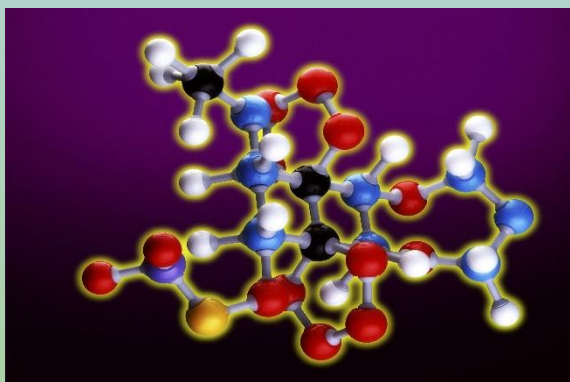


ДИЕТОТЕРАПИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ



Наследственные болезни обмена (НБО)

**– это наследственные болезни,
обусловленные генными мутациями,
изменяющими структуру или скорость
синтеза белков**

Количество НБО –1900-2000

Наследственные болезни аминокислотного обмена составляет самую большую группу наследственных болезней обмена.

По типу наследования все относятся к аутосомно-рецессивному типу наследования.

Общим биохимическим признаком для этих болезней является ацидоз тканей и аминоацидурия.

В целом все эти заболевания характеризуются накоплением токсических метаболитов нарушенного белкового обмена в органах и тканях.

Частота НБО

- Суммарная частота у новорожденных наследственных болезней обмена веществ составляет приблизительно 1:1000
- Заболевания отличаются высокой летальностью, особенно в раннем возрасте (около 50 %), в том числе, они нередко лежат в основе внезапной детской смерти.

Двухэтапность диагностики:

- **1-й этап –предположительное выявление больных**
- **2-й этап – идентификация больных с помощью более трудоемких и точных методов исследования (уточнение клинического диагноза)**

Общие клинические признаки, присутствующие в различных возрастных группах, позволяющие заподозрить наследственные болезни обмена
(no Shih V.E., 1991).

Обменные нарушения	Неонатальный период	Период новорожденности, дошкольный период	Подростковый период, взрослые
Аминокислоты и органические кислоты	Летаргия, Срыгивание, Судорги, Тахипное, Необычный запах, Дисморфии (редко), Гипотония, Метаболический ацидоз, Гипогликемия,	Непереносимость пищи, Задержка роста, Задержка развития, Эпизоды ацидоза или атаксии, Гипотония, Хореоатетоз, Кардиомиопатия, Гепатомегалия, Подвывих хрусталика, Ретинопатия, Скелетные изменения, Повреждения кожи (язвы, кератоз), Почечные камни	Эпизодические оцепенения или атаксия, Спастическая диплегия, Подвывих хрусталика, Рецидивирующие язвы кожи, Семейная мочекаменная болезнь

Методы программ массового скрининга:

- 1) микробиологические**
- 2) биохимические**
- 3) цитологические**

Лабораторные методы массового скрининга

- 1) Микробиологический метод Гатри
- 2) Хроматография на бумаге или другом носителе (селикагель и др.)
- 3) Флуорометрический метод (более чувствительный), основанный на образовании флуоресцирующего комплекса фенилаланина с лейцил-аланином. В России на основе этого метода используются аппараты типа Флюороскан, Дельфия, “Victor”.
- 4) Tandemная масс-спектрометрия

Заболевания с дефектом обмена

- Фенилкетурия
- Тирозинемия
- Болезнь мочи кленового сиропа (лейциноз)
- Метилмалоновая и пропионовая ацидемия
- Некетотическая гиперглицинемия
- Гомоцистинурия

- **Гистидинемия**
- **Гиперлизинемия**
- **Некетотическая гиперглицинемия**
- **Изовалериановая ацидемия**
- **Глутаровая ацидемия**



Принципы лечения наследственных болезней обмена веществ

- 1. Диетические ограничения для предупреждения накопления в организме токсических метаболитов**
- 2. Введение недостающих регуляторов и субстанций**
- 3. Замещение, индукция или подавление ферментов**
- 4. Химическая мобилизация образующихся в результате блока нерастворимых соединений**
- 5. Клеточная и органная трансплантация**

Диетическое лечение детей, страдающих нарушением обмена аминокислот и органическими ацидемиями

Принципы малобелковой элиминационной диеты

- Исключение из рациона больных продуктов, содержащих белки высокой биологической ценности (животного происхождения);
- Ограниченное потребление белков низкой биологической ценности (растительного происхождения) с учетом минимальной суточной потребности ребенка в той аминокислоте, метаболизм которой нарушен;

- **Применение полусинтетических лечебных продуктов, созданных на основе гидролизатов белка или смесей аминокислот, для восполнения дефицита белка, незаменимых аминокислот и обеспечения адекватного роста и развития ребенка;**
- **Равномерное распределение диетической белковой нагрузки в течение дня;**
- **Обеспечение калорийности рациона ребенка в соответствии с возрастными потребностями, за счет включения в рацион высококалорийных добавок и малобелковых крахмалсодержащих продуктов**

Специальные диетические продукты для лечения больных с НБО

• Заболевания Продукты, фирмы

1.ФКУ

Афенилак, Тетрафен-40, Тетрафен-70

(фирма Нутритек, Россия)

ХР-Analog, П-АМ- Универсальный, ХР-Analog,

ХР-Максамайд, ХР-МАКСАМУМ

(фирма Нутриция, Голландия)

ФКУ-0, ФКУ-1, ФКУ-2

(Инфанутришнел, Неро)

Лофеналак, Фенил-фри-1, Фенил-фри-2

(МидДжонсон, США)

2.Тирозинемия ХР- HEN, Tyr Analog, ХР-HEN, Tyr

Maxatum; ХР- HEN, Tyr Tyrosidon

(фирма Нутриция, Голландия)

Заболевания. Продукты. Фирмы.

3. Болезнь мочи - MSUD Analog,
кленового MSUD Maxamaid
сиропа (фирма Нутриция,
(лейциноз) Голландия)
4. Метилмалоновая ХМТВІ – Максамайд
и пропионовая (детям 1-8 лет)
ацидемия (фирма Нутриция,
Голландия)

Заболевания. Продукты. Фирмы.

5. Гистидинемия

Гистидон (фирма
Нутриция, Голландия)

6. Гиперлизинемия

Отечественные
отсутствуют

Зарубежные:

XLYS Analog, XLYS

Махатаид

7. Некетотическая гиперглицинемия

Отечественные
отсутствуют

Зарубежные:

XGLY Analog, XGLY

Махатаид

Заболевания. Продукты. Фирмы.

8. Некетотическая гиперглицинемия

Отечественные отсутствуют

Зарубежные:

XGLY Analog,

XGLY Maxamaid

9. Гомоцистинурия

Xmet-гомидон (фирма Нутриция, Голландия)

Xmet-Analog (фирма Нутриция, Голландия) (детям до 1 года);

Xmet-Maxamaid, Xmet Maxatum, PFD-1, PFD-2 (Мид Джонсон, США)

Заболевания. Продукты. Фирмы.

10. Изовалерианов ацидемия

Препараты не
зарегистрированы в РФ:
XLEU-фаладон (фирма
Нутриция, Голландия)

11. Глутаровая ацидемия

Отечественные
отсутствуют

Зарубежные:

XLYS LOW TRY Analog,
XLYS LOW TRY Maxamaid,
XLYS LOW TRY Maxatum,
XLYS TRY GLUTARIDON

(Препараты не зарегистри-
рованы в РФ)

Фенилкетонурия (ФКУ)



- Частота заболевания в ХМАО - Югре с 1998г 1 на 6400 новорожденных (РФ 1:7000)
- При отсутствии своевременного лечения у ребенка развивается необратимая умственная отсталость
- Лечение должно быть начато не позднее 21-го дня жизни ребенка



Классификация ФКУ

Форма/Фенилаланин	мг%	ммоль/л
ГФА	>2-15	120-900
Средняя ФКУ	15-20	900-1200
Классическая ФКУ	>200	>1200
Атипичные формы (ФКУ-II, ФКУ-III)	>200	<1200

Генетические аспекты ФКУ

- Ген фенилаланингидроксилазы включает в свой состав 13 экзонов, протяженностью 90000 пар оснований (DiLella A.G., 1986).

Молекулярно-генетическая диагностика заболеваний

(проводится в федеральных медико-генетических центрах)

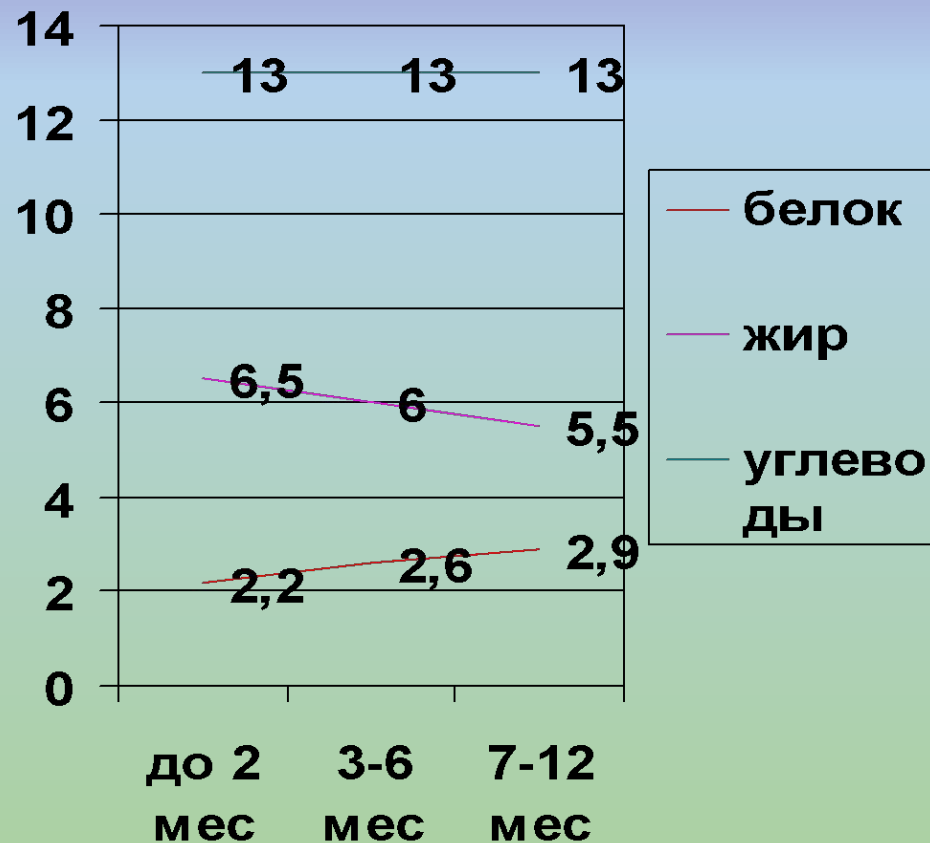
Известно около 700 мутаций,
в России определяют около 30 мажорных мутаций, самая частая – R 408 W.

Характеристики ребенка 1 года

- Быстрый неравномерный прирост массы тела
- Существенные изменения в потребности в нутриентах на кг массы в течение 1 года
- Особенности обмена, связанные с характером питания при ФКУ
 - Дефицит материнских белков
 - Дефицит пробиотиков
 - Дефицит полиненасыщенных жирных кислот с длинной цепью (более 20 атомов углерода)
 - Дисбаланс состава полиненасыщенных ЖК

Суточные нормы нутриентов в граммах на кг веса

- При том, что потребность в энергии и углеводах практически не меняется, потребность в белке закономерно возрастает за счет снижения жиров.



В то же время потребность в фенилаланине снижается

Возраст	мг/кг веса в сутки
0-2 мес.	90-60
3-6 мес.	55-45
7-12 мес.	40-35

Дети на грудном вскармливании

Кормление 5 раз в день

- **Сначала отмеренное количество аминокислотной смеси без фенилаланина**
- **Затем грудь по потребности (без ограничения)**

Дети на искусственном вскармливании

- В начале лечения рассчитывают дозу заменителя молока
 - Если вес ребёнка менее 3 кг, то начинают с дозы 50 мг/кг веса.
- Это количество обычно распределяется на 5 кормлений, которые даются следующим образом
 - Сначала отмеренное количество заменителя грудного молока
 - Затем аминокислотная смесь по потребности
 - Можно смешивать в одной бутылке

Сроки введения прикорма при ФКУ

Прикорм	ФКУ	Норма
Сок фруктовый	3	3
Пюре фруктовое	3,5	3,5
Пюре овощное	4-4,5	4,5
Каши безбелковые	5	-
Кисель безбелковый	6	-
Вермишель безбелковая	7	-
Хлеб безбелковый	8	-
Масло растительное	4	4
Масло сливочное	5	5

Контроль фенилаланина крови

- Цель контроля — удерживать уровень фенилаланина в безопасных пределах для предупреждения умственной отсталости, вызванной токсичностью высокого уровня фенилаланина, при исключении задержки роста, вызванной недостатком фенилаланина.
- *До стабилизации уровня фенилаланина крови контроль - каждые 3-4 дня, затем - еженедельно*

Аномальный анализ

- После того, как уровень фенилаланина установился, нет необходимости изменять диету, если один отдельный тест показывает слишком высокий или низкий уровень фенилаланина.

Кутолкин Егор Дмитриевич
дата рождения 22.06.08

Анамнез жизни

- Ребенок от 2 беременности протекавшая на фоне гестоза, анемии. Роды вторые преждевременные в 36 недель. Родился весом 2250 рост 48 см окружность головы-31. по Апгар 7/8 б. В возрасте 28 дней попал на прием к генетику.

Анамнез заболевания (2)

- При проведении неонатального скрининга попал в группу риска по фенилкетонурии

Фенилаланин крови 1-больше 27 мг%

ретест 2-больше 20 мг%

(N 1-2 мг%)

классическая ФКУ-больше 20 мг%

Проведена ДНК диагностика в городе Москва всей семьи Кутолкиных.

Центр молекулярной генетики
Лаборатория ДНК-диагностики
ГУ Медико-генетического научного центра РАМН

✉ 143000 Московская область, г. Одинцово,
 Красногортское шоссе, 15

☎ (495) 504-3166
 (495) 324-8111

Диагноз: Фенилкетонурия

Фамилия Кутолкины № карты _____

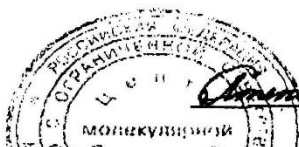
Результаты ДНК-анализа:

№ ДНК	Фамилия, И.О.	R408W	VNTR1	VNTR2	PAH26STR
711.1	Кутолкин Егор Дмитриевич (пробанд)	mut/mut	223 223	380 380	B ₁ B ₁
711.2	Кутолкина И.С. (мать)	N/mut	227 223	500 380	B ₂ B ₁
711.3	Кутолкин Д.С. (отец)	N/mut	227 223	500 380	B ₃ B ₁
711.4	Кутолкин М.Д. (сibs)	mut/mut	223 223	380 380	B ₁ B ₁

Заключение: Проведено исследование ДНК семьи Кутолкиных на наличие мутаций R408W, IVS12nt1, IVS10nt546, P281L, R261Q, R252W, I65T, R158Q в гене фенилаланингидроксилазы. Обнаружена мутация R408W в гомозиготном состоянии у Кутолкина Е.Д. (пробанд) и Кутолкина М.Д. (сibs), в гетерозиготном состоянии у Кутолкина Д.С. (отец) и Кутолкиной И.С. (мать). При исследовании маркеров, расположенных внутри и в непосредственной близости от гена фенилаланингидроксилазы обнаружено, что семья является информативной. Возможно проведение пренатальной диагностики.

Дата: 29.05.2006

Врач-лаборант



Степанова А.А.

(Степанова А.А.)

Данные физикального исследования (1)

Состояние удовлетворительное. Астенического телосложения, недостаточного питания. Кожные покровы светлые и видимые слизистые чистые

Периферические лимфатические узлы не увеличены. Зев чистый. Язык влажный, обычной окраски, обложен белым налетом у корня.

Данные физикального исследования (2)

Границы сердца в пределах нормы, тоны ритмичные. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, перкуторно – легочный звук по всем полям. Живот мягкий, симметрично участвует в акте дыхания, безболезненный Печень по краю реберной дуги, мягкая, безболезненная. Селезенка не пальпируется. С-м поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное, диурез адекватен, отеков нет. Стул 1 раз в 2-3 дня оформленный обычной окраски без патологических примесей.

Расчет питания (1)

Ребенку 8 мес. Вес- 8,500кг рост-70см на искусственном вскармливании, получает адаптивную смесь «нутрилон», фруктовые соки, фруктовые и овощные пюре, кашу из крупы саго, гидролизат белка «Афенелак».

Содержание нутриентов в рационе питания пациента

Физиологические потребности детей различных возрастных групп в основных пищевых веществах и энергии
(нормы суточной потребности) *

Возраст ребенка	Основные пищевые вещества			Энергетическая ценность, ккал
	белки г	жиры г	углеводы г	
От 0 до 3 месяцев	2,2	6,5	13	115
От 4 до 6 месяцев	2,5	6,0	13	115
От 7 до 12 месяцев	2,9	5,5	13	110
От 1 года до 3 лет	53,0	53,0	212,0	1540
От 4 до 6 лет	68,0	68,0	272,0	1970
От 7 до 10 лет	79,0	79,0	315,0	2300

* - потребность детей до 1 года дана на кг массы тела.

Допустимое суточное количество фенилаланина для детей различных возрастных групп

Возраст ребенка	Количество фенилаланина (мг/кг массы тела)
С первых дней до 2 месяцев	60
От 2 до 3 месяцев	55-50
От 3 до 6 месяцев	50-45
От 6 месяцев до 1 года	45-40
От 1 года до 1,5 лет	35-30
От 1,5 до 3 лет	30-25
От 3 до 5 лет	25-20
От 5 до 11 лет	20-15

Расчет питания (2)

- Общее суточное количество белка- $(2,9 \text{ г/кг}) 8,500 \text{ кг} * 2,9 = 24,65$
- Общее суточное количество фенилаланина- $(40 \text{ г/кг}) 8,500 * 40 = 340$
- Допустимое количество белка за счет естественных продуктов (1г белка содержит 50мг фенилаланина)- $340 / 50 = 6,8 \text{ г}$
- Количество белка за счет «Афенилака»
 $24,65 - 6,8 = 17,85 \text{ г}$



Расчет питания (3)

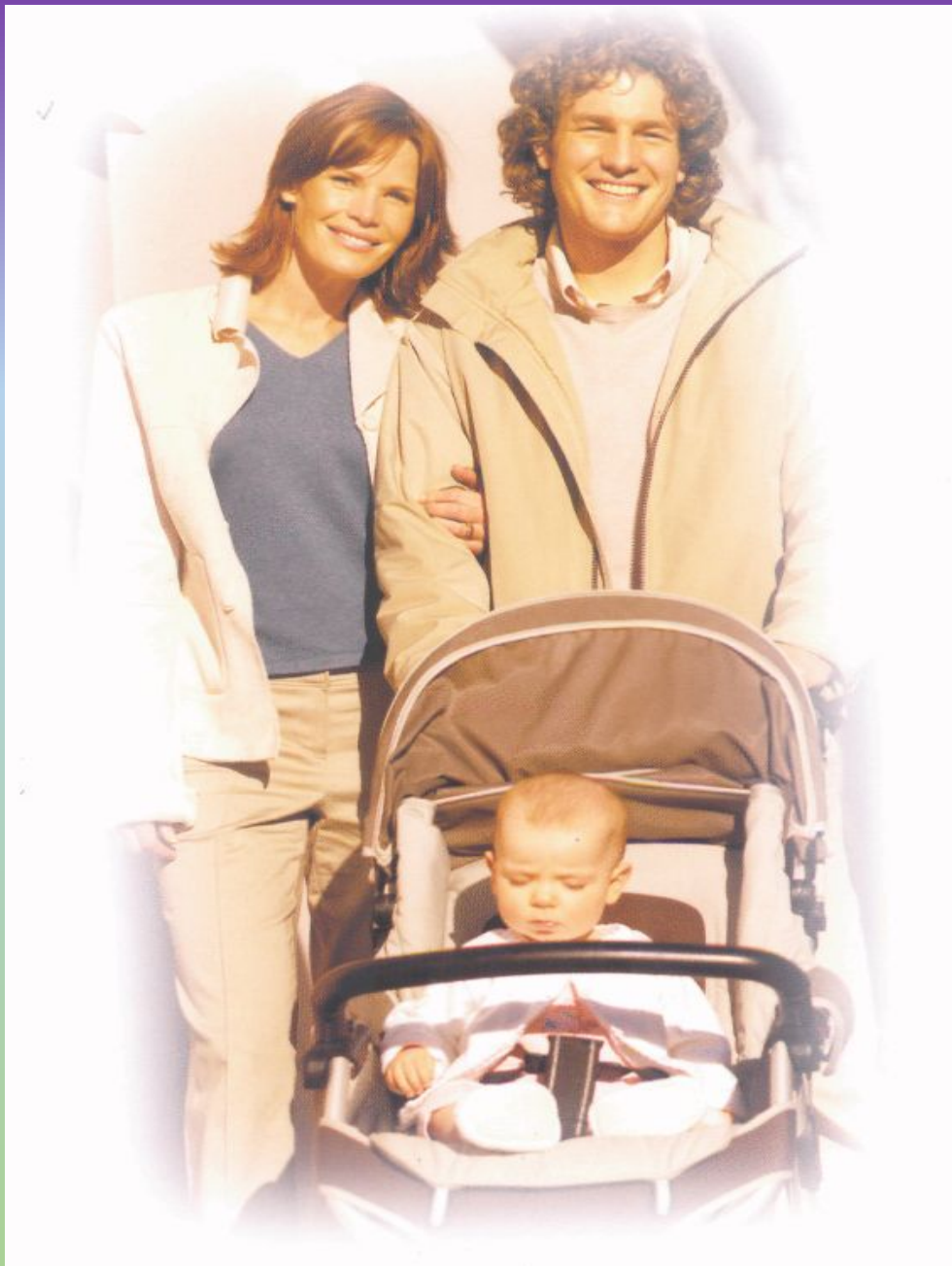
- Суточное количество сухого «Афенилака» (100 г содержит белка-15,7г ж-21,6 у- 57 ккал-475) $17,85 * 100 / 15,7 = 113,69$ г
- Овощное пюре 200г (б-3,4 ж-18,8 у-25,6 ккал-31,7)
- Яблочное пюре 50г(б-0,3,ж-0у-7,2 ккал-30)
- Яблочный сок 100г(б-0,4 ж-0 у-10,3 ккал-42)
- Каша саговая 10%200г(б-0,16 ж-3,3 у-24 ккал-127,)
- Суточное количество смеси «Нутрилон» 6,8
 $-(0,16+0,4+0,3+3,4)=2,54$ г приходится на белок
(в 100г содержится белка 11,1) $2,54 * 100 / 11,1 = 22,9$ г сухой смеси

- Овощное пюре 200г (б-3,4 ж-18,8 у-25,6 ккал-31,7)
- Яблочное пюре 50г(б-0,3,ж-0у-7,2 ккал-30)
- Яблочный сок 100г(б-0,4 ж-0 у-10,3 ккал-42)
- Каша саговая 10%200г(б-0,16 ж-3,3 у-24 ккал-127,)
- «Афенилак»113,69(б-17,85 ж-24,6 у-64,8 ккал-540)
- Смесь-22,9(б-2,54ж-6,2у-12,6ккал-117,5)

Химический состав фактического и рекомендуемого рациона питания

	Б, г	Ж, г	У, г	Ккал
Фактический	24,65	52,9	144,5	1157
Рекомендуемый	24,65	46,75	110,5	960

Особенности рациона: ЭЦ углеводов и жиров слегка выше нормы количество белка рассчитывается точно.



**Благодарю за
внимание !!!**