

Опыт длительного применения специализированной аминокислотной смеси без фенилаланина у детей с фенилкетонурией

И. А. Хасанов, Л. В. Горшко

Резюме. Проведено ретроспективное исследование эффективности, безопасности и переносимости длительного применения специализированной аминокислотной смеси без фенилаланина (ФА) у детей с фенилкетонурией (ФКУ). Были проанализированы данные 14 пациентов с ФКУ, из них 4 мальчика и 10 девочек. Средний возраст начала диетотерапии составил 23 дня. Средний вес детей при рождении составил $3,69 \pm 0,65$ кг. Среднее значение плазменного уровня ФА на момент рождения составило $10,05 \pm 2,7$ мг/дл, при повторном тестировании – $20,29 \pm 4,48$ мг/дл. Уже к концу первого месяца жизни на фоне диетотерапии средняя плазменная концентрация ФА у детей составила $2,58 \pm 2,01$ мг/дл. В дальнейшем (преимущественно на 6-м и 11-м месяцах жизни) отмечались некоторые колебания ФА у отдельных пациентов, что во всех случаях было связано с объективными причинами (период прорезывания зубов, введение прикорма и др.). К первому году жизни средний уровень ФА в крови пациентов составил $3,94 \pm 3,03$ мг/дл. По завершении периода наблюдения целевой уровень ФА в крови, не превышающий 6,0 мг/дл, имели 85,7% пациентов ($n = 12$). В ходе индивидуального роста и развития у всех детей наблюдали планомерное увеличение массы тела. К первому году жизни большинство пациентов (92,86%) продемонстрировали удовлетворительные показатели индивидуального развития с отсутствием дефицита массы тела, который наблюдался лишь у одного ребенка. В свою очередь применение диетотерапии характеризовалось хорошей ее переносимостью. Ни у одного из исследуемых пациентов не было зарегистрировано каких-либо диспептических проявлений, атопии или иных нежелательных явлений, связанных с применением смеси. По результатам исследования был сделан вывод о хорошей эффективности, безопасности и переносимости длительного применения используемой специализированной аминокислотной смеси без ФА у детей раннего возраста с ФКУ.

Наследственные болезни обмена веществ (НБО) представляют собой большую группу генетических заболеваний человека (более 500 нозологических единиц), большинство из которых наследуется аутосомно-рецессивно. Средняя частота встречаемости НБО у новорожденных составляет 1:1000. Около 40% этих заболеваний характеризуются ранним началом, прогрессивным течением и летальным исходом в возрасте до 3 лет. Лечение НБО и профилактика их тяжелых последствий являются одной из важнейших проблем современной клинической генетики и педиатрии. Раннее выявление и своевременное оказание медицинской помощи пациентам с НБО – это возможность предотвращения развития тяжелой патологии в более старшем возрасте.

Благодаря успехам современной генетики механизмы развития большинства НБО достаточно хорошо известны, что позволяет использовать в лечении таких пациентов патогенетически обоснованную терапию. В настоящее время ведущим, а порой и единственным методом лечения НБО является специализированная диета. Главная цель диетотерапии – обеспечение адекватного развития ребенка наряду с ограничением поступления с пищей аминокислот, обмен которых нарушен.

На сегодняшний день наибольший мировой опыт диетотерапии достигнут в области лечения пациентов с фенилкетонурией (ФКУ). ФКУ является одним из самых «благодарных» в лечении метаболических заболеваний, так как неонатальный скрининг новорожденных, успешно осуществляющийся в разных странах мира, дает возможность своевременно начинать терапию пациентов.

Специализированный продукт диетического питания PKU Анамикс Инфант+, применяющийся для лечения пациентов первых 3 лет жизни, успешно зарекомендовал себя в качестве эффективного и безопасного средства для диетотерапии ФКУ в разных странах мира, в т. ч. и в России.

Методы исследования

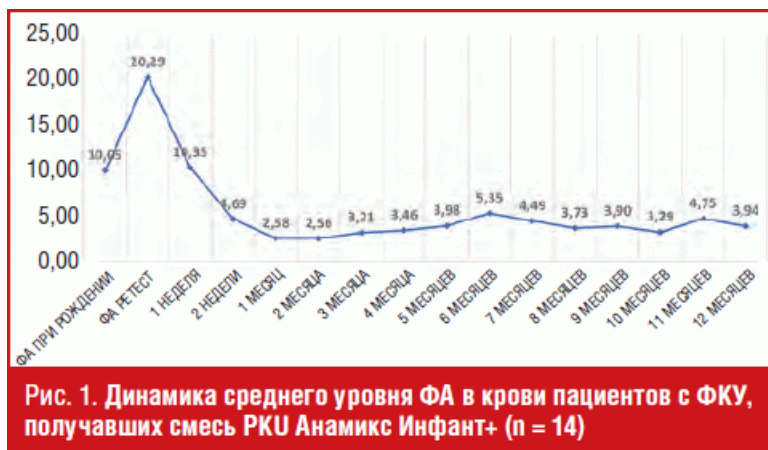
В настоящем ретроспективном когортном исследовании эффективности, безопасности и переносимости продукта PKU Анамикс Инфант+ были проанализированы данные 14 пациентов с классической ФКУ, получавших смесь в течение первых 12 месяцев жизни. На фоне диетотерапии оценивались динамика массы тела и плазменного уровня фенил-аланина (ФА), регистрировались все нежелательные явления, связанные с применением продукта.

Статистический анализ данных проводился посредством программного обеспечения Microsoft Excel 2019 с оценкой параметрических показателей (параметры описательной статистики, средняя, медиана, доверительный интервал, стандартное отклонение).

Результаты

В ходе исследования были проанализированы данные 14 пациентов с ФКУ, из них 4 мальчика и 10 девочек. Возраст инициации диетотерапии смесью РКУ Анамикс Инфант+ колебался от 11 до 30 суток. Средний возраст начала диетотерапии составил 23 дня. Средний вес детей при рождении составил $3,69 \pm 0,65$ кг (от 3,0 до 5,2 кг). Среднее значение плазменного уровня ФА на момент рождения составило $10,05 \pm 2,7$ мг/дл (от 6,1 до 15,4 мг/дл), при повторном тестировании – $20,29 \pm 4,48$ мг/дл (от 11,9 до 26,0 мг/дл).

Уже к концу первого месяца жизни на фоне диетотерапии средняя плазменная концентрация ФА у детей составила $2,58 \pm 2,01$ мг/дл, а медиана – 2,3 мг/дл. Динамика среднего уровня ФА в крови детей в течение 12 месяцев показана на рис. 1.



У всех пациентов довольно быстро удалось достигнуть стойкого снижения ФА в крови. К 1-му месяцу жизни средний уровень ФА в крови детей снизился на $16,35 \pm 4,45$ мг/дл. В дальнейшем (преимущественно на 6-м и 11-м месяцах жизни) отмечались некоторые колебания ФА у отдельных пациентов, что во всех случаях было связано с объективными причинами – период прорезывания зубов, введение прикорма, простудные заболевания и др.

К 1-му году жизни средний уровень ФА в крови пациентов составил $3,94 \pm 3,03$ мг/дл (медиана 2,5 мг/дл). Целевой уровень ФА в крови, не превышающий 6,0 мг/дл, имели 85,7% пациентов (n = 12). Лонгитудинальный анализ продемонстрировал, что на фоне диетотерапии уровень ФА в крови детей в среднем колебался в пределах допустимых значений, рекомендованных для пациентов с ФКУ (2,0-6,0 мг/дл) (рис. 2).



В ходе индивидуального роста и развития у всех детей наблюдали планомерное увеличение массы тела (в среднем на 670 г в месяц) (рис. 3). К 1-му году жизни большинство пациентов (92,86%) продемонстрировали удовлетворительные показатели индивидуального развития без дефицита массы тела, который наблюдался лишь у одного ребенка.

Применение смеси РКУ Анамикс Инфант+ характеризовалось хорошей ее переносимостью. Ни в одной семье не возникало трудностей с введением продукта. Также ни у одного из исследуемых пациентов не было зарегистрировано каких-либо диспептических проявлений, атопии или иных нежелательных явлений, связанных с применением смеси.



Обсуждение

ФКУ представляет собой редкое нарушение обмена ФА, частота которого значительно варьирует согласно официальным данным. Так, в Турции распространенность ФКУ составляет 1:4372, в Ирландии – 1:4500, в странах бывшей Югославии – 1:7300, тогда как в Италии – 1:12 280 и в Греции – 1:18 640, в Японии – 1:80 500. В Скандинавском регионе отмечена низкая встречаемость ФКУ: в Финляндии – 1:71 000; в Швеции – 1:43 230 [1]. В 2015 г. частота встречаемости ФКУ в России составила 1:7914 [2]. На территории Ставропольского края частота встречаемости ФКУ составляет 1 на 7000 новорожденных. Ежегодно в крае рождается 4-5 детей с ФКУ. На сегодняшний день на учете в Ставропольской медико-генетической консультации состоит 106 пациентов с этим заболеванием в возрасте от рождения до 33 лет.

Патогенетическая терапия в виде элиминационной диеты с ограничением ФА является жизненно необходимой для пациентов с ФКУ с целью достижения контроля метаболических процессов и нормального психомоторного развития [3, 4]. Внедрение программ скрининга новорожденных наряду со своевременным назначением диетотерапии привело к тому, что в настоящее время все большее количество пациентов с ФКУ имеют нормальный когнитивный статус

и ведут социально полноценный образ жизни [5, 6]. При этом контролируемые исследования демонстрируют значительное снижение эффективности обучения и интеллекта у детей, а также неврологическую дисфункцию у взрослых пациентов, не соблюдающих диету с ограничением ФА [7].

В настоящее время на российском рынке представлена лечебная смесь РКУ Анамикс Инфант+, которая зарекомендовала себя в качестве эффективного и безопасного продукта для диетотерапии детей раннего возраста с ФКУ. Согласно полученным в настоящем исследовании результатам, применение лечебной смеси РКУ Анамикс Инфант+ позволило в кратчайшие сроки снизить повышенный уровень ФА в крови пациентов, значительно не отклоняясь при этом от рекомендуемых показателей (2,0-6,0 мг/дл). Ежемесячный мониторинг показал, что применение смеси РКУ Анамикс Инфант+ позволило добиться стойкого контроля уровня ФА в крови пациентов на фоне диетотерапии. Темпы развития детей (в т. ч. их масса тела) при применении данной смеси соответствовали нормальным. Более 90% детей не имели дефицита массы тела к 1-му году жизни.

Продукт продемонстрировал также безопасность использования при хорошей переносимости. Каких-либо нежелательных явлений, связанных с применением смеси, зарегистрировано не было. Следует отметить, что вследствие оптимальных органолептических характеристик применение смеси РКУ Анамикс Инфант+ позволило сохранить грудное вскармливание в возрасте до 1-го года у большинства детей (57%).

Несмотря на то, что элиминационная диета является фактором риска развития дефицита микро- и макроэлементов [8, 9], продукт РКУ Анамикс Инфант+ полностью сбалансирован по содержанию в составе витаминов, минералов, элементов и других питательных веществ, что является залогом здорового роста и развития организма на ранних этапах жизни.

Одним из важных факторов, определяющих хорошую переносимость продукта, является присутствие в его составе уникального пребиотического комплекса GOS/FOS (смесь длинноцепочечных галактоолигосахаридов и короткоцепочечных фруктоолигосахаридов в соотношении 9:1), который способствует формированию здоровой микробиоты кишечника и нормализации пищеварения. Являясь наиболее изученными пребиотиками в мире на сегодняшний день, комплекс GOS/FOS имеет богатую доказательную базу в отношении эффективности и безопасности применения у детей, находящихся на искусственном вскармливании. В многочисленных исследованиях был продемонстрирован тот факт, что у детей, получающих пребиотики GOS/FOS, повышается содержание бифидо- и лактобактерий в составе кишечной микробиоты, а консистенция стула приближается к

таковой у детей, находящихся на грудном вскармливании. Повышение количества бифидобактерий изменяет ферментативные процессы в кишечнике и снижает pH стула, что в свою очередь способствует формированию антибактериальной среды и подавлению патогенных микроорганизмов [10-13].

Вышеуказанные положительные эффекты комплекса пребиотиков GOS/FOS были продемонстрированы также в отношении пациентов с ФКУ. В исследовании А. MacDonald и соавт. (2011) было показано, что назначение детям с ФКУ специализированной смеси без ФА с пребиотиками (PKU Anamix Infant) приводило к снижению pH стула и нормализации кишечной микробиоты при хорошем контроле уровней ФА и тирозина в плазме [14].

Заключение

По результатам настоящего исследования специализированный продукт диетического питания PKU Анамикс Инфант+ продемонстрировал хорошую эффективность, безопасность и переносимость при длительном применении у детей раннего возраста с ФКУ.

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Матулевич С. А., Голихина Т. А. Неонатальный скрининг на наследственные болезни. В кн.: Наследственные болезни: национальное руководство / Под ред. Бочкова Н. П., Гинтера Е. К. Глава 32. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 861-866. [Matulevich S. A., Golikhina T. A. Neonatal'nyy skрининг na nasledstvennyye bolezni. V kn.: Nasledstvennyye bolezni: natsional'noye rukovodstvo [Neonatal screening for hereditary diseases.] Pod red. Bochkova N. P., Gintera Ye. K. Glava 32. M.: GEOTAR-Media, 2012. Pp. 861-866.]
2. Неонатология: национальное руководство / Под ред. Н. Н. Володина. М.: ГЭОТАР Медиа, 2007. 848 с. [Neonatologiya: natsional'noye rukovodstvo [Neonatology: National Guide] Pod red. N. N. Volodina. M.: GEOTAR Media, 2007. 848 P]
3. Bickel H., Gerrard J., Hickmans E. M. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria // Lancet. 1953; 265: 812-813.
4. Bickel H., Gerrard J., Hickmans E. M. The influence of phenylalanine intake on the chemistry and behaviour of a phenyl-ketonuric child // Acta Paediatr. 1954; 43: 64-77.
5. NIH: Phenylketonuria (PKU): screening and management // NIH Consensus Statement. 2000; 17: 1-33.
6. Recommendations on the dietary management of phenylketonuria. Report of Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria // Arch Dis Child. 1993; 68: 426-427.
7. Acosta P. B., Matalon K. M. Nutrition management of patients with inherited disorders of aromatic amino acid metabolism; in Acosta PB (ed): Nutrition Management of Patients with Inherited Metabolic Disorders. Boston, Jones and Bartlett Publishers, 2010. Pp. 119-174.
8. Weigel C., Kiener C., Meier N., et al: Carnitine status in early-treated children, adolescents and young adults with phenylketonuria on low phenylalanine diets // Ann Nutr Metab. 2008; 53: 91-95.
9. Barretto J. R., Silva L. R., Leite M. E., et al: Poor zinc and selenium status in phenylketonuric children and adolescents in Brazil // Nutr Res. 2008; 28: 208-211.
10. Knol J., Scholtens P., Kafka C., Steenbakkers J., Gro S., Helm K., et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants // Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2005; 40 (1): 36-42. Epub 2004/12/31.
11. Moro G., Minoli I., Mosca M., Fanaro S., Jelinek J., Stahl B., et al. Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants // Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2002; 34 (3): 291-295. Epub 2002/04/20.
12. Closa-Monasterolo R., Gispert-Llaurado M., Luque V., Ferre N., Rubio-Torrents C., Zaragoza-Jordana M., et al. Safety and efficacy of inulin and oligofructose supplementation in infant formula: results from a randomized clinical trial // Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland). 2013; 32 (6): 918-927. Epub 2013/03/19.
13. Bruzzese E., Volpicelli M., Squeglia V., Bruzzese D., Salvini F., Biscaglia M., et al. A formula containing galacto- and fructo-oligosaccharides prevents intestinal and extra-intestinal infections: an observational study // Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland). 2009; 28 (2): 156-161. Epub 2009/02/24.
14. MacDonald A., Cochrane B., Wopereis H., Loveridge N. Specific prebiotics in a formula for infants with Phenylketonuria // Molecular genetics and metabolism. 2011; 104 (Suppl): S55-59.

Л. В. Горошко*,¹

И. А. Хасанов**, кандидат медицинских наук

* АНМО Ставропольский КККДЦ, Ставрополь, Россия

** ООО «Нутриция», Московская область, Россия

¹ Контактная информация: goroshko_stv@mail.ru

Опыт длительного применения специализированной аминокислотной смеси без фенилаланина у детей с фенилкетонурией/ Л. В. Горошко, И. А. Хасанов

Для цитирования: Горошко Л. В., Хасанов И. А. Опыт длительного применения специализированной аминокислотной смеси без фенилаланина у детей с фенилкетонурией // Лечащий Врач. 2021; 1 (24): 28-30. DOI: 10.26295/OS.2021.82.88.006

Теги: дети, наследственные болезни обмена веществ, дефицит массы тела

© «Открытые системы», 1992-2021. Все права защищены.