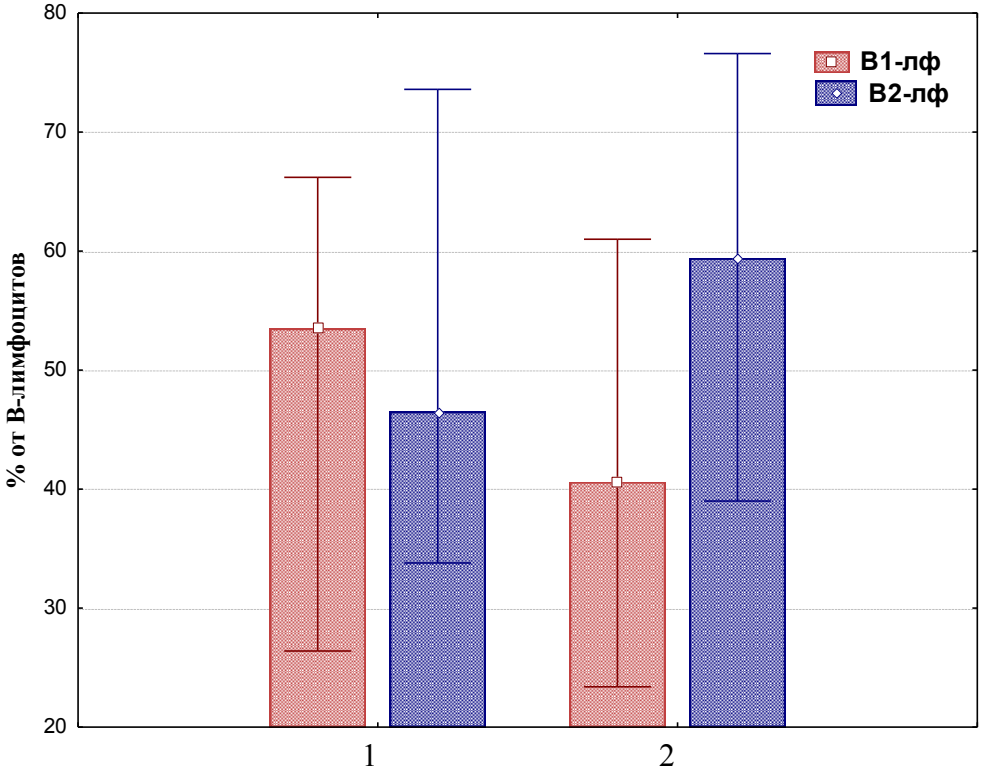


Рисунок 87. Возрастная динамика субпопуляций В-лимфоцитов (В1 и В2 лимфоцитов) у больных с галактоземией младше 2-х лет (1) и старше 2-х лет (2).

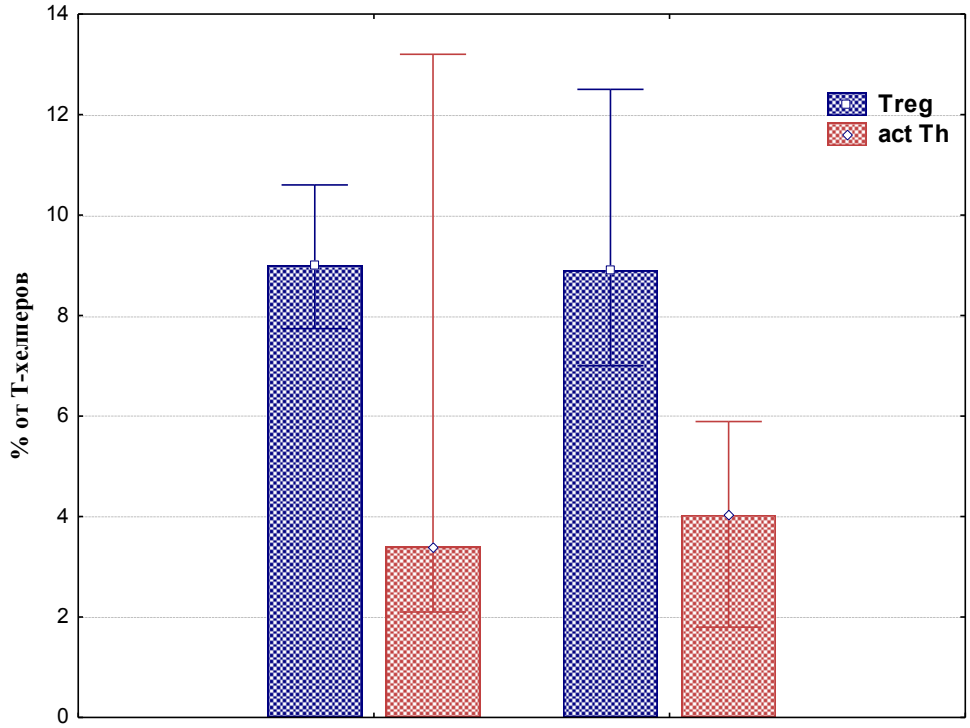


Рисунок 88. Возрастная динамика абсолютного количества регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) и активированных Т-хелперов (actTh) у пациентов с галактоземией младше 2-х лет (1) и старше 2-х лет (2).

Таким образом, установлено, что у большинства пациентов с галактоземией старше 2 лет имеет место снижение количества В-лимфоцитов, при этом соотношение субпопуляций B_1- и B_2- лимфоцитов соответствует таковому у условно здоровых лиц. Остальные показатели иммунофенотипа лимфоцитов периферической крови у больных с галактоземией не зависели от возраста и не имели значимых отличий в сравнении с условно здоровыми детьми.

10.2. Активность внутриклеточных ферментов периферических лимфоцитов у больных у больных галактоземией

В качестве маркеров энергетического обмена использовали митохондриальные ферменты сукцинатдегидрогеназу (СДГ), никотинамидадениндинуклетоид дегидрогеназу (НАДН-Д) и внутриклеточную лактатдегидрогеназу (ЛДГ). Полученные данные сравнивали с аналогичными показателями группы условно здоровых лиц (n=34). Значимость различий определяли с помощью критерия Манна-Уитни (табл. 120).

Таблица 120

Морфометрические параметры активности внутриклеточных ферментов лимфоцитов периферической крови у больных галактоземией различного возраста

возраст, годы / Морфометрия	Пациенты с галактоземией (Me; 25кв.-75кв.)			Группа сравнения (n=34)	p
	0-2 года (n=20)**	2-6 лет (n=24)**	0-6 лет (n=44)**		
S ОП общая	0,566 (0,561-0,570) p=0,907[1]	0,562 (0,557-0,566) p=**0,025**[2]	0,563 (0,560-0,568) p=0,190[3]	0,566 (0,559-0,571)	**0,019**[4]
S ОП гранул	0,519 (0,516-0,519) p=0,883[1]	0,515 (0,512-0,517) p=**0,000**[2]	0,516 (0,513-0,519) **p=0,026**[3]	0,519 (0,515-0,522)	**0,003**[4]
S ОП кластеров	0,583 (0,515-0,521) p=0,338[1]	0,581 (0,576-0,586) **p=0,002**[2]	0,582 (0,579-0,588) **p=0,013**[3]	0,589 (0,580-0,593)	0,069[4]
S площадь	13,8 (12,6-14,0) p=0,883[1]	14,0 (13,1-14,9) p=0,103[2]	13,859 (13,0-14,228) p=0,355[3]	13,4 (12,8-14,2)	0,101[4]
S ИОП	932,0 (879,2-1012,8) **p=0,009**[1]	952,8 (832,2-1022,2) **p=0,022**[2]	933,9 (841,9-1012,8) **p=0,003**[3]	989,4 (937,1-1068,7)	0,715[4]
H ОП общая	0,555 (0,551-0,557) p=0,967[1]	0,558 (0,553-0,567) p=0,125[2]	0,556 (0,552-0,566) p=0,331[3]	0,554 (0,550-0,563)	0,090[4]
H ОП гранул	0,509 (0,507-0,512) p=0,948[1]	0,511 (0,509-0,519) p=0,115[2]	0,511 (0,508- 0,518) p=0,324[3]	0,509 (0,506-0,516)	0,054[4]
H ОП кластеров	0,572 (0,569-0,579) p=0,967[1]	0,581 (0,572-0,589) p=0,101[2]	0,577 (0,569-0,585) p=0,299[3]	0,573 (0,564-0,581)	0,124[4]
H площадь	12,9 (11, 5-14,3) p=0,055[1]	11,5 (11,6-13,6) **p= 0,017**[2]	12,522 (11,5-13,9) **p=0,008**[3]	13,7 (13,2-14,6)	0,948[4]
H ИОП	830,4 (713,1-947,6) p=0,301[1]	871,2 (716,4-1055,3) p=0,089[2]	850,8 (713,1 -1016,7) p=0,088[3]	793,2 (693,6-890,9)	0,177[4]
L ОП общая	0,543 (0,540-0,550) p=0,231[1]	0,544 (0,542-0,549) p=0,188[2]	0,544 (0,541 - 0,550) p=0,123[3]	0,547 (0,545-0,550)	0,547[4]
L ОП гранул	0,502 (0,499-0,506) p=0,120[1]	0,502 (0,4999-0,506) p=0,209[2]	0,502 (0,499 - 0,506) p=0,095[3]	0,504 (0,502-0,507)	0,474[4]
L ОП кластеров	0,554 (0,550-0,567) p=0,101[1]	0,552 (0,551-0,562) **p=0,003**[2]	0,553 (0,550 - 0,564) **p=0,003**[3]	0,563 (0,558-0,567)	0,705[4]
L площадь	10,2 (8,56-11,3) **p=0,035**[1]	9,77 (8,21-11,2) p= 0,065[2]	9,822 (8,39 -11,2) **p=0,018**[3]	8,648 (7,876-10,0)	0,705[4]
L ИОП	561,9 (423,0-704,7) p=0,054[1]	481,3 (402,9-628,3) p=0,583[2]	510,6 (412,9 - 666,5) p=0,189[3]	497,2 (379,9-543,8)	0,624[4]

*- отличия показателей в сравнении с условно здоровыми лицами, значимые на уровне p< 0,05, выделены жирным шрифтом (критерий Мана Уитни); **n –число исследований [1]-различия между больными с галактоземией младше 2 лет группой сравнения; [2-] различия между больными с галактоземией старше 2 лет группой сравнения и лицами; [3]- различия между всеми больными и группой сравнения; [4 -] различия между возрастными когортами больных с галактоземией 0-2 года и 2-6 лет.

У больных с галактоземией по сравнению с группой сравнения установлено снижение общей активности фермента СДГ (ИОП) (p=0,003), которое обусловлено снижением оптической плотности отдельных гранул и кластеров (рис. 89).

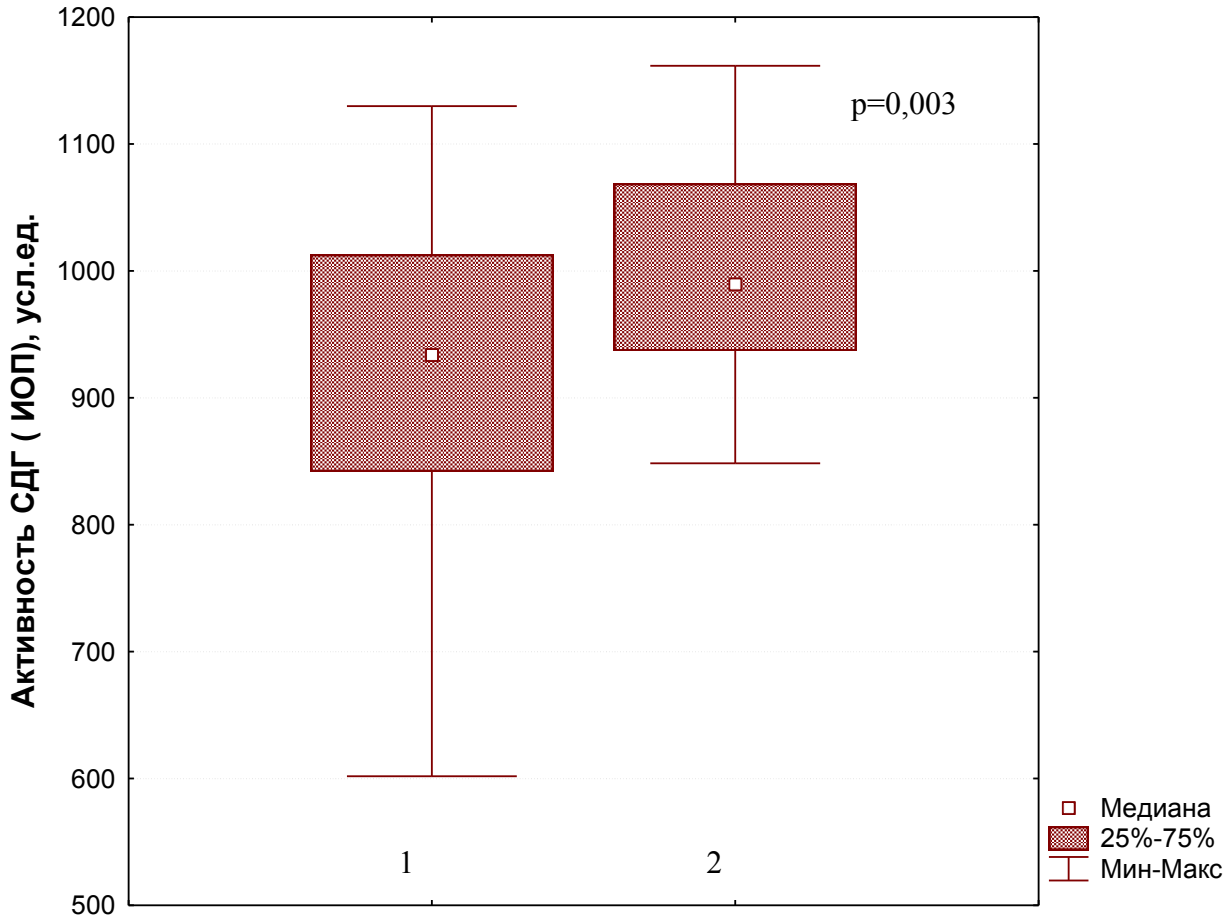


Рисунок 89. Общая активность сукцинатдегидрогеназы (ИОП) у пациентов с галактоземией (1) и в группе сравнения (2) (p=0,003).

Выявлено значимое увеличение площади очагов ферментной реакции НАДН-Д - Н –площадь (p=0,007) у больных галактоземией (общая группа) по сравнению с условно здоровыми лицами (рис. 90), однако, увеличение общей интегральной плотности фермента (ИОП Н) не было значимым (p=0,088).

Анализ соотношения СДГ/НАДН-Д показал закономерное снижение данного показателя у пациентов с галактоземией против группы сравнения (p=0,000) (рис. 91).

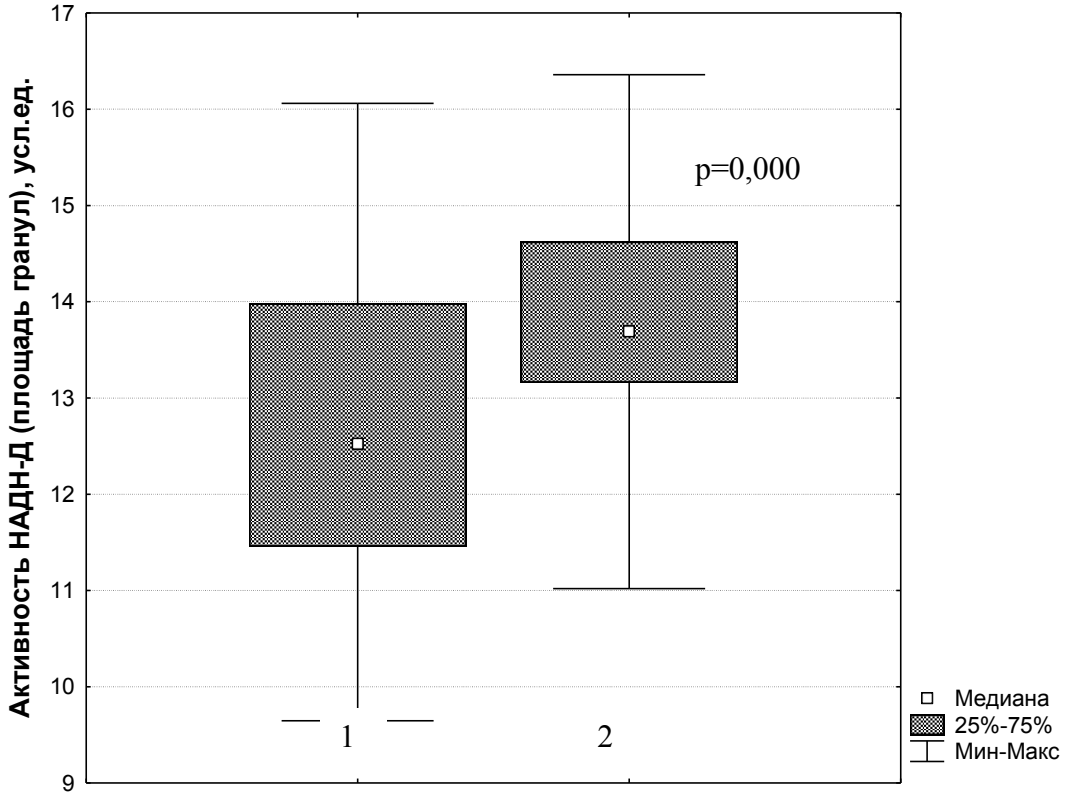


Рисунок 90.Активность НАДН-дегидрогеназы при галакотземии(1) и в группе сравнения(2)

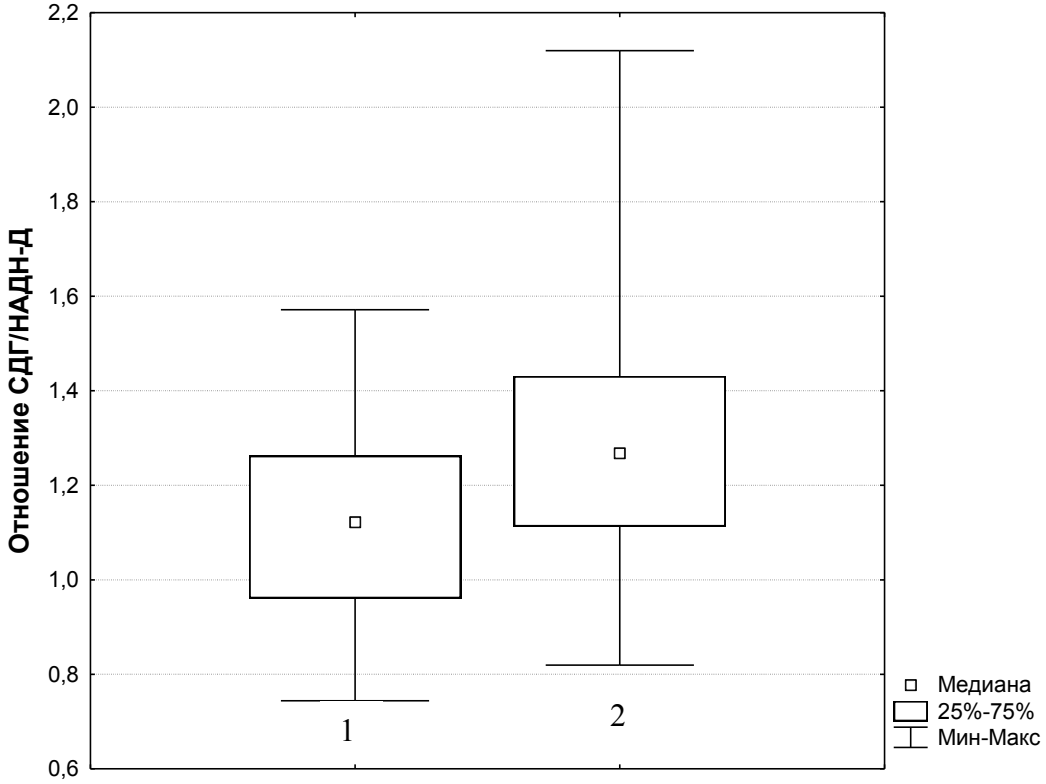


Рисунок 92. Соотношение СДГ/НАДН-Д у пациентов с галактоземией (1) и в группе сравнения (2).

Установлено, что активность внутриклеточного фермента лактатдегидрогеназы (интегральная оптическая плотность) у пациентов с галактоземией значимо не отличалась от такового показателя у условно здоровых детей (p=0,189), однако, площадь очагов ферментной реакции была значимо выше соответствующего показателя у условно здоровых лиц (p=0,018), а оптическая плотность кластеров, напротив, значимо снижена (p=0,003) (рис 92-93).

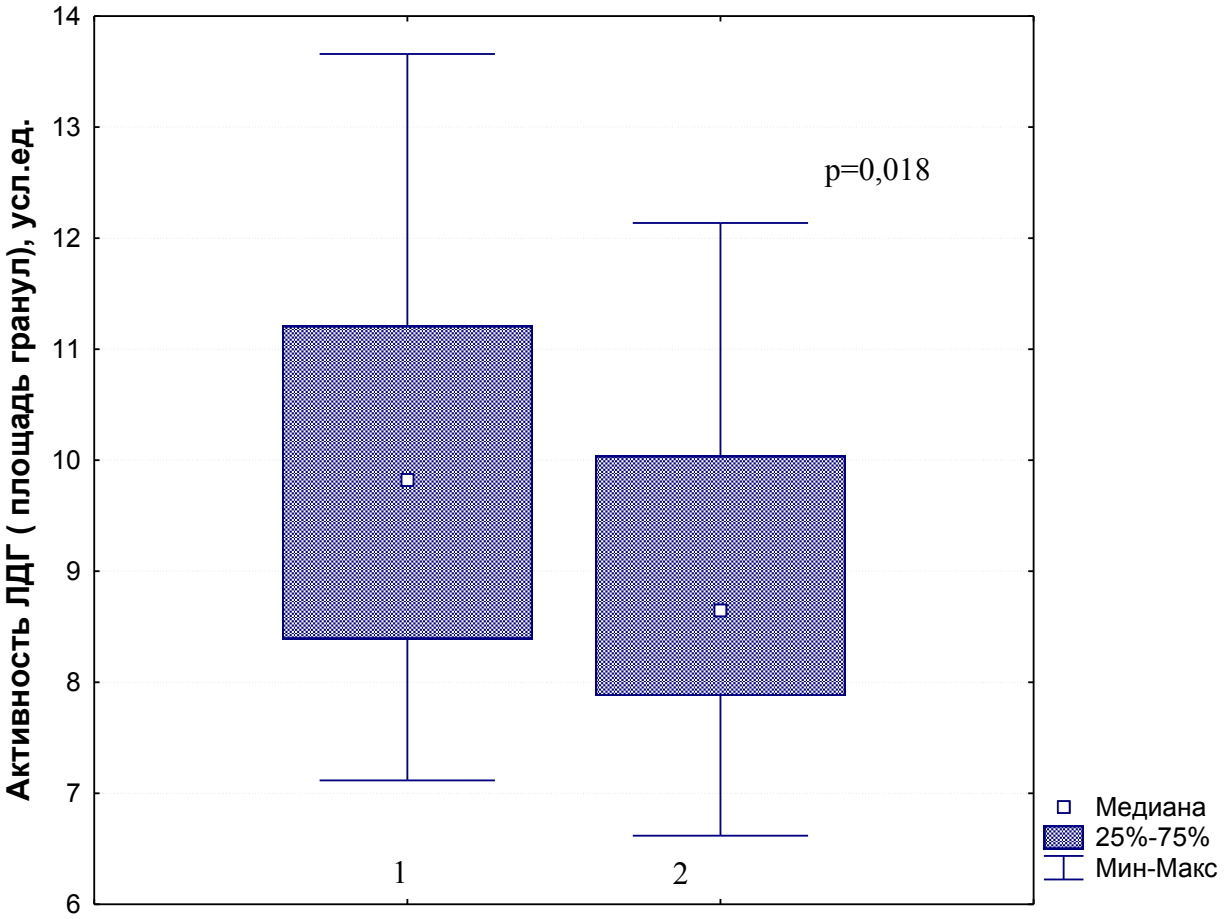


Рисунок 92. Активность ЛДГ (L- площадь) у пациентов с галактоземией (1) и в группе сравнения (2).

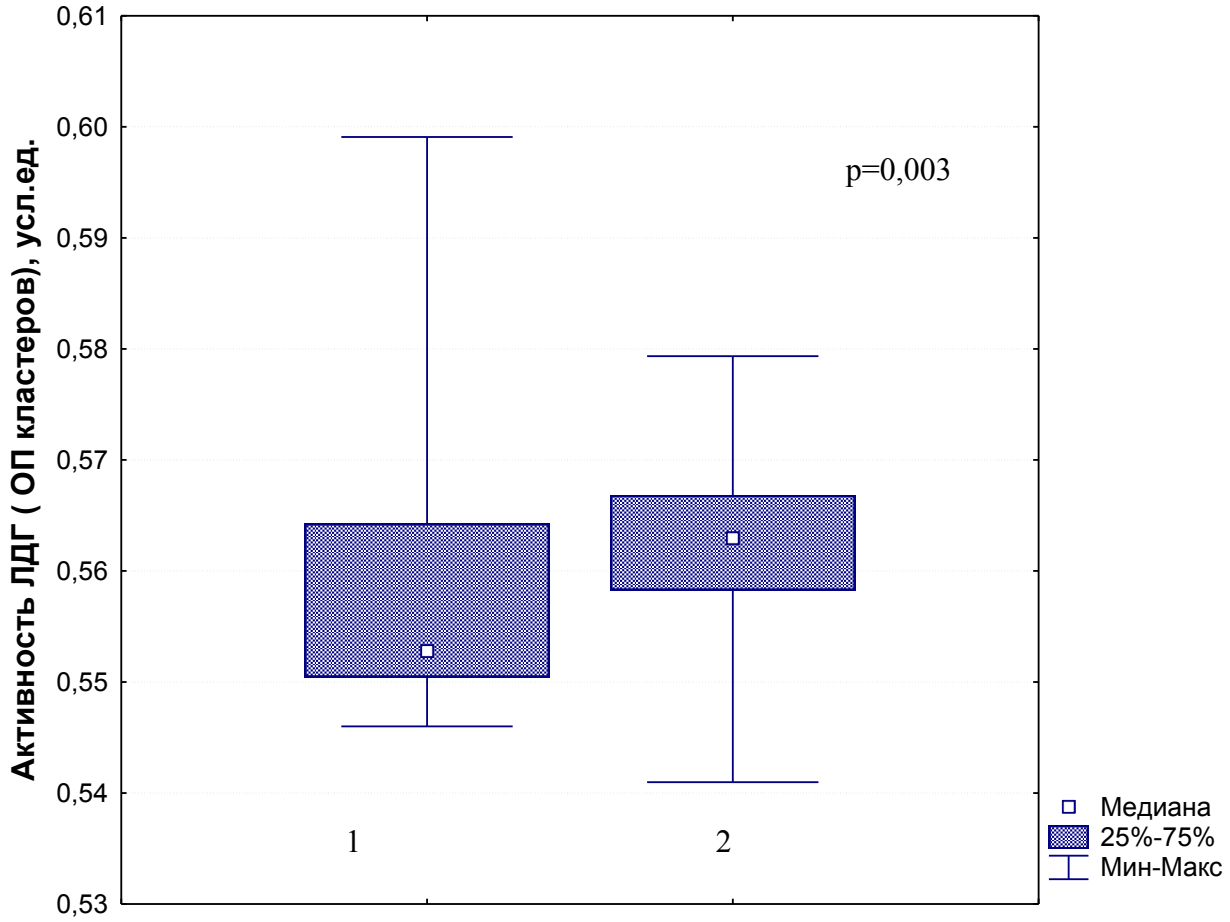


Рисунок 93. Активность лактатдегидрогеназы ЛДГ (L ОП – общая площадь гранул у пациентов с галактоземией (1) и в группе сравнения.(2).

Анализ активности ферментов в группах детей различного возраста показал значимое снижение активности СДГ за счет снижения общей оптической площади (S ОП общая) (p=0,019), и оптической плотности гранул (S ОП гранул) (p=0,003) у детей раннего возраста (0-2 года) и дошкольного (2-6 лет) возрастов (рис. 94, табл. 120).

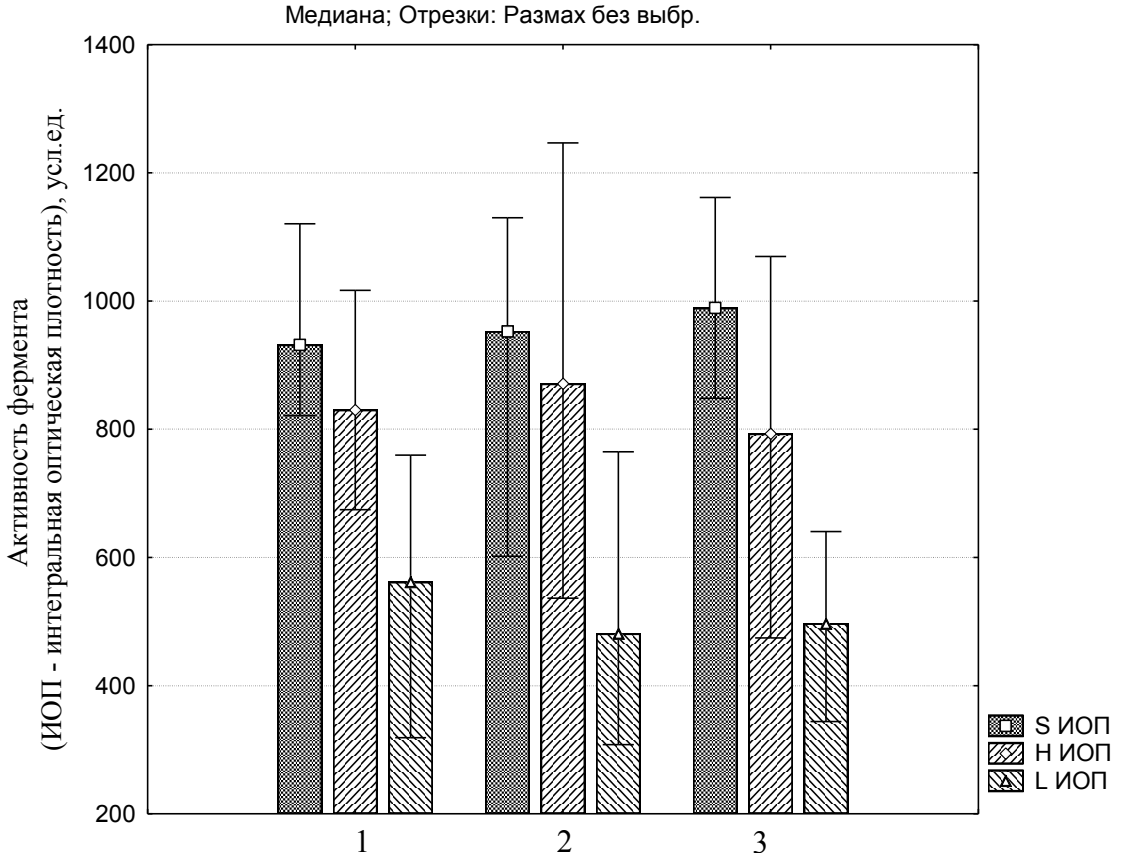


Рисунок 94. Активность митохондриальных ферментов сукцинатдегидрогеназы, НАД Н дегидрогеназы, внутриклеточной лактатдегидрогеназы у больных галактоземией от рождения до2 лет (1), от 2 до 6 лет (2) и в группе сравнения (3).

Таким образом, анализ активности митохондриальных ферментов сукцинатдегидрогеназы (СДГ), НАДН-дегидрогеназы (НАДН), внутриклеточного фермента лактатдегидрогеназы относительно группы сравнения показал, что у больных с галактоземией были снижены все показатели активности СДГ (p=0,003), при этом активность фермента была снижена в обеих возрастных когортах, что свидетельствует об усилении анаэробного окисления. Основной показатель активности – интегральная плотность НАДН не отличались от показателей в группе сравнения, однако, площадь очагов ферментативной реакции (Н площадь) была значимо ниже (p=0,008). Общий показатель активности ЛДГ (L ИОП) не имел значимых отличий от группы сравнения, но отдельные показатели имели различия как в сторону снижения (общая площадь кластеров – L ОП кластеров), так и повышения (площадь очагов реакции – L площадь), что в результате уравновешивало общую активность фермента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неонатальный скрининг в Российской Федерации расширился с 2006 г до пяти нозологий, в число которых входят такие наследственные нарушения метаболизма, как фенилкетонурия и галактоземия. Основополагающим и патогенетически обоснованным методом лечения данных заболеваний является диетотерапия.

В случае отсутствия своевременного лечения при ФКУ развиваются нарушения двигательной сферы и умственная отсталость, приводящие к инвалидизации больного, при галактоземии быстро возникающая полиорганная недостаточность и поражение центральной нервной системы могут являться причиной летального исхода. Отдаленные психоневрологические последствия у пациентов с наследственной патологией обмена веществ, своевременно начавших лечение, не сопоставимы по своей тяжести с нарушениями, развивающимися у больных при его отсутствии.

Состав специализированных смесей, которые являются основой патогенетического лечебного питания, оказывает опосредованное влияние на рост и развитие больных детей и поэтому должен максимально соответствовать их потребностям для того, чтобы обеспечить адекватное физическое, интеллектуальное и психосоциальное развитие. Особый интерес вызывают пациенты старшего возраста, не строго соблюдавшие диету и прекратившие получать специализированные продукты на основе аминокислот без фенилаланина (подростки и взрослые).

До настоящего времени остаются дискуссионными вопросы о потребностях в основных пищевых веществах больных ФКУ, длительности сохранения строгих диетических ограничений. Отсутствует единое мнение по вопросу назначения диетотерапии при различных вариантах течения галактоземии, а также недостаточна доказательная база, указывающая на эффективность диетического лечения при наследственных болезней обмена веществ [152,288]. Кроме того до сих пор в Российской Федерации сохраняется проблема обеспечения больных

детей специализированными продуктами лечебного питания, соответствующими их возрастным потребностям [9].

В связи с чем, целью настоящего исследования явилась разработка научно обоснованных подходов к организации патогенетической диетотерапии с использованием новых отечественных продуктов и оценка ее эффективности у детей с наследственными нарушениями аминокислотного и углеводного обмена, выявляемых по неонатальному скринингу.

В исследование было включено 370 пациентов, проживавших в различных городах и регионах Российской Федерации, наблюдавшихся в отделениях НИИ педиатрии: питания здорового и больного ребенка, психоневрологии и психосоматической патологии, патологии детей раннего детского возраста, а также в Консультативно-диагностическом центре ФГБУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России.

В зависимости от вида метаболических нарушений больные были распределены на две группы. В I группу вошли 269 (73%) пациентов с классической ФКУ в возрасте от 10 дней до 36 лет, II группу составил 101 (27%) ребенок с галактоземией I типа в возрасте от 5 дней до 15 лет.

Пациенты I группы с ФКУ были распределены на три подгруппы в зависимости от возраста начала лечения: подгруппа IA - раннее начало лечения (до 3-х месяцев жизни), подгруппа IB - позднее начало лечения (после 3-х месяцев жизни), подгруппа IC – взрослые пациенты с поздним началом лечения. Больные II группы с галактоземией были распределены на три подгруппы в соответствии с тяжестью течения: подгруппа IIA- тяжелое, подгруппа IIB – среднетяжелое, подгруппа IIC – легкое.

Группу сравнения по содержанию галактозы крови составили 20 детей первого года жизни, находившихся на грудном вскармливании, для оценки качества жизни - 64 здоровых ребенка в возрасте от 5 до 18 лети их родители, для анализа изменений иммунофенотипа и активности митохондриальных ферментов – 34 ребенка с рождения до 18 лет, не имевших наследственных нарушений обмена веществ, других острых или хронических заболеваний.

Оценка семейного анамнеза трех поколений родственников больных ФКУ показала, что в семьях 6,7% больных были сибсы с аналогичным заболеванием, по 2,6% пациентов имели родственников с недифференцированной олигофренией и хроническим алкоголизмом.

Патология перинатального периода отмечалась в анамнезе у 118 (43,8%) пациентов, в том числе предшествовавшее беременности бесплодие наблюдалось у 8 (3%) супружеских пар, 6 (2,2%) беременностей наступило в результате экстракорпорального оплодотворения, из них 3 ребенка из дизиготных двоен (в том числе 2 сибса). Осложненное течение беременности наблюдалось в 96 (35,7%) случаях. Все дети родились в результате своевременных родов, в 86,6% случаях роды были самопроизвольными, в 13,4% - оперативными.

В состоянии асфиксии родилось 42 ребенка, из них 29 (69%) детей - в легкой асфиксии, 13 (31%) - в асфиксии средней тяжести, что в дальнейшем повлияло на их психомоторное развитие.

У пациентов с ФКУ до начала диетического лечения были диагностированы: рахит I-III степени - у 35,3% детей, железодефицитная анемия – у 23%, атопический дерматит - у 22,3%, врожденные аномалии развития (грыжи передней брюшной стенки, паховые, аномалии развития сердца и скелета) – у 9,3%.

Среднее содержание фенилаланина крови до начала лечения значительно превышало линию «cut off», различий данного показателя в подгруппах IA (28±7,2 мг%) и IB (28,1±8,2) не было выявлено (p=0,789), в подгруппе IC первичная диагностика проводилась с помощью качественной пробы Фёллинга, которая была резко положительная у всех больных. Ретроспективный анализ питания больных ФКУ до начала диетотерапии показал, что среди детей, рожденных в 1983-1993 гг, доля грудного вскармливания была значительно выше (p=0,002) по сравнению с детьми, рожденными после 1995 г. Это, видимо, обусловлено повышением доступности детских молочных смесей и профессиональной занятостью матерей.

Установлено, что в раннем возрасте 113 (42%) больных с ФКУ 1983-1993 гг. рождения начали получать использовавшиеся в тот период несбалансированные по составу смеси, созданные на основе гидролизатов белка с ограниченным содержанием фенилаланина и высокой долей белкового эквивалента (более 40 г на 100 г сухого продукта), не обогащенные антиоксидантами и другими эссенциальными факторами питания. В диете 156 (58%) детей 1995-2012 гг. рождения применялись современные специализированные смеси на основе аминокислот без фенилаланина, дифференцированные в возрастном аспекте по содержанию макро – и микронутриентов. Рационы детей обеих групп не имели значимых различий по содержанию натурального белка (p=0,630) и пищевого фенилаланина (p=0,768), но по количеству общего белка, назначаемого на кг массы тела, отличались: пациенты, рожденные в 1983-1993 гг получали его в 1,4 раза больше.

При рождении большинство (95%) пациентов с ФКУ имели физическое развитие, соответствовавшее средневозрастным величинам, значимых различий между подгруппами IA, IB и IC выявлено не было, что свидетельствовало о равных стартовых условиях развития пациентов. Аналогичные данные получены Huemer M (2007).

Перед назначением диетического лечения в подгруппах IB и IC (пациенты с поздно установленным диагнозом) было в 1,4 раза больше детей (p=0,028) с низким значением Z-score длина/возраст (интервал -2SD -1SD) в рамках средневозрастных показателей, что свидетельствует о формировании хронической недостаточности питания на фоне метаболических нарушений.

Наряду с этим нами было установлено, что среди пациентов, получавших гипофенилаланиновую диету с включением продуктов лечебного питания, несбалансированных по макро- и микронутриентному составу, было в 4 раза больше детей с избыточной массой тела и ожирением (p=0,031), а также в 12 раз больше с недостаточностью питания (p=0,007) по сравнению с больными, находившимися на лечении современными специализированными продуктами на

основе аминокислот без фенилаланина, что согласуется с данными Couce ML (2015).

При несвоевременно установленном диагнозе и позднем начале диетотерапии на фоне сохраняющихся неврологических симптомов отмечалось снижение числа пациентов со средневозрастными показателями физического развития в 1,3 раза (p=0,014), а также увеличение числа низкорослых детей в 10 раз (p=0,011), с недостаточностью питания в 6,5 раз (p=0,009), с ожирением в 7 раз (p=0,047) по сравнению с группой пациентов, которым своевременно был поставлен диагноз и начато лечение. Данные согласуются с результатами исследований физического развития больных ФКУ McBurine M.A. (1994), показавшим, что фоне несбалансированных продуктов питания у больных отмечается более низкий рост в первые 2-3 года жизни. Arnold G.L. (2002) и. Rocha JC (2013) указывают на важную роль состава специализированных продуктов в формировании нутритивного статуса больных ФКУ детей.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют, что при своевременном начале лечения и применении сбалансированных продуктов можно обеспечить нормальное физическое развитие пациентов с ФКУ.

Оценка неврологического статуса была проведена у 193 (72%) пациентов с фенилкетонурией перед началом гипофенилаланиновой диеты и на фоне ее проведения не менее 1 года.

Гипоксически-ишемические перинатальные повреждения ЦНС были выявлены у 42 детей с ФКУ, из них синдром церебральной возбудимости - у 21 (50%) и синдром церебральной депрессии – у 21 (50%) больного, при этом в подгруппах IA, IB и IC число больных ФКУ, имевших перинатальную патологию ЦНС, существенно не различалось.

До начала диетотерапии были установлены значимые различия психомоторного развития у больных ФКУ со своевременно установленным диагнозом и началом лечения (подгруппа IA) и у пациентов с поздно начатой терапией (подгруппа IB) по большинству параметров, характеризующих

эмоциональную, сенсомоторную, когнитивную деятельность и предречевое развитие.

Среди детей с ФКУ, диагноз которым был поставлен до 3 месяцев жизни, было выявлено существенно большее число пациентов с нормальным психомоторным развитием (p=0,000) против больных с поздно установленным диагнозом, среди которых отмечено больше детей с нарушениями мышечного тонуса (p=0,000), цепных симметричных рефлексов (p=0,020), сенсомоторного поведения (p=0,038), а также пароксизмальных нарушений, в том числе инфантильных спазмов, абсансов с миоклоническим и фокальным компонентами (p=0,009).

Выявленные различия свидетельствуют о задержке психомоторного и предречевого развития больных ФКУ, а также о высоком риске раннего дебюта метаболических судорожных приступов при поздно установленном диагнозе. Учитывая, что показатели фенилаланина в сыворотке крови, полученные в результате неонатального скрининга, не имели значимых различий, выраженные изменения психоневрологического статуса у больных, не получавших диетического лечения, можно объяснить длительным воздействием фенилаланина и его метаболитов на организм, в первую очередь на состояние ЦНС.

Сравнение суммарных баллов, характеризующих психоневрологический статус детей с ФКУ до начала диетотерапии и через 12 месяцев ее проведения показало, что в подгруппе IA (больные, своевременно начавшие получать диетическое лечение) значимо увеличилось число детей с нормальным психомоторным развитием (p=0,000), снизилось число пациентов в группе риска по развитию неврологических нарушений (p=0,000) и с умеренными нарушениями (p=0,000). Положительную динамику ПМР у больных подгруппы IA можно объяснить снижением влияния перинатальных гипоксически-ишемических нарушений во втором полугодии жизни.

В подгруппе IB (дети с поздно начатым лечением) также была отмечена значимая положительная динамика: появились дети с нормальными показателями ПМР (p=0,000), уменьшилось число детей из группы риска (p=0,001) и с

умеренными нарушениями (p=0,004), но не изменилось число детей с грубой задержкой ПМР.

Оценка отдаленных результатов лечения (более 1 года) больных с ФКУ выявила отклонения в психоречевой и моторной сферах, которые характеризовались эмоциональными и поведенческими нарушениями у 75 (28%) больных, расстройствами учебных навыков (познавательных и речевых функций, обработки информации) у 62 (23%) пациентов, умственной отсталостью легкой - у 44 (16%), умеренной - у 38 (14%) и тяжелой степени - у 10 (3,8%) пациентов, невротическими расстройствами - у 27 (10%) больных. Специфические расстройства развития речи, гиперактивные расстройства наблюдались у 11 (4%) больных, специфические расстройства моторной функции- у 10 (3,8%).

Установлено существенное увеличение доли каждого из указанных выше расстройств у больных ФКУ с поздним началом лечения (подгруппы IB и IC) по сравнению с детьми, которые начали получать диетотерапию своевременно (подгруппа IA), $p<0,05$. Наличие в подгруппе IA пациентов с фобическими тревожными расстройствами (5%) и невротическими реакциями (5%) и нарушениями поведения (7%) обусловлено как низкой комплаентностью, так и социальными факторами формирования личности пациента.

Таким образом, анализ изменений психоневрологического статуса пациентов с ФКУ показал, что до начала диетотерапии дети, выявленные по неонатальному скринингу, не имели существенных неврологических нарушений, за исключением небольшого числа больных, у которых патологические неврологические симптомы были связаны преимущественно с перинатальными гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС. У пациентов с поздно диагностированной ФКУ отмечались выраженные нарушения со стороны нервной системы и регресс ранее приобретенных навыков, который в отдельных случаях усугублялся перинатальным поражением ЦНС.

На фоне патогенетической гипофенилаланиновой диеты была выявлена положительная клиническая динамика у большинства пациентов с ФКУ виде повышения суммарных баллов показателей их психомоторного развития, однако,

у больных с поздно установленным диагнозом чаще отмечались умственная отсталость, эмоциональные, моторные, расстройства аутистического спектра.

Электроэнцефалографическое обследование, проведенное 80 больным на фоне диетотерапии установило, что из 42 обследованных пациентов подгруппы IA со своевременно поставленным диагнозом у 19 (45%) на ЭЭГ имели место признаки незрелости срединных структур мозга, активация диэнцефальных структур и диффузная дезорганизация альфа-ритма, что рассматривалось как вариант нормы при отсутствии жалоб и клинических симптомов; из 38 больных подгрупп IB и IIC (поздно установленный диагноз) у 31 (82%) пациента фиксировались дезорганизация альфа-ритма, повышенный ответ на гипервентиляцию, полиспайк-разряды, высокоамплитудные бета-волны, у 7 (18%) пациентов выявлялась гипсаритмия в сочетании со спайк-разрядами, сопровождавшаяся эпизодами судорожных приступов у 2 взрослых больных.

Обследование с помощью МРТ было проведено у 17 пациентов (5 подростков из подгруппы IA, 4 – из подгруппы IB и 8 взрослых пациентов из подгруппы IC) с поздно диагностированным заболеванием и длительно находившихся на расширенной диете с увеличенной квотой натурального белка и пищевого фенилаланина. При этом признаки перивентрикулярной лейкопатии были выявлены у 7 (41%) больных: 1 пациент подгруппы IA, родители которого не обеспечивали строгое соблюдение диеты со 2 года жизни, 2 подростка подгруппы IIB и 4 взрослых пациента подгруппы IIC, начавших лечение на 3-м году жизни с периодическими нарушениями, о чем свидетельствовало повышение фенилаланина в крови. Очевидно, что длительная экспозиция аномально высоких концентраций фенилаланина в крови больных в возрасте до 10 лет оказывает повреждающее действие на структуры головного мозга.

Таким образом, нарушения нервно-психического развития при ФКУ формируются преимущественно при поздно начатой диетотерапии и низкой комплаентности больного и членов его семьи.

Анализ качества жизни детей и подростков из подгрупп IA и IB (разные сроки начала лечения) выявил высокие уровни показателей КЖ у больных,

которым лечение было начато до 3-х месяцев жизни, при этом были отмечены существенные различия по параметрам «социальное функционирование» ($p<0,01$) и «функционирование в школе/детском саду» ($p<0,05$). Однако у больных ФКУ сохранялись значимые различия по сравнению с группой контроля (n=64).

Корреляционный анализ выявил обратную зависимость между параметрами социального и ролевого функционирования и сроками начала диетотерапии. Установлено, что чем позже начато лечение у больных ФКУ, тем ниже были показатели социального ($r_s=-0,336$, $p<0,001$) и ролевого ($r_s=-0,251$, $p<0,05$) функционирования, чем старше больной, тем ниже были показатели его адаптации в коллективе ($r_s=-0,205$, $p<0,05$), что согласуется с данными Simon E. (2008).

Оценка ответов родителей по качеству жизни больных ФКУ не выявила значимых различий с ответами их детей, что свидетельствовало об адекватной оценке родителями физического и психоэмоционального состояния собственных детей. Анализ региональных особенностей показателей КЖ показал значимое снижение социального ($p<0,05$) и ролевого ($p<0,05$) функционирования у пациентов Уральского федерального округа (УФО) РФ по сравнению с больными Центрального федерального округа (ЦФО) РФ. Было выявлено более низкое социальное функционирование ($p<0,05$) детей с ФКУ, проживавших в УФО по сравнению с пациентами Южного федерального округа. У пациентов из Приволжского федерального округа (ПФО) отмечено значимое ($p<0,05$) снижение физического функционирования в сравнении с пациентами ЦФО. Это, вероятно, связано с тем, что большинству больных ФКУ из УФО и ПФО РФ лечение было начато после 3-х месяцев жизни в связи с удаленностью больных от медико-генетических центров места жительства, кроме того в указанных регионах были перерывы в лечении ФКУ из-за временного отсутствия специализированных продуктов.

Установленные различия показателей качества жизни у детей с ФКУ позволили определить самый уязвимый возрастной период - переход от дошкольного к школьному возрасту, когда в связи с увеличением умственной и

физической нагрузки нарастает напряженность психоэмоциональных процессов и происходит снижение социальной адаптации и качества жизни больного ребенка. Именно в этот возрастной период требуется более тщательный врачебный контроль за соблюдением больными гипофенилаланиновой диеты. fК аналогичным выводам пришли Bik-Multanowski M. (2008) и MacDonald (2010).

Расширение диеты у школьников за счет увеличения натурального белка в рационе приводит к снижению показателей социального поведения и некоторому повышению эмоционального тонуса. Можно полагать, что у детей дошкольного возраста жесткие диетические ограничения являются причиной более низкого эмоционального тонуса с одной стороны, с другой - стимулируют социальную и ролевую активность.

Таким образом, снижение качества жизни больных ФКУ выявляется преимущественно в подростковом возрасте, когда ослабевает надзор за соблюдением диеты со стороны родителей и врача, а сам пациент еще не готов к самоконтролю. При этом первостепенное значение в предотвращении психосоциальных и когнитивных расстройств имеет своевременная (доклиническая) диагностика и назначение диетотерапии сразу после установления диагноза, а также тщательная приверженность назначенному лечению в течение длительного времени, в том числе и в подростковом возрасте. Полученные данные согласуются с наблюдениями MacDonald (2012).

Установленные нами закономерности указывают на целесообразность проведения диетотерапии в течение всей жизни больных с ФКУ для поддержания уровня фенилаланина в терапевтических диапазонах, допустимых для каждой возрастной категории, что обеспечивает адекватный уровень социального и ролевого функционирования.

Важными аспектами работы явились оценка потребления пищевого натурального белка и его влияния на аминокислотный спектр крови больных, а также анализ биологической ценности специализированных продуктов, использующихся в диетотерапии пациентов с ФКУ в последние годы в РФ.

Для исследования аминокислотного спектра крови были отобраны 24 пациента из подгруппы IA с удовлетворительной комплаентностью, строго выполнявшие диетический режим, а именно - потребление назначенных врачом количеств натурального белка и аминокислотной смеси, соблюдение кратности ее приема. Из подгруппы IB было обследовано 22 ребенка, самостоятельно расширившие диету за счет натуральных продуктов. Взрослые пациенты (n=12) из подгруппы IC (поздно начавшие получать диетическое лечение), были заранее предупреждены об исследовании и поэтому старались придерживаться предписанной врачом диеты.

Нами установлено значимо большее потребление натурального белка и фенилаланина пациентами подгруппы IB по сравнению с больными подгрупп IA (p=0,000) и IC (p=0,000), а также натурального белка (p=0,014) и фенилаланина (p=0,003) пациентами подгруппы IC относительно подгруппы IA, что свидетельствует о необходимости строгого соблюдения гипофенилаланиновой диеты и поддержания контакта между врачом и пациентом.

Была выявлена тесная положительная корреляция между концентрациями пищевого фенилаланина (r_s= 0,688, p<0,010) и натурального белка (r_s= 0,642, p<0,010) с уровнем фенилаланина в плазме крови. В тоже время установлена отрицательная корреляция между уровнями тирозина в плазме крови больных, содержанием натурального белка (r_s= -0,280, p<0,050) и фенилаланина (r_s= -0,289, p<0,050) в пищевом рационе. Эти данные свидетельствуют о том, что пациенты, расширяющие диету, неосознанно ограничивают себя в натуральном белке, перестают использовать в питании необходимое количество специализированного продукта, что приводит к дисбалансу аминокислот в биологических средах организма.

Проведена оценка биологической ценности белкового эквивалента 7 специализированных продуктов различных производителей: Афенилак, ПАМ 1, ПАМ 3, ПАМ универсальный, MD мил ФКУ 0, MD мил ФКУ 1, MD мил ФКУ 3 по скору (содержанию) незаменимых аминокислот относительно их количества в

«идеальном белке» - белке грудного молока. Согласно рекомендациям FAO WHO 2007, скор каждой незаменимой аминокислоты должен быть не менее 95%.

Впервые нами установлено, что в большинстве широко используемых в питании больных ФКУ специализированных смесей на основе аминокислот без фенилаланина скор эссенциальных аминокислот *лейцина, тирозина, триптофана и метионина* составляет 90% - 80% от рекомендуемых FAO WHO значений, что снижает биологическую ценность белкового эквивалента продуктов.

Концентрации аминокислот в плазме крови больных ФКУ были в пределах референсных значений, однако, у пациентов, получавших исследуемые продукты, было отмечено значимое снижение содержания изолейцина (p=0,004), лейцина (p=0,021), треонина (p=0,001), а также тирозина (p=0,003) относительно больных, получавших продукты, в которых скор указанных аминокислот был выше 95%. При этом выявлена отрицательная корреляция между уровнями фенилаланина в плазме крови больных и скором отдельных аминокислот исследуемых продуктов: метионина (r_s=-0,388, p<0,010), изолейцина (r_s=-0,577, p<0,010), тирозина (r_s=-0,578, p<0,010) и лизина (r_s= -0,521, p<0,010). Указанные аминокислоты являются эссенциальными и относятся к классу больших нейтральных аминокислот, которые имеют общие с фенилаланином транспортные системы для переноса из ЖКТ в кровеносную систему и через гематоэнцефалический барьер

Полученные данные указывают на конкурентные отношения фенилаланина и указанных аминокислот при их всасывании через слизистую оболочку ЖКТ, что согласуется с данными Matalon R (2007), Broer S. (2008), Acosta P.B. (2010).

Установленные нами закономерности позволили сформулировать медико-биологическую концепцию создания отечественных специализированных продуктов повышенной биологической ценности, предназначенных для больных ФКУ различного возраста. В рамках Федеральной целевой программы «Дети России» на 2007-2010 гг. раздела «Разработка отечественных специальных продуктов питания при болезнях обмена веществ» совместно с ЗАО «Инфаприм» и ГНУ ВНИИ крахмалопродуктов РАСХН в период 2007-2012 гг были разработаны составы и рецептуры отечественных продуктов на основе

аминокислот без фенилаланина серии «Нутриген -phe», дифференцированных по возрасту, низкобелковые полуфабрикаты для выпечки хлеба и кондитерских изделий на основе крахмалов серий «Нутриген» и «Детка» и сухого безбелкового напитка с молочным вкусом на основе углеводно-жирового концентрата (патент № 2361409 от 20.07.2009 г).

В настоящее время отечественные технологические возможности позволяют моделировать количественный и качественный состав специализированных продуктов, в том числе и на основе смеси аминокислот без фенилаланина за счет оптимизации их аминокислотного профиля, введения комплекса микронутриентов, включая витамины, макро- и микроэлементы, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, пребиотики и другие эссенциальные компоненты пищи. Впервые в отечественной практике в состав продуктов, предназначенных для больных ФКУ первого года жизни, введены пребиотки, комплекс докозогексаеновой и арахидоновой кислот. В продукты для детей раннего и дошкольного возраста было введено адекватное количество жиров и углеводов, что значительно оптимизировало построение рационов необходимой энергетической ценности, продукты для пациентов старшего возраста были обогащены комплексом биологически активных веществ. Клиническая эффективность новых отечественных продуктов на основе аминокислот без фенилаланина для больных ФКУ различных возрастных групп определялась путем оценки переносимости, динамики антропометрических и психоневрологических показателей, уровня фенилаланина крови. При этом были установлены удовлетворительные органолептические свойства всех исследуемых продуктов, их хорошая переносимость пациентами с ФКУ.

Уровень фенилаланина в крови, как значимый показатель эффективности лечения ФКУ, на фоне использования новых отечественных продуктов серии «Нутриген» находился в пределах допустимых терапевтических значений. У вновь выявленных больных первых месяцев жизни содержание фенилаланина в крови при назначении продукта «Нутриген 14 –phe» существенно снижалось до рекомендуемого уровня ($p=0,001$).

Антропометрические показатели больных детей с отклонениями физического развития на фоне последовательного применения новых продуктов «Нутриген 20 -phe» и «Нутриген 40 -phe» у большинства пациентов имели положительную динамику, увеличилось число детей со средневозрастными величинами Z score ИМТ/возраст (p=0,001).

Важно отметить положительные изменения показателей психоневрологического статуса больных с ФКУ на фоне использования новых отечественных продуктов питания. У детей первого года жизни это были показатели, характеризующие процессы моторного и психоэмоционального развития: «цепные симметричные рефлексы» (p=0,002), «сенсорно-моторное поведение» (p=0,000), «патологические движения» (p=0,012), «голосовые реакции» (p=0,045). У пациентов старше 1 года существенно улучшились показатели «эмоциональный тонус» (p=0,000), «мышечный тонус и сила мышц» (p=0,000), что указывает на эффективность проводимой диетотерапии и адекватность развития детей.

Таким образом, положительный эффект при использовании новых отечественных продуктов на основе аминокислот без фенилаланина, предназначенных для больных ФКУ разного возраста, определяется высокой биологической ценностью этих продуктов и оригинальным качественным составом, соответствующим возрастным потребностям больных. В период проведения исследований были отмечены: повышение комплаентности, более строгий контроль за соблюдением гипофенилаланиновой диеты и режима питания, увеличение кратности приема специализированного продукта, что способствует сохранению стабильного уровня фенилаланина в крови в течение суток и обеспечивало улучшение состояния больных. Стабильности содержания фенилаланиа в крови придается большое значение, так как поддержание его в допустимых пределах снижает риск развития оксидативного стресса, считают Anastasoaie V (2008) и Cleary M (2013].

Использование в составе гипофенилаланиновой диеты новых отечественных низкобелковых полуфабрикатов для выпечки хлеба и кондитерских изделий на

основе крахмалов, а также сухого безбелкового напитка с молочным вкусом на основе углеводно-жирового концентрата позволило значительно расширить состав лечебного рациона, повысить его энергетическую и пищевую ценность.

Исследование иммунофенотипа лимфоцитов периферической крови больных ФКУ показало, что при повышенном уровне фенилаланина количество В-лимфоцитов (p=0,000) снижено, а количество активированных Т-хелперов увеличено (p=0,033). У пациентов старше 12 лет с повышенным уровнем фенилаланина отмечалось снижение абсолютного числа Т-лимфоцитов преимущественно за счет цитотоксических Т-клеток (p=0,002) и снижение количества NK-клеток (p=0,006)

Установлено, что активность внутриклеточных ферментов СДГ, ЛДГ и НАДН-дегидрогеназы снижена у больных ФКУ младшего возраста и достигает референсных значений только у подростков. Активность НАДН-дегидрогеназы у взрослых больных ФКУ 1,4 раза выше таковой в группе сравнения (p=0,000).

Полученные результаты свидетельствуют об изменении иммунофенотипа лимфоцитов периферической крови и активности внутриклеточных ферментов у больных ФКУ под действием повышенной концентрации фенилаланина, что указывает на формирование хронического оксидативного стресса и может являться одним из факторов раннего старения [He Y (2013

Комплексные исследования, проведенные нами у детей с галактоземией, показали, что повышенный уровень галактозы в крови был выявлен у 92% новорожденных при неонатальном скрининге, лишь у 8% больных диагноз был поставлен в результате обследования в связи с тяжелой клинической симптоматикой, не поддающейся интенсивной терапии.

В соответствии с тяжестью состояния при первичном обращении за медицинской помощью эти больные были распределены на 3 подгруппы: подгруппа IIA - 39 (38,6%) пациентов с тяжелым дебютом заболевания (возраст на момент наблюдения от 5 дней до 16 лет), подгруппа IIB – 28 (27,7%) детей со среднетяжелым течением болезни (возраст от 7 дней до 6 месяцев), подгруппа

IIC- 34 (33,7%) ребенка с легкими проявлениями галактоземии (от 1,5 до 11 месяцев).

Состояние пациентов с галактоземией определялось как тяжелое при наличии прогрессирующей потери массы тела, геморрагического синдрома, симптомов угнетения ЦНС и полиорганной недостаточности, требующих применения комплексной интенсивной терапии и проведения гемотрансфузии. Уровень галактозы в крови этих больных был выше 20 мг%. У больных с галактоземией средней тяжести было отмечено повышение содержания галактозы в крови от 10 до 20 мг%, выявлялись умеренная гепатомегалия, синдром цитолиза, желтухи 1-2 степени, инфекции мочевых путей, синдром срыгивания. При легком течении заболевания концентрации галактозы в крови определялись в интервале 7-10 мг%, клинические симптомы отсутствовали или были слабо выражены и характеризовались пищеварительными дисфункциями (срыгивания, неустойчивый стул), пограничными показателями активности трансаминаз печени, увеличением размеров печени.

Анализ семейной родословной показал, что в семьях 9% больных отмечались случаи неонатальной смертности, 3% детей имели сибсов с галактоземией, непереносимость молочных продуктов была отмечена у родителей 3% пациентов. Различные формы патологии сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда) были выявлены у родственников 47% детей, сахарный диабет 2 типа – в 15% семьях, онкологические заболевания, болезнь Жильбера и конституциональная низкорослость – в семьях 3% больных. 7 семейных пар страдали бесплодием, впоследствии у 6 из них родились дети, у которых была диагностирована классическая форма галактоземии. В результате экстракорпорального оплодотворения родились двое детей со среднетяжелой формой галактоземии (дизиготные близнецы).

В постнатальном периоде до получения результатов неонатального скрининга 68% младенцев находились на грудном вскармливании, 10% - получали грудное молоко и докорм адаптированными молочными смесями, 22%

детей находились на искусственном вскармливании с использованием детских адаптированных смесей, в том числе 2 ребенка из семьи с отягощенным анамнезом по галактоземии с рождения получали безлактозную смесь на основе изолята соевого белка.

У 72% больных была выявлена гепатомегалия, срыгивания и упорные рвоты - у 45%, анорексия – у 38%, спленомегалия – у 37%, желтуха – у 34%, недостаточность питания – у 32%, геморрагический синдром – у 9% , катаракта - у 6% обследованных младенцев.

Из сопутствующей патологии у больных галактоземией часто встречались малые аномалии развития сердца (34%), дискинезия желчных путей (12%), инфекции мочевых путей и нефромегалия (по 7%), кишечные инфекции (6%), пузырно-мочеточниковый рефлюкс (2%).

Отмечено, что при рождении значимые различия массо-ростовых показателей у детей в указанных подгруппах отсутствовали. Перед назначением диетотерапии в неонатальном периоде показатель Z-score ИМТ/возраст у 80% детей с тяжелыми клиническими симптомами галактоземии был ниже -2SD, что свидетельствовало об острой недостаточности питания и было существенно больше, чем у больных со среднетяжелым (p=0,000) и легким (p=0,000) течением заболевания.

Установлено, что до получения результатов неонатального скрининга 33 (32,7%) ребенка были госпитализированы в отделения интенсивной терапии или реанимации новорожденных в связи с резким ухудшением состояния, которое характеризовалось нарастанием интенсивности желтухи, быстро прогрессирующим геморрагическим синдромом, симптомами угнетением ЦНС, значительной потерей массы тела. При этом возраст детей варьировал от 5 до 14 суток жизни и составил в среднем 6,7±1,7 суток. Сроки оповещения медицинского персонала детских поликлиник по месту жительства больных детей, а также их родителей о положительных результатах неонатального скрининга на галактоземию составляли в среднем 12±2,5 суток (от 5 до 21 дней).

В день получения положительного результата скрининга большинству детей назначали патогенетическую безлактозную/безгалактозную диету.

В случае поздней диагностики сроки назначения элиминационной диеты колебались от 23 дней до 2 месяцев жизни и в среднем составляли 36,4±4,2 дня.

При этом нами были установлены значимые различия исходных концентраций общей галактозы в крови детей в исследуемых подгруппах: у пациентов подгруппы IIA уровень общей галактозы составил 68,7±14,5 мг%, у большинства больных подгруппы IIB этот показатель был существенно ниже – 15,0±2,54 мг% (p=0,000), у детей подгруппы IIC отмечались самые низкие уровни общей галактозы в крови - 10,3±1,21 мг% (p=0,000).

У двух сибсов из одной семьи, в которой первый ребенок умер от токсического гепатита, с рождения вскармливались смесью на основе изолята соевого белка и имели достаточно низкий уровень галактозы (8,0 и 7,3 мг% соответственно) по сравнению с остальными пациентами в их подгруппе. Однако, несмотря на низкие значения, данные показатели были выше отрезной линии («cut off»), установленной для первого этапа скрининга на галактоземию.

У всех пациентов определяли активность галактозо-1-нфосфауридилтрансферазы (Г1ФУТ), что является «золотым стандартом» диагностики галактоземии, а также проводили ДНК диагностику. Снижение активности Г1ФУТ менее 10% от средних референсных значений было выявлено у 92% детей подгруппы IIA, от 10% до 25% средних значений активности фермента - у 8% пациентов данной подгруппы. У 36% больных подгруппы IIB активность Г1ФУТ составляла от 10 до 25% от средних значений, у 64% больных была выше 25%, в подгруппе IIC все пациенты имели активность фермента выше 25% от средних референсных значений.

В подгруппе IIA мутация Q188R в гомозиготном состоянии была обнаружены у 62% больных, мутация K285N в гомозиготном состоянии - у 10% пациентов, более редкие мутации в гомозиготном состоянии - у 5%, при этом 15% больных являлись компаунд гетерозиготами по одной из частых и одной редкой мутации, у 8% детей мутация Q188R сочеталась с полиморфизмом Дуарте

(N314D). В подгруппе IIB у большинства (92%) больных выявлено сочетание одной из мажорных мутаций (Q188R или K285N) с полиморфизмом N314D (68% и 25% соответственно), у 7% детей отмечалось сочетание редких мутаций с полиморфизмом Дуарте. У 41% больных IIC подгруппы было установлено гетерозиготное носительство мажорной мутации Q188R, у 47% - гомозиготное состояние полиморфизма Дуарте, у 12% - компаунд гетерозиготное состояние редкой мутации и полиморфизма Дуарте.

Анализ состояния нервной системы больных галактоземией в неонатальном периоде показал, что 10 детей родились с признаками церебральной ишемии, из них 5 младенцев из подгруппы IIA, 4 – из подгруппы IIB, 1 - из подгруппы IIC. Перинатальное поражение ЦНС у большинства (8) новорожденных детей характеризовалось синдромом угнетения, а у 2 младенцев отмечался синдром возбуждения ЦНС, что в дальнейшем могло повлиять на тяжесть неврологических симптомов.

Сравнительный анализ показателей психомоторного развития обследованных детей с галактоземией до назначения безлактозной/безгалактозной диеты показал высокую частоту выраженных неврологических нарушений у больных подгруппы IIA. У 7 детей этой подгруппы были выявлены грубые нарушения, что было значимо больше при сравнении с подгруппами IIB и IIC. Более низкие баллы, характеризующие задержку психомоторного развития больных подгруппы IIA (тяжелое течение галактоземии), были обусловлены нарушением психоэмоциональных функций: показатели «коммуникабельность» ($p=0,000$) и «голосовые реакции» ($p=0,000$), снижением активности безусловных рефлексов ($p=0,025$), сохранением ассиметричного шейно-тонического рефлекса ($p=0,002$), нарушением сенсомоторного поведения ($p=0,002$). Выраженные изменения со стороны черепных нервов были обусловлены нарушением функции зрительного (II пара) и глазодвигательного (III пара) нервов. Указанная неврологическая патология определялась в тех случаях, когда диагноз галактоземии был заподозрен в связи с тяжелым торпидным течением

заболевания на фоне малой эффективности интенсивной медикаментозной терапии

Для детей первого года жизни с галактоземией в соответствии с данными неонатального скрининга, тяжестью клинических проявлений (печеночная недостаточность, признаки поражения почек, степень недостаточности питания), с учетом лабораторных показателей, а также возрастных физиологических потребностей в основных пищевых веществах и энергии нами был разработан алгоритм назначения диетического лечения.

Строгая безлактозная/безгалактозная диета была назначена 67,4% пациентам с тяжелым и среднетяжелым клиническим течением заболевания и уровнем галактозы крови более 10 мг%. В рационе 16,8% больных, имевших субклинические проявления болезни, лактоза была ограничена частично, дети переводились на смешанное вскармливание (грудное молоко с докормом безлактозной смесью). У 15,8% детей с повышенным уровнем галактозы крови до 10 мг%, выявленном при неонатальном скрининге, но не имевших клинических симптомов заболевания, лактоза в рационе не ограничивалась и сохранялось вскармливание грудным молоком или детской молочной смесью под контролем уровня галактозы крови.

В диете 27,8% детей использовались специализированные безлактозные/безгалактозные смеси на основе высокогидролизованного казеина или белков молочной сыворотки, 22,8% пациентов получали адаптированные казеинпредоминантные безлактозные смеси. Смеси на основе изолята соевого белка в связи с их повышенным аллергизирущим потенциалом и риском развития кристаллурии применялись в диетотерапии детей ограниченно - у 16,8% пациентов, не имевших признаков тяжелой полиорганной недостаточности.

Нами было показано, что по сравнению с грудным вскармливанием в рационах детей с использованием безлактозной смеси на основе изолята сои среднесуточная квота белка и углеводов была существенно большей ($p=0,000$ и $p=0,002$ соответственно).

В диетах на основе гидролизованной казеинпредоминантой смеси содержание белка, жира и углеводов было существенно большим (p=0,000 для всех показателей).

Применение смеси на основе высокогидролизованного сывороточного протеина значительно увеличивало содержание белка в рационе (p=0,000) при отсутствии различий в количестве жира и углеводов, что играет положительную роль при острой недостаточности питания и снижении белково-синтетической функции печени у больных с тяжелым течением галактоземии. Адаптированные безлактозные смеси значимо увеличивали квоту углеводов в рационе по сравнению с грудным вскармливанием (p=0,001).

Прикорм больным с галактоземией назначался в те же сроки, что и здоровым детям (в возрасте от 4 до 6 месяцев), в составе рациона присутствовали только безлактозные/безгалактозные блюда. Квоту белка исключенных из питания молочных продуктов компенсировали натуральными безлактозными продуктами (мясное пюре из кролика, индейки, цыпленка, рыба), для профилактики дефицита кальция назначали безлактозные препараты кальция карбоната и витамина D в профилактических возрастных дозировках.

Установлено, что на фоне элиминационной диеты с использованием специализированных безлактозных продуктов уровень общей галактозы в крови снижался, но оставался значительно повышенным по сравнению с уровнем галактозы в крови детей группы сравнения (для больных подгрупп IIA и IIB p=0,000; подгруппы IIC p=0,007). У 16,8% пациентов с высоким уровнем общей галактозы по результатам неонатального скрининга, продолжавшим получать грудное молоко или адаптированные молочные смеси снижение уровня галактозы ниже линии «cut off» происходило спонтанно в течение месяца, что позволило и в дальнейшем сохранять в их питании молочную составляющую рациона.

Показатели психоневрологического статуса у пациентов с галактоземией оценивались через 1 год от начала проведения диетической и симптоматической терапии.

Анализ показателей психомоторного развития детей с галактоземией на фоне использования безлактозной/безгалактозной диеты выявил положительную динамику: ни в одной подгруппе детей не было выявлено больных с грубой задержкой психомоторного развития, увеличилось число пациентов с нормальными показателями ПМР, возросло число больных, отнесенных к группе риска по развитию неврологических нарушений.

В подгруппе IIA (больные с тяжелым течением заболевания) число пациентов с умеренными неврологическими нарушениями значительно уменьшилось с 62% до 21% (p=0,022), однако у 7,7% детей данной подгруппы были зафиксированы изменения на ЭЭГ в виде диффузных разрядов эпилептиформных комплексов «пик-волна» при отсутствии судорожных приступов.

На фоне безлактозной/безгалактозной диеты у 31% детей отмечались высокие показатели психомоторного развития (p=0,000), за счет снижения числа детей с умеренной и грубой задержкой ПМР увеличилась группа риска по развитию неврологических нарушений (p=0,000).

Анализ отдаленных последствий нарушений метаболизма галактозы на фоне длительной (более 3-х лет) диетотерапии показал, что невротические расстройства отмечались у 35,9% детей подгруппы IIA (тяжелое течение) и 32,1% больных подгруппы IIB со среднетяжелой формами болезни, что было значительно чаще по сравнению с 2,6% пациентами подгруппы IIC (p=0,001 и p= 0,002 соответственно).

Специфические расстройства учебных навыков были отмечены у 2 (5,2%) больных с галактоземией, обучающихся по индивидуальной программе, 12% детей данной подгруппы имели специфические двигательные расстройства в виде моторной неловкости, непостоянной атаксии при ходьбе.

Эмоциональные расстройства и нарушения поведения были выявлены у детей во всех исследуемых подгруппах: у 17,9% больных подгруппы IIA, у 14,3% - подгруппы IIB и у 5,1% детей подгруппы IIC. При этом пациентов с

нарушениями эмоциональной сферы было значимо больше в подгруппе IIA по сравнению с подгруппой IIC (p=0,027).

Оценка уровня речевых нарушений у детей в дошкольном возрасте показала, что самый низкий (I) уровень недоразвития речи имели 18% пациентов из подгруппы IIA, гомозиготных по мутации Q188R, что было значительно больше в сравнении с подгруппами IIB (p=0,001) и IIC (p=0,001). II уровень общего недоразвития речи имели большинство (54%) детей подгруппы IIA, 43% больных подгруппы IIB и 44% - подгруппы IIC. III уровень недоразвития речи был определен у 28% больных галактоземией подгруппы IIA, 42% пациентов подгруппы IIB и 32% детей подгруппы IIC. Нормальный уровень речевого развития был отмечен у 36% и 54% детей подгрупп IIB и IIC соответственно (p=0,885), в то время как в подгруппе IIA таких детей не было выявлено.

Таким образом, нами показано, что у детей с тяжелым течением галактоземии отдаленные неврологические последствия отмечались чаще, чем при среднетяжелом и легком течении заболевания.

Установлено, что у большинства пациентов с галактоземией старше 2 лет количество В-лимфоцитов было снижено, остальные показатели иммунофенотипа лимфоцитов периферической крови не зависели от возраста и не имели значимых отличий с группой сравнения

У больных галактоземией нами было установлено снижение общей активности СДГ (ИОП) (p=0,003), отсутствие значимых изменений общей активности НАДН-Д и ЛДГ и снижение соотношения СДГ/НАДН-Д по сравнению с референтной группой.

Эти факты позволяют полагать, что на фоне безлактозной/безгалактозной диеты повышенный уровень галактозы за счет её эндогенного синтеза оказывает негативное воздействие на клетки иммунной системы, способствуя их апоптозу, и на активность внутриклеточных ферментов.

ВЫВОДЫ

1. Показатели индекса массы тела по отношению к возрасту при рождении у 95% больных фенилкетонурией соответствуют средневозрастным параметрам. Своевременное назначение гипофенилаланиновой диеты с включением современных специализированных продуктов без фенилаланина, сбалансированных по макро- и микронутриентному составу позволяет сохранить их адекватное физическое развитие. У пациентов с поздно установленным диагнозом и отсроченным началом лечения низкорослость выявляется в 10 раз чаще, недостаточная масса тела - в 6,5 раз чаще и в 7 раза чаще – ожирение.
2. У детей с классической фенилкетонурией при рождении отсутствуют специфические клинические признаки заболевания и неврологическая симптоматика. Патология центральной нервной системы в неонатальном периоде у 42% детей обусловлена преимущественно перинатальным гипоксически-ишемическим поражением мозга.
3. Больные фенилкетонурией с поздно установленным диагнозом имеют выраженную задержку психомоторного развития и регресс ранее приобретенных навыков. На фоне патогенетической гипофенилаланиновой диеты, проводимой более трех лет, отмечается положительная динамика неврологических симптомов, однако, умственная отсталость различной выраженности у этих пациентов диагностируется в 5,3 раза чаще, чем у больных, выявленных по неонатальному скринингу. Признаки нейродегенеративных процессов в виде перивентрикулярной лейкопатии выявляются у 41% больных фенилкетонурией при поздно установленном диагнозе и низкой комплаентности в течение первых 10 лет жизни.
4. Качество жизни больных фенилкетонурией снижено по сравнению со здоровыми детьми. Своевременно начатое лечение (до 3-х месяцев жизни) позволяет повысить показатели психосоциального здоровья: эмоциональный тонус, адаптацию в дошкольных и школьных учреждениях, эффективность обучения. Нарушение гипофенилаланиновой диеты в подростковом возрасте снижает

степень социальной адаптации больных детей и требует пристального врачебного контроля.

5. Применение специализированных продуктов без фенилаланина, имеющих скор незаменимых аминокислот менее 95%, приводит к снижению содержания аминокислот тирозина, треонина, лейцина и изолейцина и повышению фенилаланина в крови больных, что указывает на конкурентные отношения больших нейтральных аминокислот и фенилаланина при поступлении в кровеносное русло.
6. Использование новых разработанных отечественных специализированных продуктов на основе аминокислот без фенилаланина, обогащенных полиненасыщенными жирными кислотами, олигосахаридами и эссенциальными микронутриентами оказывает положительное влияние на физическое и нервно-психическое развитие больных детей. Применение новых низкобелковых и безбелковых продуктов в диетотерапии больных фенилкетонурией позволяет оптимизировать лечебный рацион и значительно повысить его энергетическую ценность.
7. Повышенный уровень фенилаланина и длительность его экспозиции в крови больных существенно влияют на иммунофенотип лимфоцитов периферической крови и активность внутриклеточных ферментов. Снижение количества В-лимфоцитов, Т-цитотоксических клеток и NK-клеток сопровождается увеличением активности никотинаминадениндинуклеотд дегидрогеназы, что указывает на формирование хронического окислительного стресса при фенилкетонурии
8. Тяжесть клинических симптомов при галактоземии I типа зависит от степени снижения галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы. При классической галактоземии отмечается снижение ее активности менее 10% от нормы и развитие симптомов полиорганной недостаточности, поражения центральной нервной системы, нарушение нутритивного статуса в течение первых 10 дней жизни ребенка. При других клинических вариантах галактоземии, включая вариант Дуарте, активность галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы составляет более 10%,

симптомы заболевания представлены пищеварительными дисфункциями, инфекцией мочевых путей, умеренной задержкой психомоторного развития.

9. У детей с классической галактоземией отмечается более выраженная задержка психомоторного развития, а отдаленные неврологические нарушения и недоразвитие речи выявляются значительно чаще, чем при других клинических вариантах галактоземии. Несмотря на проводимую диетотерапию и симптоматическое лечение, нарушения психоречевого, интеллектуального и двигательного развития, нейрорадиологические признаки поражения вещества головного мозга отмечаются у 18% больных с классической галактоземией.
10. Использование разработанного алгоритма назначения диетотерапии с учетом тяжести течения галактоземии I типа, содержания общей галактозы в крови и выраженности цитолиза, позволяет сохранить грудное вскармливание при ее легких вариантах, частично ограничить лактозу/галактозу в большинстве случаев при среднетяжелых формах и полностью ее исключить при тяжелом течении заболевания.
11. У детей с галактоземией на фоне использования новой отечественной безлактозной смеси «Нутрилак безлактозный+», созданной на основе молочного белка, концентрации общей галактозы в крови существенно не отличаются от ее содержания у больных, получающих детскую безмолочную смесь на основе изолята соевого белка.
12. Изменения иммунофенотипа лимфоцитов периферической крови у больных с тяжелыми и среднетяжелыми формами галактоземии характеризуются уменьшением количества В-лимфоцитов и активности внутриклеточных ферментов, что может являться предиктором преждевременного клеточного апоптоза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Гипофенилаланиновая диета при фенилкетонурии должна назначаться сразу после установления диагноза при неонатальном скрининге и продолжаться пожизненно с учетом возрастной толерантности пациентов к пищевому фенилаланину.
2. При выборе специализированного продукта на основе аминокислот без фенилаланина для больных фенилкетонурией необходимо руководствоваться его биологической и пищевой ценностью.
3. При назначении безлактозных продуктов больным галактоземией рекомендуется использовать дифференцированный подход с учетом содержания общей галактозы в крови, изменений активности галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы и трансаминаз печени, формы и тяжести течения заболевания.
4. Для профилактики остеопороза у больных классической галактоземией старше 1 года рекомендуется использование безлактозных препаратов кальция и витамина D. При наличии неврологической симптоматики необходимо использовать противосудорожные, ноотропные и метаболические препараты, не содержащие лактозу.
5. Динамическое наблюдение и контроль за адекватностью диетотерапии при фенилкетонурии и галактоземии должны включать анализ фактического питания пациента, определение содержания фенилаланина и общей галактозы в крови, оценку показателей физического и нервно-психического развития.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алимова И.Л., Лукина Н.В., Голенкова Н.В., Кузьмина Т.А., Русакова И.М. Подходы к диагностике и диетотерапии галактоземии у детей первого года жизни. // Вопросы детской диетологии. - 2014. - Т.12. - №2. - С.57-60.
2. Баканов М.И. Основные биохимические показатели крови здоровых детей. В кн.: Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы) / Под ред. А.А.Баранова, Л.А.Щеплягиной. – М. - «ГЭОТАР-Медиа». - 2006.- Том 2. – 464 с.
3. Баранов А.А., Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Бушуева Т.В. Маслова О.И., Кузенкова Л.М., Студеникин В.М., Звонкова Н.Г., Тимофеева А.Г., И.Я.Конь, П.В.Новиков Специализированные продукты лечебного питания для детей с фенилкетонурией. // Методическое письмо.- 3-е издание.- Москва. -2012.-84с.
4. Барановский Ю.А. Диетология: Руководство. - Изд. 4-е. — СПб.: Питер. - 2012. — 1024 с.
5. Барашнев Ю.И. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей (путеводитель по клинической генетике) / Ю.И. Барашнев, В.А. Бахарев, П.В. Новиков. – М. - Триада-Х. - 2004. - 560 с.
6. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. – М. Триада – Х. -2005. – 672 с.
7. 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. - Т.12, №5. - С. 40-48.
8. Бушуева Т.В., Боровик Т.Э., Рыбакова Е.П., Ладодо К.С., Денисенкова Е.В., Романенко О.П. с соавт. Результаты клинической апробации новых низкобелковых продуктов отечественного производства // Вопросы современной педиатрии. - 2008. - Т.7, №4 - С. 115-118.
9. Бушуева Т.В. Современный взгляд на проблему фенилкетонурии у детей: диагностика, клиника, лечение. Вопросы современной педиатрии 2010, том 9, №11, с. 57-162.

10. Бушуева Т.В., Винярская И.В., Черников В., Боровик Т.Э., Кузенкова Л.М. Оценка качества жизни детей, больных фенилкетонурией // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. - № 11-12. - С. 39-45.
11. Быкова С.Т., Буравлёва Т.Н., Калинина Т.Г., Боровик Т.Э., Лододо К.С., Бушуева Т.В. Использование инулина в диетических продуктах детского питания // Пищевая промышленность. - 2014. - № 2. - С. 32-33.
12. Винярская И.В. Показатели качества жизни здоровых подростков, проживающих в разных регионах России / И.В. Винярская // Общественное здоровье и здравоохранение. - 2007. - № 3. - С. 37-40.
13. ГОСТ 13496.21-87. Корма, комбикорма, комбикормовое сырье. Методы определения лизина и триптофана. http://www.gosthelp.ru/gost/gost28921.html
14. ГОСТ 13496.22-90. Корма, комбикорма, комбикормовое сырье. Метод определения цистина и метионина http://www.gosthelp.ru/gost/gost19269.html
15. Диагностика и лечение болезней нервной системы у детей / Под ред. Зыкова В.П. – М., Триада-Х. – 2013. - 432 с.
16. Диагностика нарушений речи у детей и организация логопедической работы в условиях дошкольного образовательного учреждения: Сб. методических рекомендаций. – Санкт Петербург. - ДЕТСТВО – ПРЕСС. - 2001. – 240 с.
17. Журба Л.Т., Мастюкова Е.М. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. – Москва. – Медицина. – 1981. – 272 с.
18. Захарова Е.Ю. Оценка относительных частот и оптимизация методов биохимической и молекулярно-генетической диагностики наследственных болезней обмена веществ: автореф. дисс. д.м.н.. -2012. - 43 с.
19. Изучение качества жизни в педиатрии. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В. Москва 2010, Сер. Вып.10. Социальная педиатрия. С. 267.
20. Иммунология детского возраста под ред. А.Ю.Щербины, Е.Д.Пашанова - т.VIII Практическое руководство по детским болезням (под общей ред. В.Ф.Коколиной, А.Г.Румянцева) - Москва, Медпрактика - 2006 . - С. 431.
21. Лододо К.С., Рыбакова Е.П., Соломадина Л.В. Специализированное лечебное питание для детей с фенилкетонурией. / Руководство по фармакотерапии в

педиатрии и детской хирургии. Клиническая генетика. Под ред. Царегородцева А.Д., Таболина В.А..- М. – 2002. - С. 132-138.

22. Лагерева Ю.Г., Меньшиков С.В., Савинова Т.Л., Бейкин Я.Б., Черешнев В.А. // Медицинская иммунология. - 2012.- Т.14, № 4-5.- С. 295-304.
23. Лечебное питание при наследственных нарушениях обмена (Е70.0-Е74.2). В кн.: Клиническая диетология детского возраста / Под ред. Боровик Т. Э., Ладодо - М., Гоэтар Медиа . - 2015. - С.425-472.
24. Лисицын А.Б., Иванкин А.Н., Неклюдов А.Д. Методы практической биотехнологии. - М.: Техмир, 2002. - 113 с.
25. Методы статистической обработки медицинских данных: Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников / сост.: А.Г. Кочетов, О.В. Лянг., В.П. Масенко, И.В.Жиров, С.Н.Наконечников, С.Н.Терещенко – М.: РКНПК, 2012. – 42 с.
26. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. – М.: СПР/НАДиН/НЦЗД РАМН/НИИ питания РАМН – 2009. - 68 с.
27. Неврология. Национальное руководство под ред. Гусева Е.И., Коновалова А.Н. -М.: Всероссийское общество неврологов. - 2015. – 1064 с.
28. Новиков П.В., Ходунова А.А. Первые итоги расширенного неонатального скрининга на наследственные болезни обмена веществ в Российской Федерации. Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2012.- Т.57.- №5.- С. 5-10.
29. Новиков П.В. Массовый скрининг новорожденных на наследственные болезни в России: первые итоги расширенного скрининга. // Материалы XII российского Конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». Раздел: Педиатрия в приложении к журналу Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2013.- Т.58.- №5.- С. 98-99.

30. Новиков П.В. Неонатальный скрининг наследственных болезней обмена веществ и его перспективы в Российской Федерации. // Справочник заведующего КДЛ. -2014. - №2.- С. 24-36.
31. Нормы физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения СССР (утв. Главным санитарным врачом СССР 28 мая 1991 г. N 5786-91).- 24 с.
32. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432 -08. - 39 с.
33. Патент «Состав безбелковой смеси для диетического питания детей с наследственными нарушениями аминокислотного обмена» (№2361409 от 20 июля 2009 г).
34. Петричук С.В., Измайлова Т.Д., Радыгина Т.В. Способ измерения митохондриальной активности лимфоцитов. Патент на изобретение. - Rus пат. № 2302635 от 10 июля 2007 г.
35. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 22 марта 2006 г. N 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания» http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_103237/
36. Рыбакова Е.П. Диетотерапия при фенилкетонурии у детей раннего возраста: Дис. канд. мед. наук. - М., 1975. - 163 с.
37. Современные подходы к организации лечебного питания при галактоземии у детей//Метод. реком. – М.: МЗиСР РФ/НЦЗД РАМН. – 2007, 32 с.
38. Современные медико-социальные проблемы неонатологии / Под ред. А.А.Баранова, Г.В.Яцык - М.- ПедиатрЪ, - 2015. – 350 с.
39. Специализированные продукты питания для детей с различной патологией (каталог)/Под ред. Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Скворцовой В.А. – изд-е 3-е, перераб. и дополн. – М. – 2010 , 232 с.
40. Степанова А.А. Исследование молекулярно-генетической природы фенилкетонурии в выборках российских больных.03.00.15. // Автореф дисс.

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Москва. – 2005. – 23 с.

41. Студеникин В.М. Нейродиетология детского возраста. - Династия – 2012. - 672 с.
42. Смирнов В.В., Выхристюк О.Ф., Гаврилова А.Е., Березина Д.Е. Синдром высокорослости: дифференциальная диагностика // Лечащий врач -2012, №3 - http://www.lvrach.ru/2012/03/
43. Технический регламент Таможенного Союза ТР ТС 027/2012 «О безопасности отдельных видов специализированной пищевой продукции, в том числе диетического лечебного и диетического профилактического питания».-2013. http://www.tsouz.ru/eek/RSEEK/RSEEK/SEEK5/Documents/P_34.pdf
44. Топтыгина А.П., Семикина Е.Л., Копыльцова Е.А., Алегкин В.А. Возрастные особенности формирования гуморального звена иммунного ответа у детей // Медицинская иммунология. - 2012.- Т.14, № 4-5.- С. 289-295.
45. Турсунхужаева С.Ш. Психоневрологические нарушения у детей с пищевой непереносимостью и возможности их комплексной коррекции автореф. дисс.. к.м.н.. -2013. - 24 с.
46. Филичева Т. Б., Чиркина Г. В. Устранение общего недоразвития речи у детей дошкольного возраста: Практическое пособие. 5-е изд. — М.: Айрис-пресс - 2008. - 224 с.
47. Филичева Т.Б. Особенности формирования речи у детей дошкольного возраста.- М. - 2000. – 314 с.
48. Хайдуков С.В., Зурочка А.В. Проточная цитометрия как современный метод анализа в биологии и медицине // Медицинская иммунология.- 2007. - № 4.-С. 373-378.
49. Химический состав российских пищевых продуктов. Справочник. / Под ред. член-корр. МАИ, проф. Скурихина И.М. и академика РАМН, проф. Тутельяна В.А. М.- ДеЛи принт, 2002. — 236 с.

50. Abadie V., Berthelot J., Feillet F., Maurin N., Mercier A., Ogier de Baulny H., de Parscau L.: Management of phenylketonuria and hyperphenylalaninemia: the French guidelines // Arch Pediatr. – 2005. – Vol.12, №5. –P. 594-601.
51. Acosta PB. Plasma amino acid response to ingestion of L-amino acids and whole protein. // J Pediatr Gastroenterol Nutr. - 1993. – Vol.16, №2. – P. 143-150.
52. Acosta PB, Yannicelli S. Protein intake affects phenylalanine requirements and growth of infants with phenylketonuria // Acta Paediatr Suppl. – 1994. - Vol.407. – P. 66-73.
53. Acosta P., Yannicelli S.: Protocol 1- phenylketonuria (PKU); in the Ross Metabolic Formula System Nutrition Support Protocols, ed. 4. Columbus, Ross Products Division/abbot laboratories. -2001.
54. Acosta P.B., Matalon K.M.: Nutrition management of patients with inherited disorders of aromatic amino acid metabolism. In Acosta P.B. (ed): Nutrition management of Patients with Inherited Metabolic Disorders. - Boston. -Jones and Bartlett Publishers.- 2010.- P.119-174.
55. Acosta P.B., Yannicelli S., Singh R.H., et al. Iron status of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy assessed by transferrin receptors. // Genet Med. - 2004. –Vol.6. - № 2. – P. 96–101.
56. Ahring K, Bélanger-Quintana A, Dokoupil K, Gokmen Ozel H, Lammardo AM, MacDonald A, et al Dietary management practices in phenylketonuria across European centres. // Clin Nutr. - 2009.- Vol.28, №3. – P. 231-237.
57. Agostoni C., Massetto N., Biasucci G., et al. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on fatty acid status and visual function in treated children with hyperphenylalaninemia. // J Pediatr. – 2000. – Vol.137, №4. – P. 504–509.
58. Agostoni C., Scaglioni S., Bonvissuto M., et al: Biochemical effects of supplemented long-chain polyunsaturated fatty acids in hyperphenylalaninemia. // Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. – 2001. - Vol.64, №2 – P. 111–115.

59. Agostoni C., Scaglioni S., Bonvissuto M., Bruzzese M.G., Giovannini M., Riva E. Biochemical effects of supplemented long-chain polyunsaturated fatty acids in hyperphenylalaninemia. // Am J Clin Nutr. – 2009. – Vol.89, №4. – P.1068-1077.
60. Aguiar A, Ahring K, Almeida MF, Assoun M, Belanger Quintana A, Bushueva T et al. Practices in prescribing protein substitutes for PKU in Europe: No uniformity of approach. // Mol Genet Metab. – 2015. – Vol.115, №1. – P.17-22.
61. Aldámiz-Echevarría L, Bueno MA, Couce ML, Lage S, Dalmau J, Vitoria I. et al. Anthropometric characteristics and nutrition in a cohort of PAH-deficient patients. // Clin Nutr. – 2014. - Vol.33, №4. - P. 702- 719.
62. Anastasoaie V, Kurzius L, Forbes P, Waisbren S. Stability of blood phenylalanine levels and IQ in children with phenylketonuria. // Mol Genet Metab. – 2008. – Vol.95, №1-2. – P. 17-20.
63. Anita MacDonald, Hülya Gökmen-Özel, Anne Daly Changing dietary practices in phenylketonuria. // The Turkish Journal of Pediatrics. – 2009. - №51. -P. 409-415.
64. Antoshechkin A.G., Chentsova T.V., Tatur VYu, Naritsin DB, Railian GP. Content of phenylalanine, tyrosine and their metabolites in CSF in phenylketonuria // J Inherit Metab Dis. – 1991. – Vol.14, №5.- P. 749-754.
65. Antshel K.M., Epstein I.O., Waisbren S.E. Cognitive strengths and weaknesses in children and adolescents homozygous for the galactosemia Q188R mutation: A descriptive study//Neuropsychology – 2004. – Vol. 18, P. 658-664.
66. Arnold G.L., Vladutiu C.J., Kirby R.S., Blakely E.M., Deluca J.M. Protein insufficiency and linear growth restriction in phenylketonuria. // J Pediatr. - 2002. – Vol. 141. -№2.- P. 243–246.
67. Azadi B, Seddigh A, Tehrani-Doost M, Alaghband-Rad J, Ashrafi MR. Executive dysfunction in treated phenylketonuric patients. // Eur Child Adolesc Psychiatry. – 2009. – Vol. 18, №6. – P. 360-368.
68. Azen C.G., Koch R., Friedman E.G., et al. Intellectual development in 12-year-old children treated for phenylketonuria. // Am J Dis Child. – 1991. - Vol.145. - №1. – P. 35–39.

69. Barretto JR, Silva LR, Leite ME, et al. Poor zinc and selenium status in phenylketonuric children and adolescents in Brazil. // Nutr Res. – 2008. – Vol.28. - №3. – P. 208–211.
70. Berry G.T., Nissim I, Gibson J.B. et al. Quantitative assessment of whole body galactose metabolism in galactosemic patients//Eur. J. Pediatr. – 1997. – Vol. 156. – P. 43-9.
71. Berry G.T., Nissim I., Lin Z. et al. Endogenous synthesis of galactose in normal men and patients with hereditary galactosaemia//Lancet. – 1995. – Vol.346. - P. 1073-1077.
72. Berry GT. Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia. GeneReviews® [Internet]. Initial Posting: February 4, 2000; Last Update: April 3, 2014. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1518/
73. Beutler E, Baluda MC, Sturgeon P, Day R. A new genetic abnormality resulting in galactose-1-phosphate uridyltransferase deficiency. // Lancet. – 1965. – Vol. 13, №1. - P. 353-357.
74. Bohles H., Wenzel D., Shin Y. Progressive cerebellar and extrapyramidal motor disturbances in galactosemic twins//Eur. J. Pediatr. – 1986. – Vol. 145. - P. 413-417.
75. Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. // Lancet. – 1953. – Oct. -Vol. 17. - P. 812–815
76. Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. The influence of phenylalanine intake on the chemistry and behaviour of a phenylketonuric child. // Acta Paediatr. - 1954. – Vol.43. - №1. - P.64–77.
77. Bickel H. The first treatment of phenylketonuria // Eur J Pediatr. – 1996. – Vol.155. - Suppl 1 – P. 2-3.
78. Bik-Multanowski M., Didycz B., Mozrzymas R. et al. Quality of life in noncompliant adults with phenylketonuria after resumption of the diet. // J Inherit Metab Dis. - 2008. – Vol.31. - Suppl 2. – P.415-423.

79. Blau N, Belanger-Quintana A, Demirkol M, et al: Optimizing the use of sapropterin (BH4) in the management of phenylketonuria. Mol Genet Metab 2009; 96:158–163.
80. Blau N., Hennermann J.B., Langenbeck U., Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. Mol. Genet. Metab. -2011.-№104, S2–S9.
81. Bosch A.M. Classical galactosaemia revisited // J. Inherit. Metab. Dis. – 2006. – Vol. 29. - P. 516-541.
82. Bosch A.M., Grootenhuis M.A., Bakker H.D. et al. Living with classical galactosaemia: health-related quality of life consequences//Pediatrics. – 2004. – Vol. 113, P. 423-431.
83. Bosch A.M., Ijlst L., Oostheim W. et al. Identification of novel mutations in classical galactosemia//Hum. Mutat. – 2005. – Vol. 25, P. 502.
84. Broer S. Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. // Physiol Rev. – 2008. – Vol. 88. -№1. – P.249–286.
85. Brook M. Pyhtila, Kelly A. Shaw, Samantha E. Neumann, Judith L. Fridovich-Keil Newborn Screening for Galactosemia in the United States: Looking Back, Looking Around, and Looking Ahead // JIMD Reports. – 2015. – №.15. – P.79.
86. Bross R, Ball RO, Clarke JT, PencharzPB: Tyrosine requirements in children with classical PQU determined by indicator amino acid oxidation. // Am J Phisiol Endocrinol Metab. - 2000. - Vol. 278. - №2. – P. 195-201.
87. Burgard P.,BremerH.J, Buhrdel P. et al. Rationale for the German recommendations for phenylalanine level control in phenylketonuria 1997. // Eur J Pediatr. – 1999. – Vol. 158. - №1. – P.46-54.
88. Burrage L.C., McConne llJ, Haesler R, O'Riordan MA, Sutton VR, Kerr DS, McCandless SE. High prevalence of overweight and obesity in females with phenylketonuria. // Mol. Genet. Metab. 2012. Sep.- Vol. 107.- №1.- P. 43 - 51.
89. Bushueva T., Borovik T., Soloviova J., Mazanova N., Bakanov M.. Lyazina L.V. Amino acids content in the blood of adolescents with phenylketonuria. В книге Abstracts from 6th Europaediatrics Conference 2013.- P. 89

90. Camfield CS, Joseph M, Hurley T, Campbell K, Sanderson S, Camfield PR. Optimal management of phenylketonuria of centralized expert team is more successful than a decentralized of care. // J Pediatr. - 2004. – Vol. 145, №1. - P. 53-57.
91. Carney AE, Sanders RD, Garza KR, McGaha LA, Bean LJ, Coffee BW, et al. Origins, distribution and expression of the Duarte-2 (D2) allele of galactose-1-phosphate uridylyltransferase. // Hum Mol Genet. – 2009. – Vol.18, №9. – P.1624-1632.
92. Christ SE, Huijbregts SC, Sonneville LM, White DA. Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. Mol Genet Metab. - 2010; 99 (Suppl 1): 22–32.
93. Christensen HN, Streicher JA, Elbinger RL. Effects of feeding individual amino acids upon the distribution of other amino acids between cells and extracellular fluid. J Biol Chem. -1948; 172: 515–524.
94. Cleary M.A., Hepinstall L.E., Wraith J.E. et al. Galactosaemia: relationship of IQ to biochemical control and genotype//J. Inherit. Metab. Dis. – 1995. – Vol. 18, P. 151-152.
95. Cleary M, Trefz F, Muntau AC, Feillet F, van Spronsen FJ, Burlina A, et al. Fluctuations in phenylalanine concentrations in phenylketonuria: a review of possible relationships with outcomes. // Mol Genet Metab. - 2013. – Vol. 110, №4. – P. 418-423.
96. Cockburn F, Barwell B E, Brenton D P, Chapple Jean, Brenda Clark G. Curzon et al. Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria. Recommendations on the dietary management of phenylketonuria. // Arch Dis Child. – 1993. – Vol. 68, №3. –P. 426–427.
97. Cockburn F, Clark BJ. Recommendations for protein and amino acid intake in phenylketonuric patients. Eur J Pediatr. 1996 Jul; 155 Suppl 1:S125-9.
98. Couce M.L., Guler I., Anca-Couce A., Lojo M., Mirás A., Leis R. et al. New insights in growth of phenylketonuric patients. // Eur J Pediatr. – 2015. – Vol. 174. - № 5. – P.651-659.

99. Courtney-Martin G., Bross R., Raffi M. Clarke JT, Ball RO, Pencharz PB. Phenylalanine requirement in children. with classical PKU determined by indicator amino acid oxidation. // Am J Physiol Endocrinol Metab. - 2002. - Vol. 283.- №6. – P.1249 - 1256.

100. Crone MR, Spronsen FJ, Oudshoorn K, Bekhof J, van Rijn G, Verkerk PH. Behavioural factors related to metabolic control in patients with phenylketonuria. J Inherit Metab Dis. 2005; 28: 627–637.

101. Dangin M, Boirie Y.Garcia-Rodenas C., Gachon P, Fauquant J, Callier P, et al. The digestion rate of protein is an independent regulating factor of postprandial protein retention. // Am J Phisiol Endocrinol Metab. – 2001. –Vol.280. –№6. - P. 340-348.

102. Das AM, Goedecke K, Meyer U, Kanzelmeyer N, Koch S, Illsinger S. et al. Dietary habits and metabolic control in adolescents and young adults with phenylketonuria: self-imposed protein restriction may be harmful. // JIMD Rep. – 2014. - №13. – P.149-158.

103. Deglaire A., Fromentin C., Fouillet H., Airinei G, Gaudichon C, Boutry C, et al. Hydrolyzed dietary casein as compared with the intact protein reduces postprandial peripheral, but not whole-body, uptake of nitrogen in humans. // Am J Clin Nutr. - 2009. - Vol.90.- P. 1011–1022.

104. Denhoff E, Feldman SA. Behavior perspectives in children with chronic disabilities: a pediatric viewpoint. // J Dev Behav Pediatr. – 1981. – Vol.2.- №3. – P. 97-104.

105. Dobbelaere D., Michaud L., Debrabander A., Vanderbecken S., Gottrand F., Turck D. et al. Evaluation of nutritional status and pathophysiology of growth retardation in patients with phenylketonuria. //J Inherit Metab Dis. – 2003. –Vol. 26. -№1.- P.1-11.

106. Dokoupil K., Gokmen-Ozel H., Lammardo A.M., Motzfeldt K, Robert M, Rocha JC, et al.. Optimising growth in phenylketonuria: current state of the clinical evidence base // Clin Nutr. -. 2012. – Vol. 31.- №1.- P.16-21.

107. Donlon J., Levy H., Scriver C. Hyperphenylalaninemia. Phenylalanine hydroxylas deficiency. (in Scriver C., Beaudet A., Sly W, Valle D(eds): Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease). - New York McGraw-Hill. – 2007. - Chapter 77.
108. 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. –Vol.18. – P.127–130.
109. Elsas L.J., Lai K. The molecular biology of galactosemia//Genet. Med. – 1998. – v. 1, P. 40-8.
110. Eminoglu Tuba F., Sebnem A. Soysal, Leyla Tumer, Ilyas Okur and Alev Hasanoglu. Quality of life in children treated with restrictive diet for inherited metabolic disease // Pediatrics International. – 2013. - №55. – P. 428–433.
111. Etzel MR: Manufacture and use of dairy protein fraction. J Nutr 2004; 134: P.996-1002.
112. Evans S, Daly A, MacDonald J, Preece MA, Santra S, Vijay S. et al. The micronutrient status of patients with phenylketonuria on dietary treatment: an ongoing challenge. // Ann Nutr Metab. – 2014. – Vol.65, №1. – P.42-48.
113. Feillet F., Merten M., Battaglia-Hsu S.F., Rabier D, Kobayashi K, Straczek J et al. Evidence of cataplerosis in a patient with neonatal classical galactosemia presenting as citrin deficiency // J. Hepatol. – 2008. – Vol. 48, P. 517-22.
114. Fernhoff PM. Duarte galactosemia: how sweet is it? // Clin Chem. – 2010. – Vol.56, №7. – P.1045-1051.
115. Ficicioglu C, Thomas N, Yager C, Gallagher PR, Hussa C, Mattie A, et al. Duarte (DG) galactosemia: a pilot study of biochemical and neurodevelopmental assessment in children detected by newborn screening. // Mol Genet Metab. – 2008. – Vol.95, №4. – P. 206-218.
116. Fiege B, Blau N: Assessment of tetrahydrobiopterin (BH4) responsiveness in phenylketonuria. // Pediatr. - 2007. - Vol.150. - №6. - P.627–630.
117. Fishler K., Koch R., Donnell G.N., Wenz E. Developmental aspects of galactosemia from infancy to childhood // Clin. Pediatr. – 1980. – v. 19, P. 38-44.

118. Francjan J. van Spronsen, Martijn J. de Groot, Marieke Hoeksma, Dirk-Jan Reijngoud, and Margreet van Rijn. Large neutral amino acids in the treatment of PKU: from theory to practice // J Inherit Metab Dis. 2010 Dec; 33(6): 671–676.
119. Andersen AE, Avins L. Lowering brain phenylalanine levels by giving other large neutral amino acids. A new experimental therapeutic approach to phenylketonuria // Arch Neurol. 1976;33:684–684.
120. Gassio R., Campistol J., Vilaseca M.A., Lambruschini N, Cambra FJ, Fusté E. Do adult patients with phenylketonuria improve their quality of life after introduction/resumption of a phenylalanine-restricted diet? // Acta Paediatr. – 2003. – Vol. 92. – №12. - P. 1474–1478.
121. Geussenhainer S. Status of the GCP guidelines in Europe. // Methods Find Exp Clin Pharmacol. – 1993. – Vol.15, №4. – P. 223- 231.
122. Gilani G. S. Background on international activities on protein quality assessment of foods // British Journal of Nutrition. – 2012. –№108. – P. 168– 182.
123. Ginzelmann R., Bosshard W.U. Partial deficiency of galactose-1-phosphate uridyltransferase//Eur. J. Pediatr. – 1995. – Vol. 154, S. 40-44.
124. Gregory C.O., Yu C., Singh R.H. Blood phenylalanine monitoring for dietary compliance among patients with phenylketonuria: comparison of methods. // Genet Med. – 2007. – Vol.9. -№11. – P.761-765.
125. Gropper S.S., Gropper D.M., Acosta P.B. Plasma amino acid response to ingestion of L-amino acids and whole protein. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. -1993. -Feb. -Vol. 16. -№2. -P. 143-150.
126. Gropper S.S., Gross K.C., Olds S.J. Galactose content of selected fruit and vegetable baby foods: implications for infants on galactose-restricted diets//J. Am. Diet. Assoc. – 1993. – Vol. 93, P. 328-30.
127. Gross K.C., Acosta P.B. Fruits and vegetables are a source of galactose: implications in planning the diets of patients with galactosaemia//J. Inherit. Metab. Dis. – 1991. – Vol. 14, P. 253-58.
128. Guldberg P, Rey F, Zschocke J, Romano V, François B, Michiels L, et al. A European multicenter study of phenylalanine hydroxylase deficiency: classification

of 105 mutations and a general system for genotype-based prediction of metabolic phenotype. // Am J Hum Genet.1998; 63: 71–79.

129. Guldberg P, Henriksen KF, Sipilä I, Güttler F, de la Chapelle A. Phenylketonuria in a low incidence population: molecular characterisation of mutations in Finland. // J Med Genet. -1995. –Vol.32, №12. – P. 976-984.
130. Harding C. Progress toward cell-rected therapy for phenylketonuria. // Clin Genet. – 2008. – Vol.74, №2. –P. 97-104.
131. Hargreaves KM, Pardridge WM. Neutral amino acid transport at the human blood-brain barrier. // J Biol Chem. – 1988. –Vol.263. –P.19392–19397.
132. Hartz L., Pettis K., Van Calcar S. Understanding galactosemia: a diet guide. – 2nd ed. – Madison. – University of Wisconsin/Waisman Center. – 2000.
133. He YZ, Gu XF, Lu LH, Liang LL. The oxidative molecular regulation mechanism of NOX in children with phenylket onuria. // Int J Dev Neurosci. - 2014. – №38 – P.178-83.
134. He Y, Gu X, Lu L, Liang L, Gao J, Zhang X. NOX, the main regulator in oxidative stress in experimental models of phenylketonuria. // Pediatr Endocrinol Metab. – 2013. – Vol.26, №7-8. – P. 675- 682.
135. Hennermann J.B., Roloff S., Gellermann J., Vollmer I., Windt E., Vetter B. et al. Chronic kidney disease in adolescent and adult patients with phenylketonuria. // J. Inherit. Metab. Dis. – 2013. – Vol.36. - №5 – P.747-756.
136. Hennermann JB, Buhrer C, Blau N, Vetter B, Mönch E. Long-term treatment with tetrahydrobiopterin increases phenylalanine tolerance in children with severe phenotype of phenylketonuria. // Mol Genet Metab / -2005. – Vol.86. – Suppl. 1. – P. 86–90.
137. Herrero E, Aragon MC, Giminez C, Valdivieso F. Inhibition by L-phenylalanine of tryptophan transport by synaptosomal plasma membrane vesicles: implications in the pathogenesis of phenylketonuria. J Inherit Metab Dis.1983; 6: 32–35.
138. Hjelm M., Seakins J., Antoshecheckin A. Indications of changed amino acid homeostasis in untreated and treated PKU. // Acta Paediatr. – 1994. - Suppl. 407. – P.57–59.

139. Hoeksma M, Reijngoud DJ, Pruim J, Valk HW, Paans AM, Spronsen FJ. Phenylketonuria: high plasma phenylalanine decreases cerebral protein synthesis. Mol Genet Metab. 2009; 96: 177–182.
140. Holm VA, Knox WE. Physical growth in phenylketonuria: I. A retrospective study. // Pediatrics. – 1979. – May. – 63. - №5. – P. 694-699.
141. Holton JB. Galactosaemia: pathogenesis and treatment. // J Inherit Metab Dis.- 1996. – Vol.19, №1. – P.3-7.
142. Hood A, Grange DK, Christ SE, Steiner R, White DA. Variability in phenylalanine control predicts IQ and executive abilities in children with phenylketonuria // Mol Genet Metab. – 2014. – Vol.111, T.4. – P. 445-451.
143. Hood A, Antenor-Dorsey JA, Rutlin J, Hershey T, Shimony JS, McKinstry RC, et al. Prolonged exposure to high and variable phenylalanine levels over the lifetime predicts brain white matter integrity in children with phenylketonuria. // Mol Genet Metab. – 2015. – Vol.114, №1. - P.19-24.
144. Huemer M., Huemer C., Moslinger D., Huter D., Stöckler-Ipsiroglu S. Growth and body composition in children with classical phenylketonuria: results in 34 patients and review of the literature. // J Inherit Metab Dis. 2007. - Vol.30. - №5. – P. 694–699.
145. Hutchesson A.C., Murdoch-Davis C., Green A., Preece MA, Allen J, Holton JB et al. Biochemical monitoring of treatment for galactosemia: biological variability in metabolite concentrations//J. Inherit. Metab. Dis. – 1999. – Vol. 22, P. 139-48.
146. Hvas A.M., Nexo E., Nielsen J.B. Vitamin B12 and vitamin B6 supplementation is needed among adults with phenylketonuria (PKU). // J Inherit Metab Dis. - 2006. – Vol.29. - №1. – P. 47–53.
147. Immune-mediated disorders of the central nervous system in children (Angelini L., Bardare M., Martini A., eds.). – Mariani Foundation Paediatric Neurology Series: Vol. 10. – Eastleigh (UK): John Libbey&Co. Ltd. – 2002, 284 p.
148. International Human Genome Sequencing Consortium // Nature. -2001. - Vol.409.- P. 860–921.

149. Istrail S, Sutton GG, Florea L, Halpern AL, Mobarry CM, Lippert R, et al. Whole-genome shotgun assembly and comparison of human genome assemblies.Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Feb 17;101(7): 1916-21.

150. Pietz Joachim, Kreis Roland, Rupp André, Mayatepek Ertan, Rating Dietz, Boesch Chris et al. Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria // J Clin Invest. - 1999. – Vol.103, №8. –P. 1169–1178.

151. Jusiene R., Cimbalistiene L., Bieliauskaite R. Psychological adjustment of children with phenylketonuria. // J. Medicina (Kaunas). -2002.- Vol. 38.- №4. – P.424-430.

152. Jumbo-Lucioni Patricia P., Kathryn Garber, John Kiel, John Kiel, Gerard T. Berry, Annet Bosch et al. Diversity of approaches to classic galactosemia around the world: a comparison of diagnosis, intervention, and outcomes // J Inherit Metab Dis. – 2012. - Vol.35, №6. – P. 1037–1049.

153. Jumbo-Lucioni PP, Hopson ML, Hang D, Liang Y, Jones DP, Fridovich-Keil JL. Oxidative stress contributes to outcome severity in Drosophila melanogaster model ofclassic galactosemia. // Dis Model Mech. - 2013. – Vol 6, №1. – P.84-94.

154. Kalaydjieva L, Perez-Lezaun A, Angelicheva D, Onengut S, Dye D, Bosshard NU et al. A founder mutation in the GK1 gene is responsible for galactokinase deficiency in Roma (Gypsies). // Am J Hum Genet. – 1999. – Vol.65, №5. – P.1299-1307.

155. Kalckar H.M., Anderson E., Isselbacher K.J. Galactosemia, a congenital defect in a nucleotide transferase: a preliminary report//Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1956. – Vol.42, P. 49-51.

156. Karadag N, Zenciroglu A, Eminoglu FT, Dilli D, Karagol BS, Kundak A, et al. Literature review and outcome of classic galactosemia diagnosed in the neonatal period. // Clin Lab. - 2013. – Vol.59, №9-10. – P. 1139-1185.

157. Karen E. Hansen, Denise Ney. A systematic review of bone mineral density and fractures in phenylketonuria //J Inherit Metab Dis. – 2014. – №37. –P. 875–880.

158. Kaufman F.R., Horton E.J., Gott P., Wolff J.A., Nelson MD Jr, Azen C, et al. Abnormal somatosensory evoked potentiaols in patients with classic galactosemia: correlation with neurologic outcome // J. Child Neurol. – 1995. – Vol. 10, P. 32-6.
159. Kaufman F.R., Loro M.L., Azen C., Wenz E, Gilsanz V.. Effect of hypogonadism and deficient calcium intake on bone density in patients with galactosemia // J. Pediatr. – 1993. – Vol. 123, P. 365-70.
160. Kaufman F.R., McBride-Chang C., Manis F.R., Wolff JA, Nelson MD. Cognitive functioning, neurologic status and brain imaging in classical galactosemia // Eur. J. Pediatr. – 1995. – Vol. 154, S. 2-5.
161. Kaufman F.R., Reichardt J.K., Ng W.G., Xu YK, Manis FR, McBride-Chang C, et al. Correlation of cognitive, neurologic and ovarian outcome with the Q188R mutation of the galactose-1-phosphate uridyltransferase gene // J. Pediatr. – 1994. – Vol.125, №2. - P. 225-232.
162. Kaufman F.R., Horton E.J., Gott P., Wolff J.A. et al. Abnormal somatosensory evoked potentials in patients with classic galactosemia: correlation with neurologic outcome//J. Child Neurol. – 1995. – Vol. 10, P. 32-6.
163. Kelly S. Significance of the Duarte/classical galactosemia genetic compounds // J. Pediatr. – 1979. – Vol. 94, №6. - P. 937-940.
164. Kim H.O., Hartnett C., Scaman C.H. Free galactose content in selected fresh fruits and soy beverages // J. Agric. Food Chem. – 2007. – Vol.55, №20. - P. 8133-8140.
165. Kindt E. Halvorsen S. The need of essential amino acid in children. An evaluation based on the intake of phenylalanine, tyrosine, leucine, isoleucine and valine in children with phenylketonuria, tyrosine amino transferase defect, and maple syrop urine disease. // Am J Clin Nutr. –1980.- Vol.33, №2. – P. 279-286.
166. Kindt E, Motzfeldt K, Halvorsen S, Lie SO. Is phenylalanine requirement in infants and children related to protein intake? // Br J Nutr.- 1984. – Vol.51, №3. – P.435-442.
167. Knudsen GM, Hasselbalch S, Toft PB, Christensen E. Blood-brain barrier transport of amino acids in healthy controls and in patients with phenylketonuria. // J Inherit Metab Dis. – 1995. - №18. – P. 653–664.

168. Knudsen GM, Pettigrew KD, Patlak CS, Hertz MM, Paulson OB. Asymmetrical transport of amino acids across the blood-brain barrier in humans. // J Cereb Blood Flow Metab. – 1990, №10. – P. 698–706.

169. Koch R, Moseley KD, Yano S, Nelson M Jr, Moats RA.Large neutral amino acid therapy and phenylketonuria: a promising approach to treatment. // Mol Genet Metab. - 2003. – Vol.79, №2. – P.110–113.

170. Koch T., Schmidt K., Wagstaff J. Ng WG, Packman S. Neurologic complications in galactosemia // Pediatr. Neurol. – 1992. – Vol. 8, №3. - P. 217-220.

171. Koletzko B., Beyer J., Brands B., Demmelmair H., Grote V., Haile G., et al. Early influences of nutrition on postnatal growth. // Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser. - 2013. – Vol.71. - P. 11-27.

172. Koletzko B., Sauerwald T., Demmelmair H., Herzog M, von Schenck U, Böhles H, et al. Dietary long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants with phenylketonuria: a randomized controlled trial. // J Inherit Metab Dis. – 2007. – Vol.30, №3. – P. 326-332.

173. Koopman R, Walrand S, Beelen M, Gijsen AP, Kies AK, Boirie Y, et al. Dietary protein digestion and absorption rates and the subsequent postprandial muscle protein synthetic response do not differ between young and elderly men. // Nutr. – 2009.- Vol.139, №9. – P. 1707-1720.

174. Krause W, Halminski M, McDonald L, Dembure P, Salvo R, Freides D, et al. Biochemical and neuropsychological effects of elevated plasma phenylalanine in patients with treated phenylketonuria. A model for the study of phenylalanine and brain function in man. // J Clin Invest. – 1985. – Vol.75, №1. - P. 40–48.

175. Kreis R, Pietz J, Penzien J, Herschkowitz N, Boesch C. Identification and quantitation of phenylalanine in the brain of patients with phenylketonuria by means of in vivo 1H magnetic resonance spectroscopy. // J Magn Reson B. – 1995. – Vol.107, №3. – P. 242–251.

176. Lammardo A.M., Robert M., Rocha J.C., van Rijn M., Ahring K., Bélanger-Quintana A., et al.. Main issues in micronutrient supplementation in phenylketonuria. // Mol Genet Metab. - 2013. - Suppl. 110. –P.1-5.

177. Levy HL, Sepe SJ, Shih VE, Vawter GF, Klein JO. Sepsis due to Escherichia coli in neonates with galactosemia. // N Engl J Med. – 1977. – Vol.297.- №15. – P. 823- 828.

178. Levy HL, Brown AE, Williams SE, de Juan E Jr.Vitreous hemorrhage as an ophthalmic complication of galactosemia. // J Pediatr. - 1996. – Vol.129, №6. - P. 922-927.

179. Leuzzi V., Cardona F., Antonozzi I., Loizzo A. Visual, auditory, and somatosensorial evoked potentials in early and late treated adolescents with phenylketonuria. // Clin. Neurophysiol.- 1994.- Vol.11.- №6. – P. 602-608.

180. Liang L, Gu X, Li D, Lu L. The expression and phosphorylation of acid sensing ion channel 1a in the brain of a mouse model of phenylketonuria. // Int J Neurosci. – 2011. – Vol. 121.- №7. – P. 399 - 404.

181. Lo W., Packman S., Nash S., Schmidt K, Ireland S, Diamond I, et al. Curious neurologic sequelae in galactosaemia // Pediatrics. – 1984. – Vol.73.- №3. - P. 309-321.

182. Lohner S., Fekete K., Decsi T.. Lower n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid values in patients with phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. // Nutr Res. – 2013. – Vol.33, №7. - P. 513-520.

183. Longo N., Harding C.O., Burton B.K., Grange D.K., Vockley J. Wasserstein M. et al. Single-dose, subcutaneous recombinant phenylalanine ammonia lyase conjugated with polyethylene glycol in adult patients with phenylketonuria: An open-label, multicentre, phase 1 dose-escalation trial. // Lancet. – 2014. - №8. – P. 37–44.

184. Lou HC, Lykkelund C, Gerdes AM, Udesen H, Bruhn P. Increased vigilance and dopamine synthesis by large doses of tyrosine or phenylalanine restriction in phenylketonuria. // Acta Paediatr Scand. – 1987. – Vol.76. – P. 560–565.

185. Lou HC. Large doses of tryptophan and tyrosine as potential therapeutic alternative to dietary phenylalanine restriction in phenylketonuria [letter] // Lancet. – 1985. – Vol.20, №2. – P.150–151.

186. Lu L, Gu X, Li D, Liang L, Zhao Z, Gao J. Mechanisms regulating superoxide generation in experimental models of phenylketonuria: an essential role of NADPH oxidase. // Mol Genet Metab. – 2011. – Vol.104, №3 – P.241-249.

187. Lykkelund C, Nielsen JB, Lou HC, Rasmussen V, Gerdes AM, Christensen E et al. Increased neurotransmitter biosynthesis in phenylketonuria induced by phenylalanine restriction or by supplementation of unrestricted diet with large amounts of tyrosine. // Eur J Pediatr. - 1988. – Vol.148, №3. – P. 238–245.

188. MacDonald A, Lilburn M, Davies P, Evans S, Daly A, Hall SK, et al: 'Ready to drink' protein substitute is easier is for people with phenylketonuria. // J Inherit Metab Dis . – 2006. – Vol.29, №4. – P. 526–531.

189. MacDonald A., Rocha J.C., van Rijn M., Feillet F. Nutrition in phenylketonuria. // Mol. Genet. Metab. -2011. - Suppl. 104. - P. 10-18.

190. MacDonald A., Rylance G., Hall S.K., Asplin D, Booth IW. Factors affecting the variation in plasma phenylalanine in patients with phenylketonuria on diet. // Arch Dis Child. – 1996. – Vol.74, №5. – P. 412–417.

191. MacDonald A, Gokmen-Ozel H, van Rijn M, Burgard P. The reality of dietary compliance in the management of phenylketonuria. // J Inherit Metab Dis. – 2010. – Vol.33, №6. – P. 665-670.

192. MacDonald A., van Rijn M, Feillet F., Lund A.M., Bernstein L., Bosch A.M. et al. Adherence Issues in Inherited Metabolic Disorders Treated by Low Natural Protein Diets // Ann Nutr Metab. – 2012. - №61. – P. 289–295.

193. MacLeod E.L., Gleason S.T., van Calcar S.C., Ney D.M. Reassessment of phenylalanine tolerance in adult with phenylketonuria in needed as body mass changes. // Mol Genet Metab. – 2009. - Vol. 98. - №4. – P. 331-337.

194. Macleod E.L., Ney D.M. Nutritional Management of Phenylketonuria. Ann. Nestle Eng. - 2010.- Jun. -Vol. 68.- №2. - P. 58-69.

195. Magee A C, Ryan K, Moore A, Trimble E R. Follow up of fetal outcome in cases of maternal phenylketonuria in Northern Ireland //Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed - 2002. - №87. - P.141–143.

196. Matalon K.M., Matalon R. Nutrition management of patients with galactose-1-phosphate uridyltransferase deficiency//Metab. Curr. – 2000. – V. 10. - P. 1-4.
197. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, Burlina AB, Burlina AP, Braga C, et al. Double blind placebo control trial of large neutral amino acids in treatment of PKU: effect on blood phenylalanine. // J Inherit Metab Dis. – 2007. – Vol.30, №2. – P. 153–158.
198. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, Grechanina E, Novikov P, McDonald JD et al. Large neutral amino acids in the treatment of phenylketonuria (PKU) // J Inherit Metab Dis. – 2006. – Vol.29, № 6. – P. 732–740.
199. McBurnie M.A., Kronmal R.A., Schuett V.E., Koch R., Azeng C.G. Physical growth of children treated for phenylketonuria. // Ann Hum Biol. – 1991. – Vol.18. - №4. – P.357-68.
200. McKean CM. The effects of high phenylalanine concentrations on serotonin and catecholamine metabolism in the human brain. // Brain Res. – 1972. – Vol.47, №2. – P.469–476.
201. Menkes J.H., Wilcox W.R. Inherited metabolic diseases of the nervous system. Ch. 1. In: Child neurology (Menkes J.H., Sarnat H.B., Maria B.L., eds.). – 7th ed. – Lippincott Williams&Wilkins. – Philadelphia-Baltimore. – 2006, P. 29-141
202. Mastrangelo M, Chiarotti F, Berillo L, Caputi C, Carducci C, Di Biasi C, et al. The outcome of white matter abnormalities in early treated phenylketonuric patients: A retrospective longitudinal long-term study. // Mol Genet Metab. - 2015. – Vol.116, №3. – P.:171-178.
203. Miller L, Braun LD, Pardridge WM, Oldendorf WH. Kinetic constants for blood-brain barrier amino acid transport in conscious rats. // J Neurochem. – 1985. – Vol.45, №5. – P. 1427–1432.
204. Möller HE, Weglage J, Wiedermann D, Vermathen P, Bick U, Ullrich K.. Kinetics of phenylalanine transport at the human blood-brain barrier investigated in vivo. // Brain Res. – 1997. – Vol.19, №2. – P. 329–337.
205. Moseley K., Koch R., Moser A.B. Lipid status and long-chain polyunsaturated fatty acid concentrations in adults and adolescents with phenylketonuria on

phenylalanine-restricted diet. // J Inherit Metab Dis. – 2002. – Vol.25. - №1. – P. 56–64.

206. Nelson D., Waggoner D., Donnell G. Tuerck JM, Buist NR. Verbal dyspraxia in treated galactosemia // Pediatrics. – 1991. – Vol. 88, №2. – P. 346-350.
207. Neurauter G, Schröcksnadel K, Scholl-Bürgi S, Sperner-Unterweger B, Schubert C, Ledochowski M. et al. Chronic immune stimulation correlates with reduced phenylalanine turnover. // Curr Drug Metab. – 2008. – Vol.9, №7. – P.622-629.
208. Ney DM, Gleason ST, van Calcar SC, MacLeod EL, Nelson KL, Etzel MR et al: Nutritional management of PKU with glycomacropeptide from cheese whey // J Inherit Metab Dis. – 2009. – Vol.32, №1.- P. 32–39.
209. OkanoY, NagasakaH.Optimal serum phenylalanine for adult patients with phenyl ketonuria. // Mol Genet Metab. – 2013. – Vol.110, №4. – P.424 - 430.
210. Owada M., Aoki K., Kitagawa T. Taste preferences and feeding behaviour in children with phenylketonuria on a semisynthetic diet. // Eur J Pediatr. - 2000. – Vol.159 - №11. – P. 846 – 850.
211. Panis B., Vermeer C., van Kroonenburgh M.J., Nieman FH, Menheere PP, Spaapen LJ, et al. Effect of calcium, vitamin K_1 and D_3 on bone in galactosemia // Bone. – 2006. – Vol. 39, №5. - P. 1123-1132.
212. Pardridge WM. Blood-brain barrier carrier-mediated transport and brain metabolism of amino acids. // Neurochem Res. – 1998. – Vol.23, №5. – P. 635–644.
213. Pascucci T, Andolina D, Mela IL, Conversi D, Latagliata C, Ventura R, et al. 5-Hydroxytryptophan rescues serotonin response to stress in prefrontal cortex of hyperphenylalaninaemic mice. // Int J Neuropsychopharmacol. – 2009. – Vol.12, №8. –P. 1067–1079.
214. Peng H, Peck D, White DA, Christ SE. Tract-based evaluation of white matter damage in individuals with early-treated phenylketonuria // J Inherit Metab Dis. – 2014. - Vol.37, №2. – P. 237-243.

215. Pietz J, Fätkenheuer B, Burgard P, Armbruster M, Esser G, Schmidt H. Psychiatric disorders in adult patients with early-treated phenylketonuria. // Pediatrics. – 1997. – Vol.99, №3. – P.345–350.

216. Pietz J, Landwehr R, Kutscha A, Schmidt H, Sonneville L, Trefz FK. Effect of high-dose tyrosine supplementation on brain function in adults with phenylketonuria. // J Pediatr. – 1995. - Vol.127, №6. – P. 936–943.

217. Pietz J., Kreis R., Rupp A., Mayatepek E, Rating D, Boesch C, et al. Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. // J Clin Invest. – 1999. – Vol.103, №8. – P.1169–1178.

218. Porta F, Pagliardini S, Pagliardini V, Ponzone A, Spada M. Newborn screening for galactosemia: a 30-year single center experience. // World J Pediatr. – 2015. – Vol.11, №2. – P.160-164.

219. Practical guide to neurogenetics / Warner T.T., Hammans S.R. (eds). – London-Chichester. – Elsevier Butterworth Heinemann. – 2005. - 224 p.

220. Przyrembel H. Recommendations for protein and amino acid intake in phenylketonuria patients. // Eur J Pediatr. – 1996. –Vol.155, Suppl 1. – P. 130-131.

221. Rebuffat A., Harding C.O., Ding Z., Thöny B. Comparison of adeno-associated virus pseudotype1, 2, and 8 vectors administered by intramuscular injection in the treatment of murine phenylketonuria. //Hum. Gene Ther. – 2010. – Vol. 21. - P. 463–477.

222. Ribas G.S., Vargas C.R., Wajner M. L-carnitine supplementation as a potential antioxidant therapy for inherited neurometabolic disorders. // Gene. – 2014. – Vol.533. - №2. – P.469-476.

223. Ris MD, Williams SE, Hunt MM, Berry HK, Leslie N. Early-treated phenylketonuria: adult neuropsychologic outcome. // J Pediatr. – 1994. – Vol.124, №3. – P. 388–392.

224. Robertson L.V., McStravick N., Ripley S., Weetch E., Donald S., Adam S. et al. Body mass index in adult patients with diet-treated phenylketonuria // J. Hum. Nutr. Diet. - 2013. – Vol.26, Suppl.1. - P.1-6.

225. Robert M, Rocha JC, van Rijn M, Ahring K, Bélanger-Quintana A, MacDonald A et al. Micronutrient status in phenylketonuria. // Mol Genet Metab. - 2013. – Suppl.110. – P. 6-23.

226. Rocha JC, Almeida MF, Carmona C, Cardoso ML, Borges N, Soares I, The use of prealbumin concentration as a biomarker of nutritional status in treated phenylketonuric patients. // Ann Nutr Metab.- 2010. – Vol.56, №3. – P. 207-218.

227. Rocha J.C., van Spronsen F.J., Almeida M.F., Ramos E., Guimarães J.T., Borges N. Early dietary treated patients with phenylketonuria can achieve normal growth and body composition. // J. Mol. Genet. Metab. – 2013. - Vol. 110 . - P.40-43.

228. Rohde C, von Teeffelen-Heithoff A, Thiele AG, Arelin M, Mütze U, Kiener C et al. PKU patients on a relaxed diet may be at risk for micronutrient deficiencies. // Eur J Clin Nutr. - 2014. - Vol.68, №1. – P.119-143.

229. Rohr F, Wessel A, Brown M, Charette K, Levy HL. Adherence to tetrahydrobiopterin therapy in patients with phenylketonuria. // Mol Genet Metab. – 2015. – Vol.114, №1. – P. 25-33.

230. Rohr F., Munier A., Sullivan D., Bailey I, Gennaccaro M, Levy H. et al. The Resource Mothers Study of Maternal Phenylketonuria: preliminary findings. // J Inherit Metab Dis. - 2004. –Vol.27, №2. – P.145–155.

231. Ruiz M, Jover S, Armas M, Duque MR, Santana C, Girós ML, et al. Galactosaemia presenting as congenital pseudoafibrinogenaemia. // J Inherit Metab Dis. – 1999. – Vol.22, №8. – P. 943-947.

232. Rutherford P.J., Davidson D.C., Matthai S.M. Dietary calcium in galactosemia//J. Hum. Nutr. Diet. – 2002. – Vol.15, №1. - P. 39-42.

233. Sanayama Y., Nagasaka H. Takayanagi M. et al. Experimental evidence that phenylalanine is strongly associated to oxidative stress in adolescents and adults with phenylketonuria. // Mol Genet Metab. – 2011. – Vol.103, №3. – P. 220-225.

234. Sanders RD, Spencer JB, Epstein MP, Pollak SV, Vardhana PA, Lustbader JW, et al. Biomarkers of ovarian function in girls and women with classic galactosemia. // Fertil Steril. – 2009. – Vol.92, №1. – P. 344-351.

235. Sanjurjo P, Aldamiz L, Georgi G, Jelinek J, Ruiz JI, Boehm G. Dietary threonine reduces plasma phenylalanine levels in individuals with phenylketonuria. // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2003. – Vol. 36, №1. – P. 23-26.

236. Schaefer F., Burgard P., Batzler U., Rupp A., Schmidt H., Gilli G., Bickel H., Bremer H.J. Growth and skeletal maturation in children with phenylketonuria. // Acta Paediatr. – 1994. – Vol.83, №5. – P. 534-541.

237. Schindeler S, Ghosh-Jerath S, Thompson S, Rocca A, Joy P, Kemp A, et al. The effects of large neutral amino acid supplements in PKU: an MRS and neuropsychological study. // Mol Genet Metab. – 2007. – Vol.91, №1 – P.48–54.

238. Schuett VE, Brown ES, Michals K. Reinstitution of diet therapy in PKU patients from twenty-two US clinics. // Am J Public Health. – 1985. – Vol.75, №1. – P. 39–42.

239. Schulpis K.H., Papassotiriou I., Tsakiris S., Vounatsou M, Chrousos GP. Increased plasma adiponectin concentrations in poorly controlled patients with phenylketonuria normalize with a strict diet: evidence for catecholamine-mediated adiponectin regulation and a complex effect of phenylketonuria diet on atherogenesis risk factors. // Metabolism. - 2005.- Vol.54, №10. – P. 1350–1355.

240. Schulz B, Bremer HJ. Nutrient intake and food consumption of adolescents and young adults with phenylketonuria. // Acta Paediatr. – 1995. – Vol.84, №7. – P.743–748.

241. Schweitzer S., Shin Y., Jakobs C., Brodehl J. Long-term outcome in 134 patients with galactosemia // Eur. J. Pediatr. – 1993. – Vol. 152, №1. - P. 36-43.

242. Shannan Cao, Peng Liu, Haiyan Zhu, Haiyan Gong, Jianfeng Yao, Yawei Sun et al. Extracellular Acidification Acts as a Key Modulator of Neutrophil Apoptosis and Functions PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0137221 September 4, 2015

243. Shield JP, Wadsworth EJ, MacDonald A, Stephenson A, Tyfield L, Holton JB, Marlow N. The relationship of genotype to cognitive outcome in galactosaemia. // Arch Dis Child. – 2000. – Vol.83, №3. – P. 248 - 250.

244. Shu JB, Meng YT, Dang LH, Fu BJ, Song L.Correlation between genotypes and biochemical phenotypes of phenylalanine hydroxylase in patients with

phenylketonuria. // Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. – 2012. - Vol.29, №6. – P. 635-641.

245. Simon E., Schwarz M., Roos J., Dragano N., Geraedts M., Siegrist J. et al. Evaluation of quality of life and description of the sociodemographic state in adolescent and young adult patients with phenylketonuria (PKU). // Health Qual Life Outcomes. – 2008.- http://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7525-6-25
246. Singh RH, Kable JA, Guerrero NV, Sullivan KM, Elsas LJ 2nd. Impact of a camp experience on phenylalanine levels, knowledge, attitudes, and health beliefs relevant to nutrition management of phenylketonuria in adolescent girls. // J Am Diet Assoc. – 2000. – Vol.100, №7. – P. 797–803.
247. Singh Rani H., Fran Rohr, Dianne Frazier, Amy Cunningham, Shideh Mofidi, Beth Ogata et al. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency // Genetics in medicine. - 2014. – Vol.16, № 2. – P.121 – 131.
248. Sitta A., Barschak A.G., Deon M., de Mari JF, Barden AT, Vanzin CS. et al. L-carnitine blood levels and oxidative stress in treated phenylketonuric patients. // Cell Mol Neurobiol. – 2009. –Vol.29, №2. – P. 211-219.
249. Smith ML, Hanley WB, Clarke JT, Klim P, Schoonheyt W, Austin V, et al. Randomised controlled trial of tyrosine supplementation on neuropsychological performance in phenylketonuria. // Arch Dis Child. – 1998. – Vol.78, №2. – P. 116–121.
250. Spronsen FJ, Hoeksma M, Reijngoud DJ. Brain dysfunction in phenylketonuria: is phenylalanine toxicity the only possible cause? // J Inherit Metab Dis. – 2009. – Vol.32, №1. – P.46–51.
251. Strisciuglio Pietro, and Concolino Daniela New Strategies for the Treatment of Phenylketonuria (PKU) // Metabolites. - 2014.- Vol.4, №4. – P.1007-1017.
252. Ten Hoedt A.E., Maurice-Stam H., Boelen C.C., Rubio-Gozalbo M.E., van Spronsen F.J., Wijburg F.A. et al. Parenting a child with phenylketonuria or

galactosemia: implications for health-related quality of life. // J. Inherit. Metab. Dis. – 2011. - Vol.34, №2. – P. 391-399.

253. Thompson S.M., Arrowsmith F.E., Allen J.R. Dietary management of galactosemia//Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health. – 2003. – Vol. 34, Suppl.3. - P. 212-216.
254. Trefz FK, Burton BK, Longo N, Casanova MM, Gruskin DJ, Dorenbaum A et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. // J Pediatr. - 2009. – Vol.154, №5. – P. 700–707.
255. Tunçbilek E, Ozgüç M. Application of medical genetics in Turkey. // Turk J Pediatr. – 2007. - Vol.49, №4. – P. 353-362.
256. Van Bakel M.M., Printzen G., Wermuth B., Wiesmann U.N. Antioxidant and thyroid hormone status in selenium-deficient phenylketonuric and hyperphenylalaninemic patients. // Am J Clin Nutr. – 2000. – Vol.72, № 4. – P.976–981.
257. Van Calcar S.C., Macleod E.L., Gleason S.T., Etzel MR, Clayton MK, Wolff JA, et al. Improved nutritional management of phenylketonuria by using a diet containing glycomacropeptide compared with amino acids. // Am J Clin Nutr. - 2009. - Vol.89, № 4. – P. 1068–1077.
258. Van Rijn M. Hoeksma M., Sauer P., Szczerbak B., Gross M., Reijngoud D.J., van Spronsen F. Protein metabolism in adult patient with phenylketonuria. // Nutrition.- 2007.- Vol.23, №6.- P. 445-453.
259. Van Spronsen F.J., Ahring K.K., Gizewska M. PKU – what is daily practice in various centres in Europe? Data from a questionnaire by the scientific advisory committee of the European Society of Phenylketonuria and Allied Disorders. // J Inherit Metab Dis. – 2009. - Vol.32, №1. – P. 58–64.
260. Van Spronsen F.J., Burgard P. The truth of treating patients with phenylketonuria after childhood: the need of a new guideline. // J Iherit Metab Dis. - 2008. –Vol.31, №6. – P. 673-679.

261. Vockley Jerry, Hans C. Andersson, , Kevin M. Antshel, Nancy E. Braverman, Barbara K. Burton, Dianne M. Frazier et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline // Genet Med. – 2014. – Vol.16, №2. – P. 188-200.

262. Verkerk P.H., Van Spronsen F.J., Smit G.P.,Sengers R.C. Impaired prenatal and postnatal growth in Dutch patients with phenylketonuria. The National PKU Steering Committee. // Arch Dis Child.– 1994. – Vol.71, №2. – P.114-8.

263. Vinuesa C.G., Tangye S.G., Moser B., Mackay CR. Follicular B helper T cells in antibody responses and autoimmunity//Nat. Rev. Immunol. – 2005. Vol.5, №1. – P. 853–865.

264. Waggoner D., Buist N., Donnel G. Long-term prognosis in galactosaemia: Results of a survey of 350 cases//J. Inherit. Metab. Dis. – 1990. –V. 13. - P. 802-18.

265. Waggoner D.D., Buist N.R.M. Long-term complications in treated galactosaemia: 175 US cases//Int. Pediatr. – 1994. – V. 8. - P. 97-9.

266. Waisbren S.E., Noel K., Fahrbach K., Cella C, Frame D, Dorenbaum A, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. // Mol Genet Metab. – 2007. – Vol.92, №1-2. - P. 63–70.

267. Walter J.H., Collins J.E., Leonard J.V. Recommendations for the management of galactosaemia//Arch. Dis. Child. – 1999. – Vol.80, №1. - P. 93-99.

268. Walter JH, Roberts RE, Besley GT, Wraith JE, Cleary MA, Holton JB, et al. Generalised uridine diphosphate galactose-4-epimerase deficiency//Arch. Dis. Child. – 1999. – Vol.80, №4. - P. 374- 380.

269. Walter W. Holland Susie Stewart, Cristina Masseria. Policy Brief Screening in Europe. - World Health Organization 2006, on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies. - 68p. www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/108961/E88698.pdf *15.11.2014*

270. Weese S.J., Gosnell K., West P., Gropper SS.. Galactose content of baby food meats: considerations for infants with galactosemia // J. Am. Diet. Assoc. – 2003. – Vol.103, №3. - P. 373-5.

271. Weglage J., Grenzebach M., Pietsch M., Feldmann R., Linnenbank R., Denecke J. et al. Behavioural and emotional problems in early-treated adolescents with phenylketonuria in comparison with diabetic patient and healthy controls. // J. Inherit. Metab. Dis. – 2000.- Vol.23, №5. - P.487-96.

272. Weigel C., Kiener C., Meier N., Schmid P, Rauh M, Rascher W et al. Carnitine status in early-treated children, adolescents and young adults with phenylketonuria on low phenylalanine diets. // Ann Nutr Metab. – 2008. - Vol.53, №2. - P.91–95.

273. Welsh MC, Pennington BF, Ozonoff S, Rouse B, McCabe ER. Neuropsychology of early-treated phenylketonuria: specific executive function deficits. // Child Dev. – 1990. – Vol.61, №6. – P. 1697–1713.

274. WHO Child Growth Standards and the Identification of Severe Acute Malnutrition in Infants and Children: A Joint Statement by the World Health Organization and the United Nations Children's Fund. - Geneva: World Health Organization. - WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. - 2009. – 11 p.

275. WHO: Protein and Amino Acid Requirements in Human Nutrition. Report of a Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation Geneva. - WHO. - 2007. – 284 p.

276. Wilson J.M. The evaluation of the worth of early disease detection. // J. R. Coll. Gen. Pract. -1968. – Suppl 16, №2. – P. 48-57.

277. Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of mass screening for disease Bol. // Oficina Sanit Panam. – 1968.- Vol.65, №4. –P. 281-393.

278. William J. Litchfield, William W. Wells Inhibitory Action of Galactose on Phagocytes from Normal and Hypergalactosemic Chicks // Infection and Immunity. – 1977. - Vol. 16, №1. - P. 198-202.

279. Woo H.C., Phornphutkul C., Laptook A.R. Early and severe indirect hyperbilirubinemia as a manifestation of galactosemia //J. Perinatol. – 2010. – Vol. 30, №4. - P. 295-302.

280. Yannicelli S., Medeiros D.M. Elevated plasma phenylalanine concentrations may adversely affect bone status of phenylketonuric mice // J Inherit Metab Dis. - 2002. – Vol.25, №6. - P. 347–361.

281. Yi SH, Singh RH. Protein substitute for children and adults with phenylketonuria. // Cochrane Database Syst Rev.– 2015. – doi: 10.1002/14651858.CD004731.pub4.
282. Ying-Zhong He, Xue-Fan Gu, Li-Hua Lu, Li-Li Liang. The oxidative molecular regulation mechanism of NOX in children with phenylketonuria // Int. J. Devl Neuroscience – 2014. – Nov.38. - P.178–183.
283. Yuan L, Fang B, Wang M, Wang T, Huang S, Yang T. et al Comparison of genotype and intellectual phenotype in untreated phenylketonuric children. // Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. – 1998. – Vol.15, №5. – P. 297-306.
284. Zello GA, Penchars PB, Ball RO: Phenylalanine flux, oxidation and conversion to tyrosine in humans studied with L-[1-13C] phenylalanine. // Am J Physiol. – 1990. - Vol. 259, №6. - Pt.1.- P.835-843.
285. Zeman J., Bayer M., Stepan J. Bone mineral density in patients with phenylketonuria. // Acta Paediatr. – 1999. – Vol.88, №12. - P.1348–1351.
286. Zerjav Tansek M , Groselj U, Angelkova N, Anton D, Baric I, Djordjevic M et al. Phenylketonuria screening and management in southeastern Europe - survey results from 11 countries. // Orphanet J Rare Dis.– 2015. –10:68DOI 10.1186/s13023-015-0283-0
287. Zlatunich C.O., Packaman S. Galactosaemia: early start with an elemental formula//J. Inherit. Metab. Dis. – 2005. – Vol. 28, №2. - P. 163-172.
288. Zschocke J., Hoffmann G.F. Vademecum metabolicum. Diagnosis and treatment of inborn errors of metabolism. – 3rd ed. – San Diego. – Schattauer Verlag. – 2011. - 184 p.