

# Применение специализированных продуктов лечебного питания у детей с органическими ацидуриями (ацидемиями)

Н. А. Семенова<sup>\*</sup>, <sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

Е. А. Шестопалова<sup>\*</sup>

Л. В. Лязина<sup>\*\*</sup>, кандидат медицинских наук

С. И. Куцев<sup>\*</sup>, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

<sup>\*</sup> ФГБНУ МГНЦ им. акад. Н. П. Бочкова, Москва, Россия

<sup>\*\*</sup> СПб ГКУЗ МГЦ, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Целью данного исследования было изучить эффективность и переносимость специализированных продуктов детского диетического лечебного питания у детей с наследственными нарушениями обмена аминокислот с рождения до трех лет. Проведено открытое, многоцентровое, проспективное, неконтролируемое исследование. В исследование включены 8 пациентов с установленным диагнозом в возрасте от рождения до 2 лет 11 месяцев. Пациенты были распределены на группы в зависимости от диагноза и вида исследуемого продукта (ИП). Оценка эффективности проводилась в соответствии с принципами надлежащей клинической практики, на основании полученных клинических и лабораторных данных. На протяжении всего исследования все пациенты успешно принимали ИП. Диспепсических явлений, аллергических реакций, ухудшения соматического и неврологического статуса не зарегистрировано ни в одном случае. На фоне лечения зафиксированы оптимальные уровни нейротоксичных метаболитов в крови и моче. Показана высокая клиническая эффективность ИП у детей с наследственными нарушениями обмена аминокислот с рождения до трех лет.

**Ключевые слова:** метилмалоновая, пропионовая ацидурия, глутаровая ацидурия 1-го типа, лейциноз, болезнь мочи с запахом кленового сиропа.

**Для цитирования:** Семенова Н. А., Шестопалова Е. А., Лязина Л. В., Куцев С. И. Применение специализированных продуктов лечебного питания у детей с органическими ацидуриями (ацидемиями) // Лечащий Врач. 2021; 3 (24): 35-40. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.007

## The use of specialized products of children's dietary medical nutrition for children with organic aciduria (acidemia)

N. A. Semenova<sup>\*</sup>, <sup>1</sup>, E. A. Shestopalova<sup>\*</sup>, L. V. Lyazina<sup>\*\*</sup>, S. I. Kutsev<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup> Federal State Budgetary Institution Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

<sup>\*\*</sup> St. Petersburg State Public Health Institution «Diagnostic Center (medico-genetic)», St. Petersburg, Russia

**Abstract.** To assess the efficacy, safety and tolerability of the products specialized children's dietary nutritional therapy in children with Inherited disorders of amino acid metabolism from birth to three years. 8 children from birth to 2y 11m with verified diagnoses were enrolled in this open-label multicenter prospective non-controlled study. Patients were separated to the groups depending on diagnose and nutritional treatment products. Clinical efficacy of the products was assessed according to the Good Clinical Practice guidelines based on clinical and laboratory tests. All patients taken nutritional treatment products throughout the study. No dyspepsia, allergic reactions, impairment of somatic and neurological status were reported. After the treatment, levels of neurotoxic metabolites in the blood and urine were optimal. Nutritional therapy is highly effective in children with Inherited disorders of amino acid metabolism from birth to three years.

**Keywords:** methylmalonic, propionic aciduria, glutaric aciduria type 1, leucinos, maple syrup urine disease.

**For citation:** Semenova N. A., Shestopalova E. A., Lyazina L. V., Kutsev S. I. The use of specialized products of children's dietary medical nutrition for children with organic aciduria (acidemia) // Lechaschy Vrach. 2021; 3 (24): 35-40. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.007

<sup>1</sup> Контактная информация: Semenova@med-gen.ru

**О**рганические ацидемии (органические ацидурии; ОА) относятся к группе заболеваний, которые характеризуются повышенной экскрецией органических кислот с мочой. Большинство из них возникает в результате нарушения катаболизма различных аминокислот. Патогенез каждого из них чаще всего связан с дефицитом фермента, обусловленным мутациями в кодирующем гене, что приводит к накоплению метаболитов, предшествующих ферментативному блоку, оказывающих токсичное действие на клетки разных органов и систем.

Самая распространенная группа среди этих заболеваний — нарушения катаболизма аминокислот с разветвленной цепью (лейцина, изолейцина, валина) и лизина [1]. Эта группа включает лейциноз (болезнь «кленового сиропа»; MSUD), пропионовую, метилмалоновую ацидурии, глутаровую ацидурию 1-го типа (ГА1) и некоторые другие.

Пациенты с ОА обычно рождаются с хорошими антропометрическими показателями и оценкой по шкале Апгар и могут ничем не отличаться от здоровых новорожденных. Дебют заболевания в основном приходится на первый год (чаще месяцы) жизни, гораздо реже встречаются формы с более поздней манифестацией. Клинические проявления классических ранних форм ОА характеризуются острым началом с развитием симптомов метаболической декомпенсации: трудности вскармливания, рвота, нарушения сознания до степени угнетения и комы, эпилепсия, изменения мышечного тонуса [1, 2].

Диагностика ОА основана на анализе родословной, оценке данных анамнеза, клинических проявлениях, определении уровня аминокислот в крови и органических кислот в моче. Основными методами лабораторной диагностики этих заболеваний являются биохимические методы: tandemная масс-спектрометрия (МС/МС) и газовая хроматография мочи (ГХМ) [1].

Для подтверждения диагноза и проведения медико-генетического консультирования с целью прогноза потомства проводится молекулярно-генетическое исследование.

**Метилмалоновая ацидемия** (ацидурия; ММА; МКБ-10: E71.1) — аутосомно-рецессивное, генетически гетерогенное наследственное заболевание, обусловленное нарушением катаболизма аминокислот (изолейцин, валин, треонин, метионин), жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и холестерина. Заболевание встречается в различных популяциях. Частота среди новорожденных в странах Европы 1:48 000 — 1:61 000 [3]. Патогенез заболевания связан с накоплением производных метилмалоновой и пропионовой кислот вследствие блокирования обмена на уровне перехода метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. Предшественниками пропионатов в организме служат аминокислоты изолейцин, валин, треонин и метионин (50% общего количества пропионатов), жирные кислоты с нечетным числом атомов углерода и холестерин (25%); остальная часть пропионатов образуется в кишечнике в результате деятельности эндогенной флоры. Накопление органических кислот (пропионовой, метилмалоновой, метиллимонной и др.) ведет к тяжелому метаболическому кетоацидозу, вторичной гипераммониемии, гиперглициемии, гипогликемии.

Биохимическая диагностика ММА основана на определении уровня аминокислот изолейцина, валина, метионина и треонина в крови, а также содержания в крови пропионилкарнитина (C3) и свободного карнитина (C0), почечной экскреции органических кислот — метилмалоновой, 3-гидроксипропионовой, 3-гидрокси-п-валериановой, метиллимонной, пропионилглицина.

**Пропионовая ацидемия** (ацидурия; ПА; МКБ-10: E71.1) — аутосомно-рецессивное, генетически гетерогенное, наследственное заболевание из группы ОА, обусловленное нарушением катаболизма аминокислот (изолейцин, валин, треонин, метионин), жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и холестерина. Заболевание встречается в различных популяциях. Частота среди новорожденных в странах Европы и США — 1:350 000 [4]. Патогенез заболевания сходен с патогенезом метилмалоновой ацидемии и связан с накоплением производных пропионовой кислоты вследствие блокирования обмена на уровне перехода пропионил-КоА в метилмалонил-КоА.

Биохимическая диагностика ПА основана на определении уровня аминокислот изолейцина, валина, метионина, треонина, глицина в крови, содержания в крови пропионилкарнитина (C3) и свободного карнитина (C0), почечной экскреции органических кислот — 3-гидроксипропионовой, метиллимонной, пропионил- и тиглилглицина.

**Лейциноз** (болезнь «кленового сиропа»; МКБ-10: E71.0) — наследственное, генетически гетерогенное, аутосомно-рецессивное заболевание из группы ОА, обусловленное дефицитом дегидрогеназы кетокислот с разветвленной цепью и нарушением катаболизма аминокислот лейцина, изолейцина, валина. Относится к классу крайне редких (орфанных) заболеваний. Лейциноз встречается в различных популяциях с частотой 1:185 000 [5]. Патогенез заболевания связан с нарушением обмена и накоплением разветвленно-цепочечных аминокислот, накоплением в биологических жидкостях их дериватов — 2-кетогизокапроновой, 2-кетог-3-метилвалериановой, 2-кетогизовалериановой кислот. Основной нейротоксический эффект обусловлен высоким уровнем лейцина и его метаболитов. Большую роль в патогенезе играют кетоацидоз, гипонатриемия, отек и атрофия ткани мозга, вторичная гипераммониемия, недостаточность глюконеогенеза и гипогликемия, а также дисфункция митохондриальной дыхательной цепи и окислительного фосфорилирования.

Биохимическая диагностика лейциноза основана на определении уровня аминокислот лейцина, изолейцина, валина в крови с подсчетом соотношения лейцин/аланин, определении почечной экскреции органических кислот — 2-кетогизокапроновой, 2-кетог-3-метилвалериановой, 2-кетогизовалериановой.

**ГА1** (МКБ-10: E72.3) — клинически гетерогенное, аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, обусловленное мутациями в гене GCDH, кодирующем фермент глутарил-КоА дегидрогеназу. Этот фермент участвует в катаболизме аминокислот лизина, гидролизина, триптофана. Дефицит его приводит к накоплению в биологических жидкостях и тканях глутаровой и 3-ОН-глутаровой (3-гидрокси-глутаровой) кислот, оказывающих нейротоксическое действие преимущественно на подкорковые структуры головного мозга. ГА1 относится к числу редких наследственных болезней обмена веществ. Частота заболевания в странах Западной Европы составляет в среднем 1:50 000 новорожденных [6]. Механизмы развития ГА1 до конца не изучены. Преимущественное поражение стриарной системы связывают с избирательной токсичностью глутаровой кислоты и/или ее производных. Также глутаровая кислота и ее метаболиты ингибируют декарбоксилазу глутаминовой кислоты (фермент, участвующий в катаболизме ГАМК), что вызывает снижение концентрации этого тормозного нейромедиатора.

Биохимическая диагностика ГА1 основана на определении концентрации глутарилкарнитина (C5DC) в пятнах высушенной крови, а также 3-ОН-глутаровой кислоты в моче.

**Основными принципами терапии ОА являются:**

1. Строгое ограничение белка пищевых продуктов с целью сведения к необходимому минимуму поступления в организм аминокислот, метаболизм которых нарушен.

2. Обязательная компенсация дефицита белка за счет специализированных смесей на основе аминокислот, соответствующих возрастным потребностям ребенка в основных пищевых веществах и энергии, но не содержащих патогенетически значимых аминокислот.

3. С целью поддержания процессов анаболизма и предотвращения развития процессов катаболизма показано обеспечение достаточной энергетической ценности рациона в основном за счет углеводов.

4. Диетотерапия назначается индивидуально специалистом, имеющим опыт лечения пациентов с ОА.

5. Своевременное начало лечения позволяет в значительной степени улучшить прогноз заболевания, а в некоторых случаях спасти жизнь ребенку.

Компания Nutricia — один из мировых лидеров по производству продуктов специализированного диетического питания высочайшего качества — уделяет огромное внимание совершенствованию формул своей продукции, основываясь на данных современных научных достижений. С целью осуществления диетотерапии у детей с ОА компания разработала продукты специализированного лечебного питания:

- **ММА/РА Анамикс Инфант** — специализированный продукт диетического лечебного питания для страдающих метилмалоновой или пропионовой ацидезией детей первого года жизни (от 0 до 12 месяцев) — в качестве основного питания и для детей до 3 лет — в качестве дополнительного питания. Продукт содержит сбалансированную смесь заменимых и незаменимых аминокислот (за исключением метионина, треонина, валина), а также жиры, витамины, минералы.

- **MSUD Анамикс Инфант** — специализированный продукт детского диетического (лечебного) питания для детей первого года жизни (от 0 до 12 месяцев) в качестве основного питания и в качестве дополнительного питания для детей до 3 лет, страдающих лейцинозом (болезнь «кленового сиропа»). Представляет собой сбалансированную смесь заменимых и незаменимых аминокислот (за исключением изолейцина, лейцина, валина), жиров, витаминов и минералов.

- **GA1 Анамикс Инфант** — специализированный продукт диетического лечебного питания для детей первого года жизни (от 0 до 12 месяцев) в качестве основного питания и в качестве дополнительного питания для детей до 3 лет, страдающих ГА1. Представляет собой продукт, содержащий сбалансированную смесь заменимых и незаменимых аминокислот за исключением лизина.

Состав всех продуктов обогащен длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами и пищевыми волокнами с пребиотическим эффектом, а также максимально приближен к составу грудного молока.

Целью данного исследования было изучить эффективность и переносимость специализированных продуктов детского диетического лечебного питания ММА/РА Анамикс Инфант, MSUD Анамикс Инфант и GA1 Анамикс Инфант при метилмалоновой, пропионовой ацидуриях, лейцинозе и ГА1 у детей от рождения до трех лет.

**Пациенты и методы исследования**

В амбулаторных условиях проведено открытое, многоцентровое, проспективное, неконтролируемое исследование. Работа

выполнена на базе ФГБНУ МГНЦ им. акад. Н. П. Бочкова (Москва) и СПб ГКУЗ МГЦ (Санкт-Петербург).

В исследование включены 8 пациентов с подтвержденным диагнозом ОА (ММА, ПА, лейциноз и ГА1) от рождения до 2 лет и 11 месяцев включительно. Диагноз всем детям был установлен на основании клинико-лабораторных данных, подтвержден молекулярно-диагностическим методом. Количество пациентов определялось крайне низкой частотой заболеваний и возрастными ограничениями.

Пациенты или их родители (или иные законные представители пациента) предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Все дети были разделены на 3 группы: в первую вошли пациенты с ММА и ПА, получающие ИП ММА/РА Анамикс Инфант; во вторую — дети с лейцинозом, получающие ИП MSUD Анамикс Инфант; в третью — с ГА1, получающие ИП GA1 Анамикс Инфант.

Оценка клинической эффективности и переносимости ИП у детей с ОА проводилась в соответствии с принципами надлежащей клинической практики, действующими в странах Евросоюза, на основании полученных данных осмотра и результатов обследования.

**Характеристика исследуемых групп**

В первую группу включены 5 детей: 4 с установленной малоновой ацидурией (1 девочка и 3 мальчика) и один мальчик с пропионовой ацидурией. Средний возраст детей на момент включения в исследование составил  $11,6 \pm 9,9$  месяца (минимальный — 4 месяца, максимальный — 28 месяцев). Все дети родились доношенными на сроке  $40 \pm 1$  неделя. Показатели физического развития при рождении соответствовали гестационному возрасту. Средняя масса тела мальчиков при рождении составила  $3020 \pm 393$  г, девочка весила при рождении 3000 г; длина мальчиков —  $50 \pm 1,4$  см, девочки — 50 см.

Четырем из пятых детей диагноз установлен более 3 месяцев назад, они уже получали специализированные продукты питания. Один ребенок был включен в исследование сразу после установления диагноза. В качестве дополнительной терапии дети получали левокарнитин, девочке был назначен окскарбазепин с противоэпилептической целью. Все дети имели задержку моторного и психоречевого развития. У троих на МРТ головного мозга выявлены атрофические

Таблица 1  
Основные и дополнительные биохимические критерии оценки эффективности ИП

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Основные	<p><b>Кровь:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• пропионил-карнитин (C3)</li> </ul> <p><b>Моча:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• метилмалоновая кислота</li> <li>• гидрокси-пропионовая кислота</li> </ul>	<p><b>Кровь:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• лейцин</li> <li>• валин</li> </ul> <p><b>Моча:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-кетоизокaproновая кислота</li> <li>• 2-кето-3-метил-валериановая кислота</li> </ul>	<p><b>Кровь:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• глутарил-карнитин (C5DC)</li> </ul> <p><b>Моча:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3-ОН-глутаровая кислота</li> <li>• глутаровая кислота</li> </ul>
Дополнительные	<p><b>Кровь:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pH</li> <li>• глюкоза</li> <li>• свободный карнитин (C0)</li> <li>• глицин</li> <li>• валин</li> </ul>	<p><b>Кровь:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pH</li> <li>• глюкоза</li> <li>• свободный карнитин (C0)</li> </ul>	<p><b>Кровь:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pH</li> <li>• глюкоза</li> <li>• свободный карнитин (C0)</li> </ul>

изменения. При ЭЭГ у двоих из них зарегистрирована эпилептиформная активность. У одного ребенка диагностирована кардиомиопатия по данным ультразвукового исследования.

Во вторую группу включен 1 ребенок — мальчик 2 лет 7 месяцев с установленным диагнозом «лейциноз». Ребенок родился доношенным с массой 3300, длиной 52 см, оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов. Диагноз установлен сразу после рождения в связи с отягощенной родословной по данному заболеванию (первому ребенку был установлен диагноз «лейциноз», обусловленный биаллельными мутациями в гене *BCKDHA*, ребенок умер в возрасте 1 месяца жизни). Диетотерапия с применением СПЛП была назначена сразу после установления диагноза. Дополнительно ребенок получал левокарнитин. Моторное развитие по возрасту, психоречевое — с темповой задержкой: ребенок говорит отдельные слова, фразовой речи нет, навыки опрятности сформированы не полностью.

В третью группу включен мальчик в возрасте 1 год 11 месяцев и девочка в возрасте 2 лет 4 месяцев с установленным диагнозом ГА1. Масса мальчика при рождении составляла 3870 г, девочки — 3030 г, длина — 55 и 50 см соответственно. Оба ребенка родились доношенными в удовлетворительном состоянии, перинатальный период протекал благополучно. Первые симптомы заболевания появились на первом году жизни в виде рвоты, трудностей вскармливания, у девочки — в виде развития судорожного синдрома после травмы. Диагноз установлен на основании результатов биохимических исследований — значимое повышение уровня C5DC до 4,84 мкМ/л (норма — 0–0,45 мкМ/л) и повышенная экскреция глутаровой кислоты с мочой (более 13 000 ммоль/моль креатинина у обоих при норме — 0–2 ммоль/моль креатинина). Подтвержден молекулярно-генетическим исследованием. Оба ребенка имели задержку моторного и психоречевого развития. У девочки при МРТ-исследовании отмечались изменения белого вещества и ствола головного мозга. На ЭЭГ патологической активности у нее не зарегистрировано.

Оценку эффективности ИП проводили путем определения уровней аминокислот крови и мочи, а также специфических ацилкарнитинов в крови. Оценка переносимости основывалась на частоте и тяжести развившихся в ходе исследования нежелательных явлений, в том числе аллергических реакций, а также изменений показателей жизненно важных функций в сравнении с исходным уровнем. Проводился анализ удовлетворенности врачом и родителем пациента проводимой терапией с помощью анкетирования, а также числа пациентов, досрочно прекративших исследование.

Длительность исследования составила  $30 \pm 2$  дня. Предусматривалось два визита к врачу-исследователю (дополнительные визиты назначались по показаниям), во время которых проводился сбор информации (жалобы, анамнез, данные физикального осмотра с оценкой физического развития, анализ медицинской документации), а также проведение анализа уровня аминокислот и ацилкарнитинов в крови и моче.

Анамнестический метод включал сбор и анализ жалоб, сведений об анамнезе жизни (*anamnesis vitae*) и заболевания (*anamnesis morbi*) и проводился путем непосредственного опроса родителей, анализа медицинской документации: истории болезни, амбулаторных карт и пр. Оценка соматического статуса включала в себя осмотр (с анализом общего состояния и самочувствия пациента) состояния слизистого и кожного покровов, проводилась оценка функции отдельных органов и систем: сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыводящей, желудочно-кишечного тракта и др. Оценивалось наличие/отсутствие диспепсических явлений, аллергических реакций, отказов от потребления ИП.

Таблица 2  
Динамика основных показателей у детей первой группы (ММА/ПА)

Показатель	Норма	Визит 1	Визит 2
Рост	$\pm 2SD$	$-1,82 \pm 1,17$	$-1,33 \pm 1,03$
Вес	$\pm 2SD$	$-1,72 \pm 1,21$	$-1,56 \pm 0,9$
C3 (кровь)	0,13–7,4 мкМ/л	$10,13 \pm 13,4$	$8,67 \pm 13,97$
Метилмалоновая кислота (моча)	0–2 ммоль/моль креатинина	$1482 \pm 450$	$201 \pm 342$
Гидроксипропионовая кислота (моча)	3–10 ммоль/моль креатинина	42	31

Таблица 3  
Динамика основных показателей у ребенка из второй группы (лейциноз)

Показатель	Норма	Визит 1	Визит 2
Рост	$\pm 2SD$	0,8	1,02
Вес	$\pm 2SD$	-1,14	-0,85
Лейцин (кровь)	30–370 мкМ/л мкМ/л	1284	904,16
2-кето-3-метил-валериановая кислота (моча)	0–2 ммоль/моль креатинина	0,004	0,001
2-кетоизоквалериановая кислота мочи	0–2 ммоль/моль креатинина	21,15	2,1

Таблица 4  
Динамика основных показателей у детей из третьей группы (ГА1)

Показатель	Норма	Визит 1	Визит 2
Рост	$\pm 2SD$	Д: -1,58 М: -1,95	Д: -1,77 М: -1,91
Вес	$\pm 2SD$	Д: -0,84 М: 1,01	Д: -0,81 М: 1,01
Глутарилкарнитин (C5DC)	0–0,45 мкМ/л	Д: 0,5 М: 2,4	Д: 0,35 М: 1,9
3-ОН-глутаровая кислота	0–2 ммоль/моль креатинина	Д: 5340 М: 3337	Д: 4120 М: 39,92

Анализ физического развития проводили с использованием модулей программы WHO Anthroplus 2009 на основании оценки антропометрических показателей — массы и длины тела, измерение которых проводилось с помощью стандартизированных электронных весов и ростометров. Далее показатели Z-scores отношения массы тела к возрасту, длины к возрасту, окружности головы к возрасту и массы тела к длине оценивали при рождении, перед началом диетического лечения и на фоне диетического лечения ИП. Оценка физического развития пациентов базировалась на диагностике отклонений антропометрических показателей от медианы стандартной популяции (Z-scores). Согласно стандартам WHO Anthroplus 2009 средневозрастными показателями Z-score массы и длины тела считали показатели в пределах  $\pm 2 SD$  (standard deviation — стандартное отклонение).

Оценка неврологического статуса и психомоторного развития выполнялась с применением методик, используемых для определения уровня эмоционального, психического, моторного, речевого развития детей; использовался метод



количественной оценки нарушения психомоторного развития Л. Т. Журбы и Е. М. Мастюковой [7].

Всем детям при первом визите был назначен ИП, проведен расчет питания в соответствии с Клиническими рекомендациями Минздрава России [3-6]. Для назначения и коррекции диетотерапии всем пациентам проводили оценку фактического питания, включая режим питания, разовый и суточный объем, характеристику съеденной пищи. Оценивалась пищевая ценность лечебных рационов с подсчетом основных нутриентов (белки, жиры и углеводы). Сравнение проводилось с Нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для детей данного возраста [7].

Определение уровней специфических аминокислот и ацилкарнитинов крови и мочи осуществлялось дважды: до начала лечения и при завершении исследования (табл. 1). Анализ проводился на образце периферической крови, взятой на бланк-фильтр (форма № 903). Взятие образцов крови на фильтровальные бумажные тест-бланки осуществлялось утром натощак, не ранее чем через 3 часа после еды. Анализ выполнялся методом tandemной масс-спектрометрии. Концентрацию органических кислот мочи определяли методом газовой хроматографии.

Оценка удовлетворенности врачом и пациентом (родителем) результатами диетотерапии осуществлялась методом анкетирования с помощью шкалы от 1 до 5, в которой 1 соответствует утверждению «Полностью не удовлетворен», а 5 — «Полностью удовлетворен». Основными критериями оценки были удовлетворенность проводимым лечением, удовлетворенность быстротой уменьшения симптомов и удовлетворенность общим состоянием здоровья на фоне проводимого лечения. Общий балл суммировался по трем

критериям: максимальный соответствовал 15, минимальный — 3.

Статистическая обработка клинических данных производилась с помощью стандартных методов статистической обработки и пакета компьютерных программ Statistica, Microsoft office.

### Результаты и обсуждение

На протяжении  $30 \pm 2$  дней все пациенты успешно принимали ИП. Диспепсических явлений, нарушений стула, аллергических реакций и других нежелательных явлений в ходе всего исследования не зарегистрировано ни у одного ребенка. Показатели физического развития несколько улучшились (табл. 2-4). Со стороны соматического и неврологического статуса ухудшений не возникло ни в одном случае. У троих детей с ММА уменьшилась раздражительность, сон стал более спокойным.

Уровни pH и глюкозы крови до и после назначения ИП находились в норме. Уровень общего карнитина — в пределах референсных значений.

Со стороны специфических биохимических маркеров (аминокислот и ацилкарнитинов) у детей с ММА отмечено их снижение и нормализация у впервые диагностированного ребенка с ММА. Все данные представлены в табл. 2. У ребенка с ПА улучшились показатели биохимических маркеров. Достичь их нормализации у него не удалось, что обусловлено тяжестью течения заболевания (в ранее проведенных исследованиях уровень гидроксипропионовой кислоты в моче повышен).

У ребенка с лейцинозом отмечалась тиамин-нечувствительная форма. Ребенок дополнительно получал левокарнитин.

**NUTRICIA** | METABOLICS  
LIFE-TRANSFORMING NUTRITION

**ПРАВИЛЬНОЕ НАЧАЛО  
ДИЕТОТЕРАПИИ**

С рождения

**Anamix infant**  
PKU  
АНАМИКС ИНФАНТ

С рождения

**Anamix infant**  
MSUD  
АНАМИКС ИНФАНТ

С рождения

**Anamix infant**  
GA1  
АНАМИКС ИНФАНТ

С рождения

**Anamix infant**  
MMA/PA  
АНАМИКС ИНФАНТ

С рождения

**Anamix infant**  
TYR  
АНАМИКС ИНФАНТ

Реклама

Информация только для сотрудников системы здравоохранения

На фоне лечения отмечено снижение уровня лейцина и органических кислот в моче. Данные представлены в табл. 3.

У детей с ГА1 на фоне применения ИП было показано значимое снижение уровней специфических маркеров в крови и моче. Данные представлены в табл. 4.

Анализ удовлетворенности родителей (законных представителей) ребенка и врача проводимым лечением показал высокую удовлетворенность как со стороны родителей, так и со стороны врача ( $14,6 \pm 0,74$  и  $13,8 \pm 1,34$  соответственно).

## Выводы

Диетотерапия является главной составляющей в лечении больных с ОА. В основе диетотерапии лежит ограничение поступления аминокислот, обмен которых нарушен. Для этого назначают низкобелковую диету согласно физиологическим потребностям. Восполнение белка (источника незаменимых аминокислот) осуществляется путем назначения специализированных продуктов питания, не содержащих патогенетически значимых аминокислот и позволяющих ребенку расти и развиваться.

Проведенное исследование показало высокую клиническую эффективность и переносимость специализированных продуктов детского диетического лечебного питания ММА/РА Анамикс Инфант, MSUD Анамикс Инфант и ГА1 Анамикс Инфант, что выражалось в снижении уровня специфических биохимических метаболитов, обладающих нейротоксическим действием. На протяжении всего исследования не зарегистрировано ни одного случая развития нежелательных явлений и досрочного прекращения исследования.

Более того, была показана высокая удовлетворенность проводимой терапией как со стороны родителей (законных представителей) ребенка, так и со стороны врачей.

Таким образом, продукты детского диетического лечебного питания ММА/РА Анамикс Инфант, MSUD Анамикс Инфант и ГА1 Анамикс Инфант полностью соответствуют требованиям к диетотерапии питания больных детей, страдающих наследственными нарушениями обмена аминокислот/органических кислот, и могут быть рекомендованы для их лечения. ■

*Исследование проведено при поддержке компании Nutricia.*

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Михайлова С. В., Захарова Е. Ю., Петрухин А. С. Нейро-метаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Литтерра, 2019. 358 с.  
[Mikhaylova S. V., Zakharova Ye. Yu., Petrukhin A. S. Neyrometabolicheskiye zabolevaniya u detey i podrostkov: diagnostika i podkhody k lecheniyu. [Neurometabolic diseases in children and adolescents: diagnostics and approaches to treatment.] 2-ye izd., pererab. i dop. M.: Litterra, 2019. P. 358.]
2. Fernandes J., Saudubray J.-M., van den Berghe G., Walter J. H. (Editors). Inborn Metabolic Diseases. Fourth, Revised Edition. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2000, 2006. Printed in Germany. 561 p.
3. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Боровик Т. Э., Бушуева Т. В., Вишнёва Е. А., Глоба О. В., Журкова Н. В., Захарова Е. Ю., Звонкова Н. Г., Кузенкова Л. М., Куцев С. И., Михайлова С. В., Николаева Е. А., Новиков П. В., Пушков А. А., Савостьянов К. В.,

Селимзянова Л. П. Метилма-лоновая ацидурия у детей: клинические рекомендации // Педиатрическая фармакология. 2017; 14 (4): 258-271. DOI: 10.15690/pf.v14i4.1757.

[Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Borovik T. E., Bushuyeva T. V., Vishnova Ye. A., Globa O. V., Zhurkova N. V., Zakharova Ye. Yu., Zvonkova N. G., Kuzenkova L. M., Kutsev S. I., Mikhaylova S. V., Nikolayeva Ye. A., Novikov P. V., Pushkov A. A., Savost'yanov K. V., Selimzyanova L. R. Metilmalonovaya atsiduriya u detey: klinicheskiye rekomendatsii [Methylmalonic aciduria in children: clinical guidelines] Pediatricheskaya farmakologiya. 2017; 14 (4): 258-271. DOI: 10.15690/pf.v14i4.1757.]

4. Пропионовая ацидурия (ацидемия) у детей: Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2018. 41 с. [https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskiye-rekomendatsii/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D0%BF%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D1%8F%20%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B4%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D1%8F%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0.v1%20\\_2018.pdf](https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskiye-rekomendatsii/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D0%BF%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D1%8F%20%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B4%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D1%8F%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0.v1%20_2018.pdf)  
[Propionic aciduria (acidemia) in children. Clinical recommendations. Ministry of health of the Russian Federation. Moscow. 2018; 41 (in Russ).]
5. Болезнь «кленового сиропа» у детей. Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2018. 35 с. [https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskiye-rekomendatsii/%D0%91%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D0%BD%D1%8C%20%D0%BA%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%B3%D0%BE%20%D1%81%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%BF%D0%B0%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0.v2\\_2018.pdf](https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskiye-rekomendatsii/%D0%91%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D0%BD%D1%8C%20%D0%BA%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%B3%D0%BE%20%D1%81%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%BF%D0%B0%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0.v2_2018.pdf)  
[Maple syrup disease in children. Clinical recommendations. Ministry of health of the Russian Federation. Moscow. 2018; 35 (in Russ).]
6. Глутаровая ацидурия тип I у детей. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2017. 43 с. [https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskiye-rekomendatsii/%D0%93%D0%BB%D1%83%D1%82%D0%B0%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D1%8F%20%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B4%D1%83%D1%80%D0%B8%D1%8F%20%D1%82%D0%B8%D0%BF%20%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0.v1\\_2018.pdf](https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskiye-rekomendatsii/%D0%93%D0%BB%D1%83%D1%82%D0%B0%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D1%8F%20%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B4%D1%83%D1%80%D0%B8%D1%8F%20%D1%82%D0%B8%D0%BF%20%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0.v1_2018.pdf)  
[Glutaric aciduria type I in children. Clinical recommendations. Ministry of health of the Russian Federation. Moscow. 2017; 43 (in Russ).]
7. Журба Л. Т., Мастюкова Е. М. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. М.: Медицина, 1981. 272 с.  
[Zhurba L. T., Mastjukova Ye. M. Narusheniye psikhomotornogo razvitiya detey pervogo goda zhizni. [Violation of psychomotor development in children of the first year of life.] M.: Meditsina, 1981. p 272.]
8. МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.).  
[MP 2.3.1.2432-08 «Normy fiziologicheskikh potrebnoyey v energii i pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiyskoy Federatsii» [Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation] (utv. Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF 18 dekabrya 2008 g.).]