

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДУ «ЦЕНТРАЛЬНИЙ МЕТОДИЧНИЙ КАБІНЕТ
З ВИЩОЇ МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ МОЗ УКРАЇНИ»**

ЗАТВЕРДЖУЮ
Заступник Міністра

_____ О. Толстанов

« ____ » _____ 2013 р.

**СПАДКОВІ ПОРУШЕННЯ
ОБМІНУ АМІНОКИСЛОТ**

Методичні рекомендації

ПОГОДЖУЮ
Директор ДУ «Центральний
методичний кабінет з вищої
медичної освіти МОЗ України»
_____ І. Вітенко
« ____ » _____ 2013 р.

ПОГОДЖУЮ
Директор Департаменту роботи з
персоналом освіти та науки
МОЗ України»
_____ М. Осійчук
« ____ » _____ 2013 р.

Харків-2013

Установа-розробник:

Харківський національний медичний університет МОЗ України;

Український інститут клінічної генетики ХНМУ;

ФГБУ Науковий центр здоров'я дітей РАМН в рамках реалізації підпрограми «Здорова дитина» федеральної цільової програми «Діти Росії».

Укладачі:

О.Я. Гречаніна член-кор. НАМНУ, д.мед.н., професор, генеральний директор Харківського спеціалізованого медико-генетичного центру, директор Українського інституту клінічної генетики ХНМУ;

О.П. Здибська к.мед.н., доцент кафедри медичної генетики ХНМУ;

Ю.Б.Гречаніна д.мед.н., доцент кафедри медичної генетики ХНМУ, директор Харківського спеціалізованого медико-генетичного центру;

І.А. Лебединець лікар Харківського спеціалізованого медико-генетичного центру, ФГБУ Научный центр здоровья детей РАМН;

А.А. Баранов академік РАН і РАМН, д.мед.н., професор,

Т.Е. Боровик д.мед.н., професор,

К.С. Ладодо д.мед.н., професор,

Т.В. Бушуєва к.мед.н.,

О.І. Маслова д.мед.н., професор,

Л.М. Кузенкова д.мед.н., професор,

О.В. Чумакова д.мед.н., професор,

В.М. Студенікін д.мед.н., професор,

Н.Г. Звонкова к.мед.н.,

А.Г. Тимофєєва к.мед.н.,

І.Я. Конь д.мед.н., професор ФГБУ НДІ харчування РАМН.

П.В. Новіков д.мед.н., професор, ФГБУ МНП педіатрії та дитячої хірургії Мінздравсоцразвитку Росії.

Рецензенти:

Семидоцька Ж.Д. академік УАН, д.мед.н., професор ХНМУ

Паращук Ю.С. д.мед.н., професор ХНМУ

Голова проблемної профільної комісії МОЗ України:

Арбузова С.Б. член-кор. НАМНУ, д.мед.н., професор, голова Проблемної комісії МОЗ і НАМН України "Медична генетика".

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

АК	Аминокислоты
АТФ	Аденозинтрифосфат кислота
НБО	Наследственные болезни обмена
НБО АК	Наследственные болезни обмена аминокислот
ЦНС	Центральная нервная система
Р-ОНРРФД-з	Гидроксифенилпируватдиоксигеназы
ГЦ	Гомоцистеин
Фен	Фенилаланин
Тир	Тирозин
CBS	Цистатионинбета-синтазы
Met	Метионин
Цис	Цистин
ММ	Метилмалонил-КоА-мутаза
ППК	Пропионил-КоА-карбоксилазы
Им	Изолейцин
Тре	Треонин
Вал	Валин
Лей	Лейцина
ГА1	Глютаровая ацидурия, тип 1
ГДК	Глутарил ацидурия, тип 1
Лиз	Лизин
ВСКАД	Мультиэнзимный комплекс
ПНЖК	Полиненасыщенные жирные кислоты
NTBC	2-нитро-4-трифторметилбензоил-1,3-цикло-гександион

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА ДИЕТОТЕРАПИИ	9
МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕТОДА.....	9
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ АМИНОКИСЛОТНОГО ОБМЕНА	9
Тирозинемия	9
Гомоцистинурия	15
Классификация гомоцистинурии.....	16
Органические ацидурии	42
Изовалериановая ацидемия.....	45
Метилмалоновая и пропионовая ацидемия.....	46
Болезнь «кленового сиропа».....	55
Гистидинемия	59
Заключение	62
Организация лечебного питания для больных с наследственными болезнями аминокислотного обмена	
Обоснование состава специализированных продуктов на основе смесей аминокислот для детей с наследственными аминокислотопатиями.....	66
Особенности диетотерапии у детей первого года жизни.....	70
Примеры расчета питания для детей с НБО АК старше 1 года.....	78
Контроль за эффективностью и безопасностью лечения наследственных нарушений аминокислотного обмена	84
ПРИЛОЖЕНИЯ	87
ЛИТЕРАТУРА	110

ВВЕДЕНИЕ

Значение аминокислот (АК) для организма чрезвычайно высокое потому, что они используются для синтеза белков, входящих во все компоненты клеток, тканей, органов человека, для биосинтеза нейромедиаторов и гормонов.

АК служат донорами азота при синтезе всех азотосодержащих небелковых соединений, в том числе и нуклеотидов, гема, креатина, холина и др.

Значительна и энергетическая функция АК, так как их катаболизм служит источником энергии для синтеза АТФ. Взаимосвязь многочисленных химических превращений в организме осуществляет обмен АК.

В организме человека содержится 35г АК, свободных АК - 35-65мг/дл, большая часть АК входит в состав белков, количество которых составляет 15 кг. Источником АК являются белки пищи, собственные белки тканей и синтез АК из углеводов.

Многие клетки человеческого организма используют АК для синтеза биологически активных веществ - фосфолипидов, катехоламинов, гистамина, пуриновых и пиримидиновых оснований. Резервом АК являются все функциональные и структурные белки, а источником — белки пищи.

АК поддерживают азотистый баланс в организме (разницу между количеством азота, поступающего с пищей и количеством выделяемого), способствуют сохранению азотистого равновесия. Минимальное количество белков в пище, необходимое для поддержания азотистого равновесия, соответствует 30-50г/сут, оптимальное же количество при средней физической нагрузке составляет ~ 100-120 г/сут.

В ходе эволюции человек утратил способность синтезировать почти половину из двадцати аминокислот, входящих в состав белков. К их числу относят те аминокислоты, синтез которых включает много стадий и требует большого количества ферментов, кодируемых многими генами. Следовательно, те аминокислоты, синтез которых сложен и неэкономичен для организма, очевидно, выгоднее получать с пищей. Такие аминокислоты называют незаменимыми. К ним относят фенилаланин, метионин, треонин, триптофан, валин, лизин, лейцин, изолейцин.

Две аминокислоты- аргинин и гистидин - у взрослых образуются в достаточных количествах, однако детям для нормального роста организма необходимо дополнительное поступление этих аминокислот с пищей. Поэтому их называют частично заменимыми. Две другие аминокислоты - тирозин и цистеин - условно заменимые, так как для их синтеза необходимы незаменимые аминокислоты. Тирозин синтезируется из фенилаланина, а для образования цистеина необходим атом серы метионина.

Остальные аминокислоты легко синтезируются в клетках и называются заменимыми. К ним относят глицин, аспарагиновую кислоту, аспарагин, глутаминовую кислоту, глутамин, серин, пролин, аланин.

Основным источником аминокислот для клеток организма являются белки пищи. В различных пищевых продуктах содержание белка колеблется в широких пределах (табл. 1).

Таблица 1 – Количество белка в некоторых пищевых продуктах

Название продукта	Содержание белка, %
Мясо	18-22
Рыба	17-20
Сыр	20-36
Молоко	3,5
Рис	8,0
Горох	26
Соя	35
Картофель	1,5-2,0
Капуста	1,1-1,6
Морковь	0,8-1,0
Яблоки	0,3-0,4

Растительные белки по биологической ценности уступают животным, так как труднее перевариваются и бедны лизином, метионином и триптофаном. Однако при определённой комбинации растительных белков организм можно обеспечить полной и сбалансированной смесью аминокислот.

Благодаря успехам в изучении генома человека усовершенствовались методы диагностики и обоснованы патогенетические подходы к терапии метаболических нарушений.

Среди известных заболеваний человека наследственные болезни обмена веществ (НБО) составляют существенное количество (более 500 нозологических единиц). Их суммарная частота у новорожденных составляет приблизительно 1:1000. Около 40% этих заболеваний характеризуются ранним началом, прогрессивным течением и летальным исходом в возрасте до трех лет. Причинами НБО являются мутации структурных генов, под контролем которых осуществляется синтез белков, выполняющих различные функции в организме - ферментного катализа, структурные, транспортные. Большинство НБО наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

НБО подразделяют на следующие классы: болезни углеводного обмена, болезни аминокислотного обмена (аминоацидопатии, органические ацидурии), болезни дыхательной цепи митохондрий (митохондриальные болезни), нарушения митохондриального бета-окисления жирных кислот, лизосомные болезни, пероксисомные болезни, болезни пуринового и пиримидинового обмена, болезни обмена металлов, наследственные болезни транспортных

систем, наследственные болезни желудочно-кишечного тракта, болезни нейротрансмиссивного обмена и другие формы НБО.

Основными клиническими проявлениями НБО у детей являются нарушения со стороны центральной нервной системы (ЦНС): так, возможно развитие судорожного синдрома, гипотермии, комы, летаргии, гипертонуса мышц туловища и конечностей, генерализованной мышечной гипотонии, энцефалопатии; дыхательных нарушений (апноэ, диспноэ, тахипноэ); частыми проявлениями являются рвота с дегидратацией; кардиомиопатия; аритмия, острая сердечная недостаточность, нарушение функции печени и почек.

Дифференциальная диагностика проводится между различными классами НБО, со сходной клинической симптоматикой, синдромальными состояниями, органическим поражением ЦНС, внутриутробными инфекциями, гепатитами, патологией костной системы, заболеваниями почек.

В настоящее время известно большое количество наследственных заболеваний, среди которых значительную группу составляют энзимопатии, связанные с нарушением обмена аминокислот (фенилкетонурия, тирозинемия, гистидинемия, гомоцистинурия, болезнь «кленового сиропа», изовалериановая ацидемия, метилмалоновая и пропионовая ацидемия, глутатировая ацидурия) – далее «наследственные болезни обмена аминокислот» - НБО АК.

В основе генеза данных заболеваний лежит нарушение активности того или иного фермента, участвующего в метаболизме аминокислот, поступающих с пищей. Блок, который образуется на пути обмена аминокислоты либо её вторичных метаболитов, приводит к избыточному накоплению в биологических жидкостях и тканях больного этой аминокислоты или продуктов её обмена, обладающих общетоксическим и нейротоксическим действием.

Лечение НБО и, в частности, НБО АК и профилактика их тяжелых последствий является одной из важнейших проблем клинической генетики и педиатрии. При несвоевременном лечении такие заболевания характеризуются прогрессирующим течением и приводят к тяжелым поражениям центральной нервной системы и инвалидизации детей. Раннее выявление и своевременное лечение заболеваний обмена веществ – это реальная возможность предупредить развитие тяжелой клинической патологии.

Основная роль в коррекции НБО АК отводится методам патогенетической терапии. Ведущим, а порой единственным методом в комплексном лечении этих болезней является специализированная диетотерапия. Главная цель диетотерапии - обойти блок в метаболической цепи с участием дефектного фермента путем ограничения поступления с пищей аминокислот, обмен которых оказывается нарушенным.

С возрастом НБО АК не излечиваются, но на фоне своевременно начатой диетотерапии, назначаемой в большинстве случаев, пожизненно, и состоящей в ограничении потребления с пищей белка и назначении специализированных продуктов на основе смесей кристаллических L-аминокислот, удается

предотвратить развитие тяжелых поражений центральной нервной системы и социально адаптировать больного.

Помимо диетотерапии, в лечении некоторых НБО АК определённую роль играет фармакотерапия, проводимая с использованием фармацевтических доз витаминов группы В, карнитина и некоторых других препаратов.

Медико-генетическое консультирование с проведением пренатальной диагностики способствует раннему выявлению НБО АК. В зависимости от заболевания осуществляются различные подходы к их дородовой диагностике: определение активности мутантного фермента в биоптате хориона, определение концентрации специфических метаболитов в амниотической жидкости, молекулярно-генетическое исследование. Для наиболее частых НБО АК (фенилкетонурия, гистидинемия, болезнь “кленового сиропа”) рекомендуется проведение массового скрининга.

За рубежом на протяжении последних 30 лет в промышленных масштабах производятся продукты для проведения специализированной диетотерапии фенилкетонурии, тирозинемии, гомоцистинурии, глутаровой ацидурии, изовалериановой, метилмалоновой и пропионовой ацидемии, болезни “кленового сиропа”, гистидинемии. В России и Украине для больных с указанной патологией аналогичные продукты отечественного производства до настоящего времени отсутствуют, за исключением специализированных продуктов серии «Афенилак» и «Тетрафен», предназначенных для больных с фенилкетонурией. В настоящее время разрабатывается полная линия отечественных специализированных продуктов, учитывающих пищевые потребности в аминокислотах больных всех вышеперечисленных НБО АК всех возрастов (включая женщин в преконцептуальном периоде и во время беременности), открываются широкие возможности для осуществления адекватной диетотерапии больных НБО АК.

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА ДИЕТОТЕРАПИИ

Показаниями к проведению метода диетотерапии является установленный диагноз наследственных болезней аминокислотного обмена: фенилкетонурии, тирозинемии, гомоцистинурии, глутаровой ацидурии, изовалериановой, метилмалоновой и пропионовой ацидемии, болезни “кленового сиропа”, гистидинемии. Противопоказаний нет.

МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕТОДА

Для проведения диетотерапии при НБО АК необходимо:

- осуществление своевременной диагностики заболевания;
- наличие специализированных продуктов на основе смесей аминокислот без патогенетически значимой аминокислоты (для тирозинемии – без фенилаланина и тирозина, для изовалериановой ацидемии – без лейцина, для гомоцистинурии – без метионина, для болезни «кленового сиропа» - без лейцина, изолейцина и валина, для глутаровой ацидурии – без триптофана и лизина, для метилмалоновой и пропионовой ацидемии – без метионина, изолейцина, валина и треонина, для гистидинемии – без гистидина), дифференцированных по составу в возрастном аспекте;
- наличие малобелковых и безбелковых продуктов на основе крахмала в виде сухих полуфабрикатов для выпечки хлеба, кондитерских и мучных изделий, приготовления напитков для обеспечения соответствующей возрасту энергетической ценности рациона.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ АМИНОКИСЛОТНОГО ОБМЕНА

Тирозинемия

Наиболее часто встречающаяся форма заболевания – тирозинемия 1 типа была описана М. Vaberg с соавторами в 1956 году. Её частота составляет 1:100000 новорожденных. Данное заболевание вызывается первичным дефектом печеночной фумароацетатгидролиазы (FАН) (метаболический блок 1 на рисунке 1), в результате чего в организме накапливается аномальный метаболит сукцинилацетон, который образуется из фумарилацетоуксусной кислоты. При тирозинемии типа 1b в случае наличия в организме функциональной активности малеилацетатизомеразы образование сукцинилацетона происходит из малеилацетоуксусной кислоты в обход стадии образования фумарилацетоуксусной кислоты (аномальный путь метаболизма 2 на рисунке 1). Сукцинилацетон высоко токсичен и его действие связано с нарушением транспортной функции и активности печеночных ферментов, в частности, избыточной активацией как р-гидроксифенилпироватдиоксигеназы

(p-OHPPAD), так и и дегидратазы δ -аминолевуленовой кислоты. С повышением активности этого фермента связывают наблюдающиеся при тирозинемии эпизоды порфирии, проявляющейся желтухой. Ингибирование p-OHPPAD препаратом (2-нитро-4-трифторметилбензоил)-1,3-циклогександионом (NTBC) способно предотвратить острые эпизоды желтухи и замедлить прогрессирование цирроза печени и синдрома Фанкони.

Тип наследования - аутосомно-рецессивный.

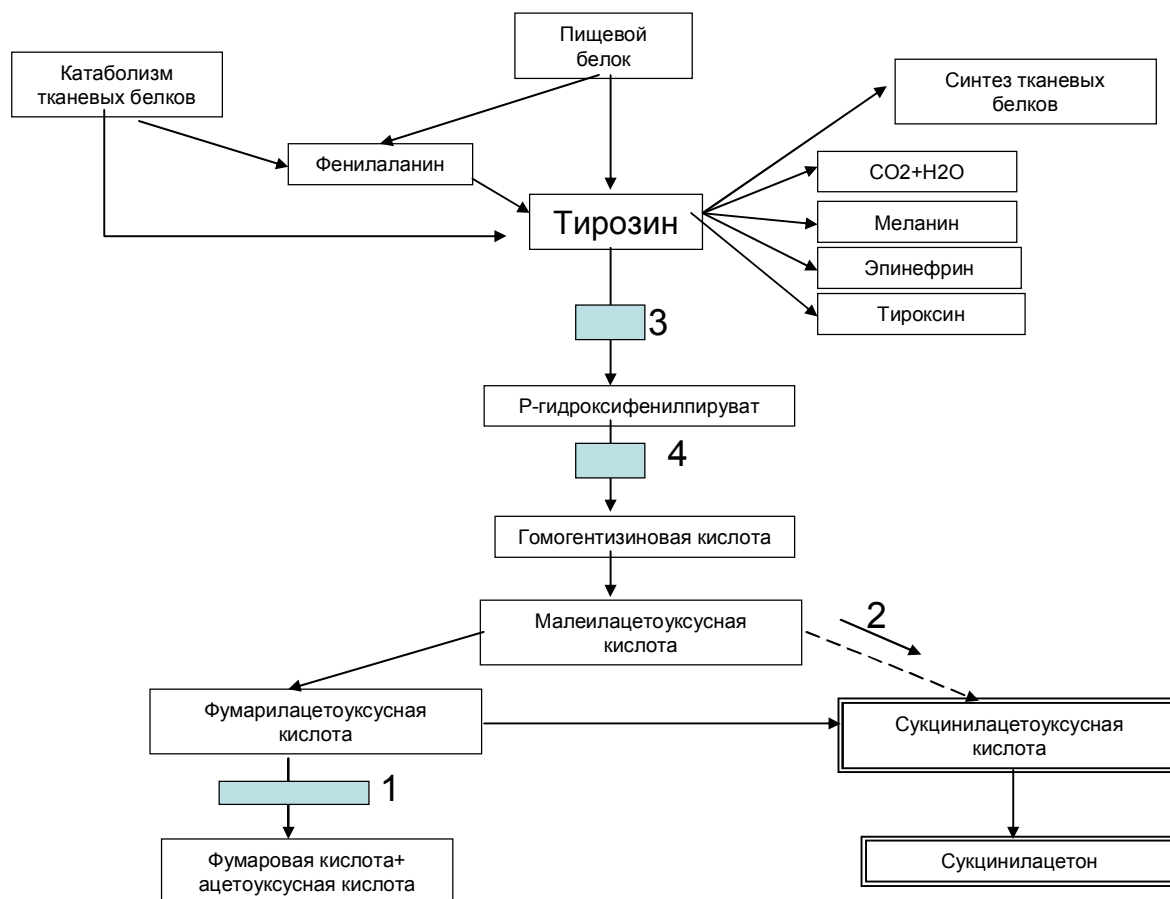


Рисунок 1. Схема метаболических процессов, приводящих к развитию тирозинемии 1-3 типов

Обозначения: 1,2 – метаболический блок и аномальный путь метаболизма, приводящие к развитию тирозинемии Ia и Ib типа; 3 – метаболический блок при тирозинемии II-го типа, 4 – III-го типа. Патологические метаболиты выделены двойной рамкой.

Различают острую (неонатальную) и хроническую формы заболевания. Основными клиническими проявлениями острой формы болезни являются "капустный" запах тела, желтуха, гепатомегалия или гепатоспленомегалия, рвота, диарея, обезвоживание, грубая задержка физического развития, гипотрофия, лихорадка, мышечная гипотония. Инфекционные заболевания провоцируют возникновение у ребенка острых печеночных кризов, асцита,

желудочно-кишечных кровотечений. Прогноз неблагоприятный. Смерть наступает в возрасте до года от печеночной недостаточности, цирроза или карциномы печени.

Хроническая форма отличается от острой более поздней клинической манифестацией и более легким течением, а также присоединением неврологической симптоматики (острые приступы периферической полинейропатии), а в ряде случаев - гипертрофической кардиомиопатии.

Биохимическая диагностика:

- в крови обнаруживается гипербилирубинемия, увеличение концентрации печеночных трансаминаз, резкое увеличение концентрации тирозина (в 20-50 раз) на фоне общей гипераминоацидемии, гипохолестеринемия;

- в моче резко увеличена концентрация тирозина на фоне общей гипераминоацидурии, увеличена концентрация сукцинилацетона, пара-гидроксифениллактата, пара-гидроксифенилпирувата, пара-гидрокси-фенилацетата; снижение активности фумарилацетоацетатгидролазы в лимфоцитах, биоптате печени.

Лечение: диетотерапия с ограничением тирозина и фенилаланина, симптоматическая терапия, в ряде случаев - пересадка печени и гемодиализ, для предотвращения продукции фумарилацетоацетата используют препарат NTBC (производство - Франция).

Тирозинемия 2-го типа впервые описана дерматологом H.Richer в 1938 г., а затем дополнена E.Nanhart в 1947 г., который выявил характерную триаду клинических симптомов: поражение кожи, глаз и умственная отсталость. Заболевание длительное время рассматривалось как генетический синдром (синдром «Ричнера-Ханхарта»), позднее было выявлено, что в основе патологии лежит дефект обмена тирозина. Частота болезни не установлена.

Тип наследования – аутосомно-рецессивный. Мутантный ген локализован на длинном плече хромосомы 16, в локусе 16q22.1- q 22.3.

Заболевание обусловлено дефицитом фермента тирозинамино-трансферазы, участвующей в превращении тирозина в 4-гидрокси-фенилпирувиновую кислоту (метаболический блок 3 на рисунке 1). В результате метаболического блока в тканях и биологических жидкостях накапливается тирозин, его кристаллы откладываются в клетках кожи и роговицы.

Время манифестации болезни варьирует от неонатального до подросткового возраста. Чаще первые признаки появляются в возрасте 1–4 лет. У 80% больных отмечаются типичные изменения кожи – буллезные поражения конечностей в основном в области ладоней и подошв с развитием болезненных гиперкератических бляшек. У 75% выявляется патология глаз в виде герпетического изъязвления роговицы, снижения остроты зрения, разнообразных проявлений конъюнктивита (светобоязни, усиленной васкуляризации склер, рези в глазах и т.д.).

Умственное развитие может быть различным, 60% больных страдают олигофренией, у многих отмечается неврологическая симптоматика:

нарушение мелкой моторики, речевые дефекты. В раннем возрасте у больных могут наблюдаться рвота, повышенная раздражительность или вялость, сонливость. Нередко дети отстают в физическом развитии.

Биохимическая диагностика:

-в крови и моче больных уровень тирозина значительно повышен; в моче определяются: 4-гидроксифенилпировиноградная, 4-гидроксифенилмолочная, 4-гидроксифенилуксусная, фенилуксусная кислоты, N -ацетилтирозин.

Разработаны молекулярно-генетические методы диагностики тирозинемии II-го типа с использованием полимеразной цепной реакции.

Лечение основано на строгом ограничении поступления с пищей фенилаланина и тирозина до минимальной суточной потребности. Успех диетотерапии зависит от времени ее начала. В случае раннего назначения диеты с первых месяцев жизни отмечено нормальное психическое и физическое развитие детей.

Тирозинемия III типа описана в 1983 г. O.Giardini с соавт. и F.Endo с соавт. Частота заболевания не установлена, в настоящее время описаны единичные больные с этой патологией.

В основе метаболических нарушений при «классической» тирозинемии 3a типа лежит изолированный дефицит p-ОНPPAD, участвующей в окислении продукта катаболизма тирозина – 4-гидроксифенилпировиноградной кислоты (метаболический блок 4 на рисунке 1).

Заболевание проявляется на первом году жизни, отмечаются судороги по типу инфантильных спазмов, расстройства дыхания, вялость, мышечная гипотония, атаксия, гемипарез, задержка психомоторного развития, увеличение печени. В старшем возрасте может наблюдаться тиреоидит.

Биохимическая диагностика:

– высокое содержание тирозина и его метаболитов в крови и моче; снижение активности 4-гидроксифенилпировинограддиоксигеназы в биоптатах печени;

– выраженная гипераммониемия с умеренным повышением фенилаланина в крови.

Для лечения назначается диетотерапия с ограничением поступления натурального белка, тирозина и фенилаланина до величины минимальной суточной потребности. Малобелковая диета способствует нормализации уровня тирозина в крови, однако степень ее клинической эффективности не установлена.

Вариантом заболевания является крайне редко встречающаяся тирозинемия IIIb типа или «Хокинсурия» (Hawkinsinuria), которая проявляется увеличенной экскрецией с мочой 2-л-цистеинил-5-1,4-дигидроксициклогексинил-5,1-уксусной кислоты, которая образуется из интермедиатов, возникающих вследствие аномальной активности p-ОНPPAD.

Проявлениями болезни являются метаболический ацидоз, задержка физического развития и исходящий от больного запах «плавательного бассейна» ("swimming pool"-like odor). Перечисленные симптомы быстро

снимаются при ограничении фенилаланина и тирозина в рационе больных до уровня, отвечающего минимальной физиологической потребности.

Общий принцип расчёта состава рациона больных тирозинемией I-III типов состоит в необходимости поддержания уровней фенилаланина и тирозина плазмы крови в пределах, указанных в таблице 1, за счёт замены части белков, поступающих с обычными пищевыми продуктами, на аминокислотную смесь, не содержащую фенилаланина и тирозина.

Таблица 2 – Референтные уровни фенилаланина и тирозина в плазме крови

Аминокислота	Уровень в плазме крови, ед. изм.	
	мкмоль/л	мг/100 мл
Фенилаланин	35-90	0,58-1,49
Тирозин	40-80	0,72-1,45

При составлении рациона больного важно учитывать, что слишком низкое потребление фенилаланина и тирозина так же вредно, как их избыток, поскольку при этом не обеспечиваются пластические потребности организма ребенка (расход аминокислот на синтез собственных белков), следствием чего может быть задержка роста и физического развития, снижение функции иммунитета и сопротивляемости организма внешним стрессорным факторам. Поэтому диетотерапия должна проводиться под регулярным контролем концентраций фенилаланина и тирозина в крови, которые не должны выходить за вышеуказанные интервалы референтных значений (таблица 2). При построении ежедневных диет следует руководствоваться ориентировочными величинами потребности в фенилаланине и тирозине у больных тирозинемией разных возрастных групп (таблица 3).

Таблица 3 – Ориентировочная потребность в фенилаланине (Фен) и тирозине (Тир) у больных тирозинемией I-III типа

Возраст больных	Форма заболевания		
	Тирозинемия Ia, Ib	Тирозинемия II, III	
	Потребность, Фен+Тир	Потребность, Фен	Потребность, Тир
1	2	3	4
Младенцы	мг/кг массы тела		
0 - <3 мес	65-155	30-90	35-90
3 - <6 мес	55-135	30-70	30-70
6 - <9 мес	50-120	25-50	25-50
9 - <12 мес	40-105	20-40	20-40
Дети	мг/день		
1 – <4 года	380-800	250-500	200-450
4 – <7 лет	390-900	260-550	250-500
7 – <11 лет	400-1000	270-600	260-550
Подростки и взрослые	мг/день		

1	2	3	4
Девушки 11- <15 лет	800-1200	300-650	290-500
Девушки 15- <19 лет	800-1200	280-700	270-450
Девушки 19 лет и старше	800-1000	270-700	260-450
Юноши 11- <15 лет	990-1200	275-700	260-550
Юноши 15- <19 лет	1000-1500	350-750	340-550
Юноши 19 лет и старше	1000-1500	340-750	330-550

Суточная энергетическая ценность рациона и потребление белка должны соответствовать норме физиологической потребности для данного возраста (приложение 1). Общее содержание фенилаланина и тирозина в суточном рационе, составленном из обычных пищевых продуктов, может быть рассчитано по данным, представленным в таблице 3. Оно не должно выходить за границы референтных значений, указанных выше в таблице 3. При этом следует учитывать, что основными источниками тирозина и фенилаланина в питании детей первых 6 месяцев жизни являются грудное молоко и/или адаптированная молочная смесь; у детей 6-12 месяцев жизни, в дополнение к этому, продукты прикорма на овощной, фруктовой и злаковой (безмолочной) основе. У больных старше 1 года источниками тирозина и фенилаланина являются фрукты, овощи и злаки (каши, хлеб). Недостающее до нормы физиологической потребности количество белка в рационе восполняется за счёт введения специализированного продукта без фенилаланина и тирозина, а недостающая до нормы энергетическая ценность у больных старше года компенсируется за счёт включения в рацион специализированных безбелковых продуктов на основе крахмала и, частично, за счет добавленного сахара.

Рекомендуемый состав аминокислотной смеси специализированных продуктов для больных тирозинемией всех возрастов представлен в таблице 4.

Таблица 4 – Рекомендуемый состав смеси аминокислот при тирозинемии

Аминокислота	Содержание		
	г/100 г смеси аминокислот	г/100 г белкового эквивалента	Скор по аминокислотной шкале женского молока, %
1	2	3	4
Аланин	4,6	5,5	-
Аргинин	6,3	7,5	-
Аспарагиновая кислота	10,1	12,0	-
Цистин	2,4	2,9	-

1	2	3	4
Глутаминовая кислота	10,0	11,9	-
Глутамин	4,2	5,0	-
Глицин	2,4	2,9	-
Гистидин	2,7	3,2	-
Изолейцин	5,9	7,0	153
Лейцин	10,1	12,0	121
Лизин моногидрохлорид	10,1	12,0	155
Метионин	2,4	2,9	157
Фенилаланин	0,0	0,0	0
Пролин	9,4	11,2	-
Серин	5,3	6,3	-
Треонин	5,1	6,1	120
Триптофан	1,9	2,3	119
Тирозин	0,0	0,0	0
Валин	7,1	8,4	165

Гомоцистинурия

Заболевание впервые описано в 1962 г N.A.Carson и D.W.Neil. Частота в популяции составляет 1:50000 - 1:250000. Ген локализован на длинном плече хромосомы 21, в локусе 21q22.1.

Тип наследования – аутосомно-рецессивный.

Выделяют 4 формы заболевания: В₆-зависимая (1-я форма) и В₆-резистентная (2-я форма) обусловлены недостаточностью фермента цистатионин-β-синтазы (CBS) (метаболический блок 1 на рисунке 2). Возможно также нарушение активности следующего фермента в этой метаболической цепи- цистотионазы (метаболический блок 2), однако оно является, по-видимому, клинически бессимптомным. Две следующие формы связаны с генетически детерминированными дефектами реметилирования метионина, возникающими вследствие нарушения активности 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин-метилтрансферазы (3-я форма, метаболический блок 3 на рисунке 2) и блоком фермента N (5,10)-метилентетрагидрофолатредуктазы (4-я форма, метаболический блок 4). В педиатрической практике наиболее часто встречаются две первые формы болезни.

При гомоцистинурии (ГЦУ) 1-й и 2-й формы происходит накопление гомоцистина (ГЦ) и метионина и их метаболитов в органах и тканях, что вызывает поражение ЦНС, соединительной ткани, печени, почек, структур глаз. Гомоцистин активирует фактор Хагемана, способствуя процессу тромбообразования в коронарных, сонных, почечных артериях, генерализованной венозной тромбоэмболии, приводящей к тяжелой инвалидизации и ранней смерти.

Первые симптомы заболевания выявляются в возрасте 3-5 лет. Изменения со стороны костно-суставной системы включают в себя

долихостеномелию, кифоз, сколиоз, воронкообразную или килевидную деформацию грудной клетки, арахнодактилию, гипермобильный синдром, вальгусную деформацию коленных суставов, остеопороз. Наблюдается изменение формы и расположения зубов, изменение структуры волос, нарушение пигментации кожи. Глазная симптоматика включает в себя подвывих хрусталика (у 60% пациентов), миопию, атрофию зрительных нервов, катаракту, отслойку сетчатки, глаукому.

У большинства пациентов, находящихся без лечения, быстро возникает умственная отсталость, судорожный синдром, гемиплегия, психозы. Возможно поражение печени, сопровождающееся увеличением концентрации печеночных трансаминаз.

Классификация гомоцистинурии

<i>Нарушение — пораженный компонент</i>	<i>Распределение по тканям</i>	<i>Хромосомная локализация</i>	<i>№ MIM</i>
10.1 Метионаденозилтрансфераза (MAT) печени	Печень		250850
10.2 Цистатионин бета-синтаза (CBS)	Печень; головной мозг; лимфобласты; культивируемые фибробласты, амниоциты и хориальные ворсины	21q22.3	236200
10.3 Гамма-цистационаза (СТН)	Печень; лимфобласты;	16	219500
10.4 Сульфитоксидаза, изолированная, или кофактор молибдена	Печень; почки; лёгкие; сердце; лимфобласты; хориальные ворсины; культивируемые фибробласты и амниоциты		272300
10.4.1. Тип А			252150
10.4.2 Тип В			252160
10.5 5,10-Метилентетрагидрофолат-редуктаза (MTHFR)	Печень; лимфоциты, лимфобласты; хориальные ворсины; культивируемые фибробласты	1p36.3	236250
10.6 Метионинсинтаза (метилкобаламин) cblE, cblG	Печень; культивируемые фибробласты и амниоциты		236270 250940
10.7 Метилмалонил-КоА-мутаза (аденозилкобаламин и метионинсинтаза метилкобаламин)	Печень; культивируемые фибробласты и амниоциты		277400 277410 277380

Легкая гипергомоцистинемиия

Клинические признаки:	наличие фактора риска (особенно в связи с недостаточностью фолата) при: - ранней сосудистой патологии (инфаркты, тромбозы, эмболии — не соответствующие детскому возрасту); - наличию дефектов нервной трубки при материнской гипергомоцистеинемии.
-----------------------	---

Причины:	<p>MTNFR—полиморфизм A222V (677C>T), термолабильный вариант, гомозиготность у 5% европейцев), в связи с относительной недостаточностью фолата.</p> <p>гетерозиготность по недостаточности цистатионин-β-синтазы;эндогенные и экзогенные нарушения метаболизма фолиевой кислоты;</p> <p>недостаточность витамина B12.</p>
Диагноз:	↑ гомоцистеин в плазме (специфический анализ) до 30-40 мкмоль/л, учесть метиониновую нагрузку
Терапия:	приём 5 мг/сут фолиевой кислоты, 100 мг/сут витамина B6 (пиридоксин).

Классическая гомоцистинурия

Клинические признаки:	эпилепсия, умственная отсталость, прогрессирующая близорукость (ранний симптом), подвывих хрусталика, остеопороз, тромбоэмболия,
Манифестация	прогрессирующая болезнь, обычно начинающаяся в школьном возрасте.
Фермент:	цистатионин-бета-синтаза.
Биохимия:	меняющаяся отягощенность по недостаточности фермента, накопление гомоцистеина →нарушение коллагена.
Диагноз:	АК в плазме: ↑ Met, ↑ гомоцист(е)ин (специфический анализ: > 150 мкмоль/л), ↓Cys;
Дифференциальный диагноз:	Нарушение синтеза метионина; дефекты кобаламина.
Терапия:	<p>Соблюдение диеты;</p> <p>приём 50-100 мг/сут пиридоксина (плюс 10 мг/сут фолиевой кислоты); в том случае, если это не оказывает воздействия:100 мг/кг/сут (при необходимости до 3г х3 г/сут).</p> <p>Цель: гомоцистеин в плазме < 30 мкмоль/л.</p>

Недостаточность цистатионин бета-синтазы (CBS)

Система	Симптомы/маркеры	Детский возраст	Взрослые
Специфические клинические симптомы	Эктопия хрусталиков	±	±
	Умственная отсталость	±	±
	Тромбоэмболические осложнения	±	±
Специфические клинические симптомы	Остеопороз	±	±

Специальная лаборатория	Метионин в плазме крови	↑	↑
	Гомоцист(е)ин, свободный /общий в плазме крови	↑	↑
	Гомоцистеин-цистеин в плазме крови	↑	↑
	Цистин в плазме		
	Гомоцистин в моче	↓	↓
	Гомоцистеин-цистеин в моче	↑	↑
	Проба на нитроцианид в моче	↑	↑
ЦНС	Умственная отсталость	±	±
	Психиатрические симптомы	±	±
	Эпилепсии	±	±
	Инфаркты	±	±
Глаза	Близорукость	±	±
	Эктопия хрусталиков глаза	±	±
Скелетная	Сколиоз	±	±
	Арахнодактилия— «марфаноподобные признаки»	±	±
	Деформация грудины	±	±
	Вальгусная деформация колена	±	±
	Остеопороз	±	±
Сосудистая	Окклюзии	±	±
Кожа	Прилив крови к лицу	±	±

Недостаточность 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR)

Система	Симптомы/ маркеры	Детский возраст	Взрослые
Специфические клинические симптомы	Умственная отсталость	±	±
Специальная лаборатория	Метионин в плазме крови	n или ↓	n или ↓
	Гомоцист(е)ин, свободный /общий в плазме крови	↑	↑
	Гомоцистеин-цистеин в плазме крови	↑	↑
	Проба на нитроцианид в моче	+	+
	Гомоцистин в моче	↑	↑
	Цистатионин в моче	n или ↑	n или ↑
	5-Метил-THF в ЦСЖ	↓	↓
	Аномальная ЭЭГ	±	±
ЦНС	Умственная отсталость	±	±
	Нарушения походки	±	±
	Психиатрические расстройства		±
	Микроцефалия		
	Эпилепсии	±	±
		±	±

Сосудистая	Окклюзии	±	±
Мышечная	Слабость в конечностях	±	±

Функциональная недостаточность метионинсинтазы (cblE, cblG)

<i>Система</i>	<i>Симптомы/ маркеры</i>	<i>Детский возраст</i>	<i>Взрослые</i>
Специфические клинические симптомы	Отставание в развитии Мегалобластная анемия	+	+
Специальная лаборатория	Гомоцистин в моче Метионин в плазме крови Гомоцист(е)ин, свободный /общий в плазме крови	↑ ↓- n ↑	↑ ↓- n ↑
Обычная лаборатория	Макроцитарная анемия Аномальная ЭЭГ	+	+
		±	±
ЦНС	MPT: атрофия головного мозга Умственная отсталость Гипотония Эпилепсии Нарушение походки Периферическая невропатия	± ± ± ± ± ±	± ± ± ± ± ±
Глаза	Нистагм Аномальная электроретинограмма Пониженная острота зрения	± ± ±	± ± ±

Недостаточность сульфитоксидазы

<i>Система</i>	<i>Симптомы/ маркеры</i>	<i>Детский возраст</i>	<i>Взрослые</i>
Специфические клинические симптомы	Приступы, не поддающиеся лечению Эктопия хрусталиков глаза Задержка психомоторного развития	+	+
Обычная лаборатория	При недостаточности кофактора молибдена: мочевая кислота в плазме мочевая кислота в моче	↓ ↓	↓ ↓
Специальная лаборатория	Тест на содержание сульфита в моче S-Сульфоцистеин в плазме S-Сульфоцистеин в моче Таурин в плазме Таурин в моче Сульфат в моче Цистин в плазме Тиосульфат в моче При недостаточности кофактора молибдена: ксантин в моче	+	+
		↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↓ ↓ ↑	↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↓ ↓ ↑

	гипоксантин в моче МРТ/КТ: атрофия головного мозга, дилатированные желудочки	↑ ↑	↑ ↑ ±
ЦНС	Аксиальная гипотония/ периферическая гипертония Основные моторные приступы Отставание в развитии Гемиплегия, атаксия, хорееподобные движения	+ +	 + + +
Глаза	Эктопия хрусталиков		+
Желудочно- кишечный тракт	Затруднения при вскармливании	+	+

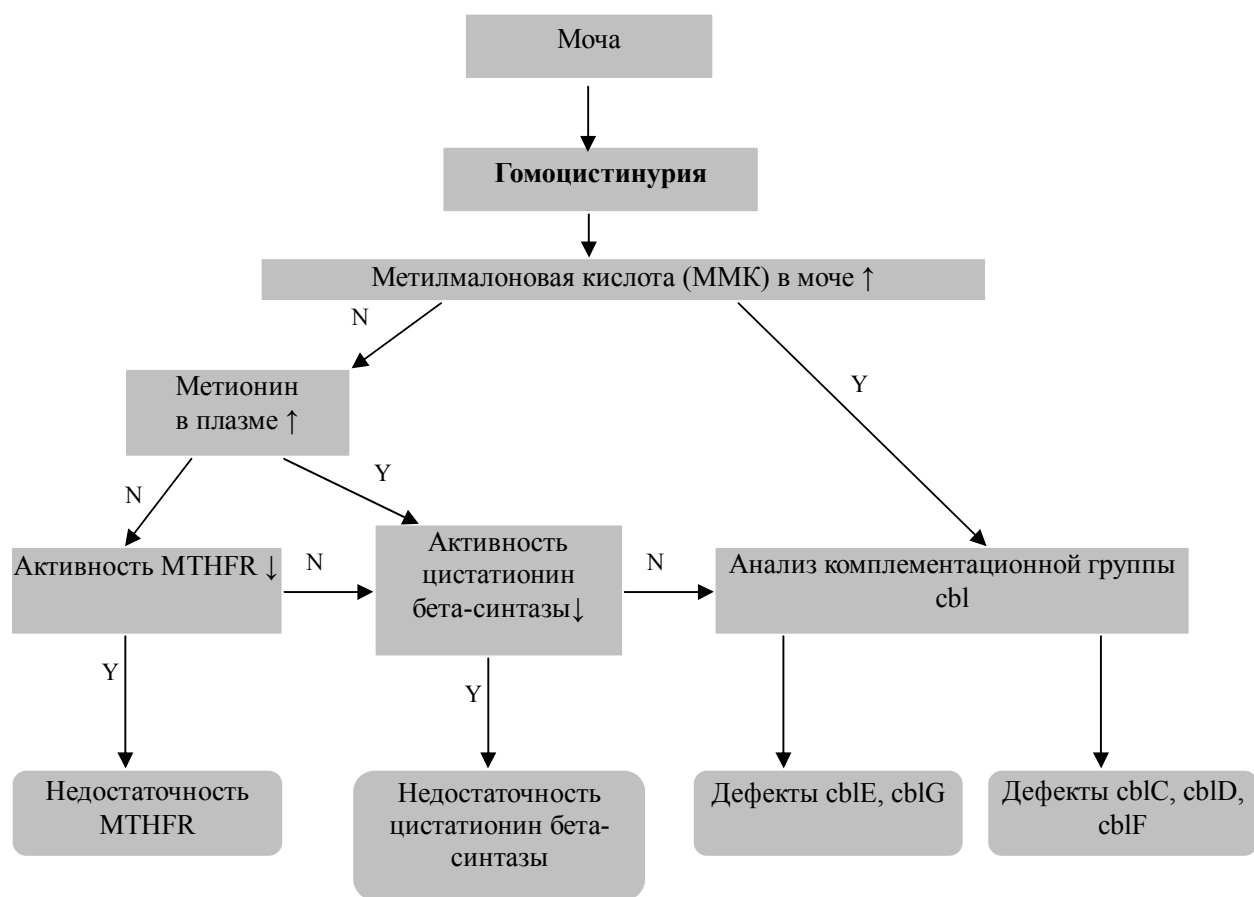
Функциональная недостаточность метилмалонил-CoA-мутазы и метионинсинтазы (cblC, cblD, cblF)

<i>Система</i>	<i>Симптомы/ маркеры</i>	<i>Детский возраст</i>	<i>Взрослые</i>
Специфические клинические симптомы	Отставание в развитии Задержка в развитии Мегалобластная анемия	± ±	± ± ±
Специальная лаборатория	Гомоцистин в моче Метилмалоновая кислота в моче Метионин в плазме крови Гомоцист(е)ин, свободный /общий в плазме крови	↑ ↑ ↓- n ↑	↑ ↑ ↓- n ↑
Обычная лаборатория	Макроцитарная анемия Гиперсегменто-ядерные гранулоциты Тромбоцитопения		± ± ±
ЦНС	Умственная отсталость Гипотония Летаргия Эпиприступы Мышечная спастичность Миелопатия Нарушение походки Нарушения речи Деменция Острый психоз	± ± ±	± ± ± ± ± ± ± ±
Глаза	Дегенерация сетчатки		±

Недостаточность гамма-цистатионазы

<i>Система</i>	<i>Симптомы/ маркеры</i>	<i>Детский возраст</i>	<i>Взрослые</i>
Специфические клинические симптомы	Отсутствуют		
Специальная лаборатория	Цистатионин в плазме крови Цистатионин в моче	↑ ↑	↑ ↑

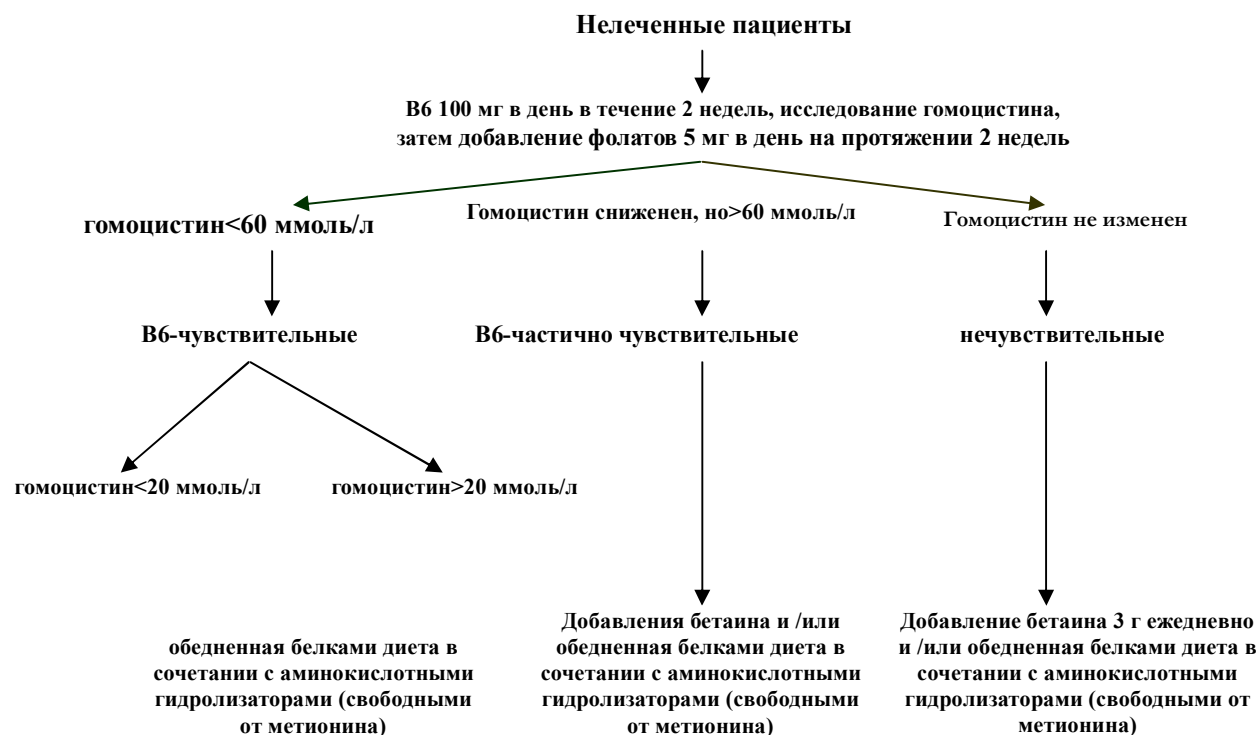
Диагностический алгоритм



Пренатальная диагностика

	Нарушение	Материал	Триместры беременности
10.2	Недостаточность CBS	Хориальные ворсины, культивируемые амниотические клетки	I, II
10.4	Недостаточность сульфитоксидазы	Хориальные ворсины, околоплодные воды, культивируемые амниотические клетки	I, II
10.5	Недостаточность MTHFR	Хориальные ворсины, культивируемые амниотические клетки	I, II
10.6	Дефекты cblE	Культивируемые амниотические клетки	II
10.7	Дефекты cblC и cblF	Культивируемые амниотические клетки	II

Цистатионин-бета-синтазы дефицит: схема лечения и мониторинга



Лечение беременных с ГЦУ

Триместры беременных	Исследования	Лечение
I и II триместры	Еженедельные Гомоцистин общий и свободный в плазме	Ежедневно Низко белковая диета 10 г/кг. Смеси аминокислот, лишенные метионина 180 д. Порошок цистеина 1,5-2д. Аспирин 75мг Витамин В12 - 1мг в/м Бетаин 100-150 мг/кг Пиридоксин 100мг Низко-молекулярный гепарин (ежедневные инъекции) Селен и цинк (если их уровень снижен)

Основные дифференциально-диагностические критерии различных форм гомоцистинурии и моногенных форм соединительно-тканых дисплазий

Признаки заболевания	Синдром Билса	Синдром Стиклера	Синдром Вейла-Марчезани	Гомо-цистинурия	Синдром Марфана
Тип наследования:					
А/Д	+	+	+	-	+
А/Р	-	-	-	+	-
Изменения опорно-двигательного аппарата:					
арахнодактилия	+	+	-	+	+
длинные тонкие пальцы	+	+	-	+	+
брахидактилия	-	-	+	-	-
Телосложение:					
астеническое	+	+	-	+	+
гиперстеническое	-	-	+	-	-
Деформация грудной клетки	+/-	-	-	+/-	+
Кифосколиоз	+	+	-	+	+
Разболтанность суставов	-	+/-	-	-	+
Врожденные контрактуры крупных и мелких суставов	+	-	-	-	-
Остеопороз	-	-	-	+	-
Развитие артрозо-артритов	-	+	-	-	-
Сморщенная форма ушной раковины	+	-	-	-	-
Патология сердечно-сосудистой системы:					
врожденные пороки сердца	-	-	+	-	+/-
пролапс митрального клапана	-	-	-	-	+
аневризма аорты	-	-	-	-	+
тромбоэмболии	-	-	-	+	-
Патология глаз:					
подвывих хрусталиков	-	-	+	+	+
микросферофакия	-	-	+	-	-
вторичная глаукома	-	-	+/-	+	+/-
врожденная миопия высокой степени	-	+	+/-	-	+

Поражение ЦНС:					
снижение интеллекта	-	+/-	+/-	+	+/-
парезы, параличи	-	-	-	+	-
судороги	-	-	-	+/-	-
Лабораторные данные					
Изменения аминокислотного спектра сыворотки крови и мочи					
повышение уровня метионина	-	-	-	+/-	-
появление гомоцистина	-	-	-	+	-
снижение цистина	-	-	-	+	-
Повышение показателей почечной экскреции метаболитов соединительной ткани:					
оксипролина	+	+	+/-	+	+
ГАГ	+	+	+/-	+	+

В настоящее время Европейской Ассоциацией E-HOD разработана рабочая классификация, которая позволяет в процессе уточнения диагноза определить конкретную форму серосодержащих аминокислот.

В соответствии с определением Ассоциации – гомоцистинурия, нарушение метилирования и дефицит фолатов является группой врождённых нарушений обмена с редким типом интоксикации и схожим фенотипом.

Главные типы гомоцистинурии:

- Дефицит цистатионин-бета-синтазы (CBS);
- Дефицит метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR);
- Комбинированная гомоцистинурия и метилмалоновая ацидурия тип C (CbIC);
- Комбинированная гомоцистинурия и метилмалоновая ацидурия тип D (CbID);
- Дефицит метионин синтазы редуктазы (CbIE);
- Комбинированная гомоцистинурия и метилмалоновая ацидурия тип F (CbIF);
- Дефицит метионинсинтазы (CbIG);
- Комбинированная гомоцистинурия и метилмалоновая ацидурия тип J (CbIJ).

Нарушения метилирования:

- Дефицит аденозилтрансферазы I/I 11 (MAT).
- Дефицит глицин N-метилтрансферазы (GNMT).
- Дефицит S-аденозил-гомоцистеин-гидроксилазы (SAHH).
- Дефицит аденозинкиназы (ADK).

Главные типы нарушения фолатов:

- Дефицит метилентетрагидрофолатдегидрогеназы (MTHFD);
- Наследственное нарушение абсорбции фолата (GFT);
- Дефицит формиминотрансферазы (FTCD).

В Европе зарегистрировано около 1500 пациентов. Другие гомоцистинурии и нарушения метилирования очень редки (около 100 пациентов).

Существует два подтипа дефицита CBS: пиридоксин-реагирующее и пиридоксин-нереагирующее заболевание, определённое метаболической реакцией пациента на лечение пиридоксином. Наследственное нарушение фермента вызывает прогрессивное накопление общего гомоцистеина до токсических уровней в тканях и плазме и повышенный гомоцистеин в моче.

Клинический эффект и осложнения

Гомоцистинурия (ГЦУ) имеет определённый эффект на многочисленные органы и системы, такие как глаза, скелет, сердечно-сосудистую систему и неврологическую систему, с проявлениями заболевания многих органов с началом в младенчестве или детстве до тромбоэмболии в раннем или среднем возрасте. Если не лечить, то состояние может быть фатальным. Глазные осложнения включают эктопию хрусталика и миопию. Подвывих хрусталиков в одном или обоих глазах, миопия в раннем возрасте является очень тяжёлой и прогрессируют очень быстро, а миопия вместе с задержкой развития и марфаноидными признаками являются ранними признаками гомоцистинурии. Сублюксация хрусталика с прогрессивной глаукомой – высоко специфичный признак ГЦУ. Поражение ЦНС вследствие тромбозов сосудов мозга определяет спастические параличи, парезы, умственную отсталость и особенности нервно-психической деятельности – слабая переключаемость внимания, низкая работоспособность, некритическое отношение к своим возможностям, превалирование конкретных связей в мышлении, дизлалия, амимичное лицо, немотивированная улыбка. Скелетные осложнения включают марфаноидную внешность и остеопороз, который определяется радиационно у 50% пациентов до 15 лет. *Сердечно-сосудистые осложнения являются распространёнными и могут встречаться в различных участках (рисунок). Не проходившие лечение пациенты имеют 30% риск сосудистых болезней до 20 лет и 50% риск к 30 годам.*

Механизм изменений сердечно-сосудистой системы.

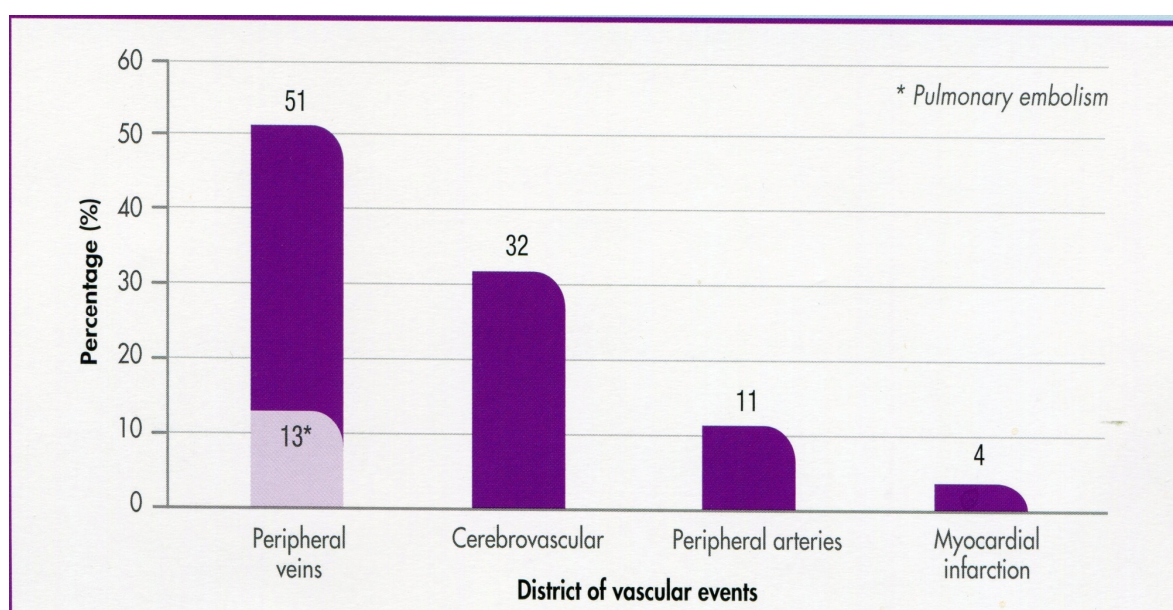
Тромбоэмболии вследствие десквамации эпителия, снижение выживаемости и быстрого оборота тромбоцитов, фибриногенов и плазминогенов. Повышенный синтез тромбосана, активирующего тромбоциты. Активация гомоцистеином прокоагулянтной активности тканевого фактора. Влияние гомоцистеина, низкой концентрации фолатов и витамина В6 на развитие внечерепного стеноза сонной артерии. Гомоцистеин –

независимый фактор атеросклеротического поражения сосудов, не связанный с гиперлипидемией, гипертензией, диабетом и курением.

Риск развития сосудистых поражений при ГЦУ.

10% риска развития заболеваний коронарных артерий в популяции связаны с повышенным уровнем гомоцистеина. В семьях с ранним заболеванием коронарных артерий 12-14% имеют гомоцистеинемию. В семьях с венозными тромбозами 15% имеют гомоцистеинемию. 30% больных с преждевременной окклюзионной болезнью артерий являются гетерозиготами по ГЦУ с гипергомоцистеинемией. У 9% мужчин и 5,4% женщин смерть от заболевания коронарных сосудов может быть предупреждена обогащением мучных или крупяных продуктов 350 мг фолиевой кислоты на 100г пищи.

Распределение сосудистых болезней у пациентов с гомоцистинурией



Неврологические осложнения включают когнитивные нарушения, самые распространённые нарушения центральной нервной системы при гомоцистинурии. Средние показатели IQ 57 и 79 были отмечены у пиридоксин-независимых и пиридоксин-зависимых пациентов.

Лечение и роль бетаина. Гомоцистинурия является излечимым состоянием. Раннее, эффективное лечение может предотвратить развитие глазных, скелетных, тромбоэмболических осложнений и обеспечить нормальное развитие интеллекта. Первоначальной целью лечения является снижение и, если возможно, нормализация накопления гомоцистеина в тканях и плазме для того, чтобы предотвратить возникновение симптомов или замедлить прогрессирование уже существующих.

Виды лечения, отдельно или в комбинации: пиридоксин и другие витамины – тест нагрузки пиридоксином показали реакцию на пиридоксин у этих пациентов (только у около 50%) вследствие приёма добавок пиридоксин+фолат+кобаламин. Диета с ограничением метионина и добавкой

цистеина – большинство пиридоксин-реагирующих и все нереагирующие на пиридоксин пациенты должны придерживаться этой диеты, хотя часто она очень плохо переносится.

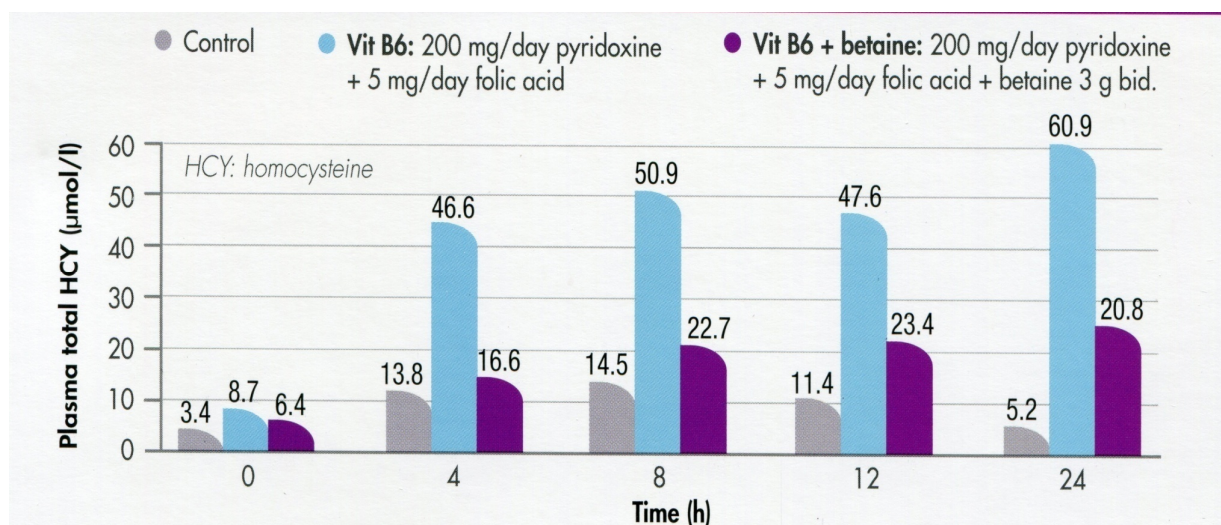
Безводный бетаин – дополнительное лечение, которое снижает уровень гомоцистеина плазмы и у пиридоксин-реагирующих, и нереагирующих пациентов. Бетаин, метильный донор в реакциях трансметилирования, активирует альтернативный путь реметилирования для гомоцистеина. У пациентов с гомоцистинурией, бетаин повышает концентрацию метионина в плазме и тканях и понижает концентрацию гомоцистеина.

Бетаин является эффективным дополнением к терапии и специальной диете для биохимического контроля гомоцистинурии.

Биохимическая эффективность бетаина.

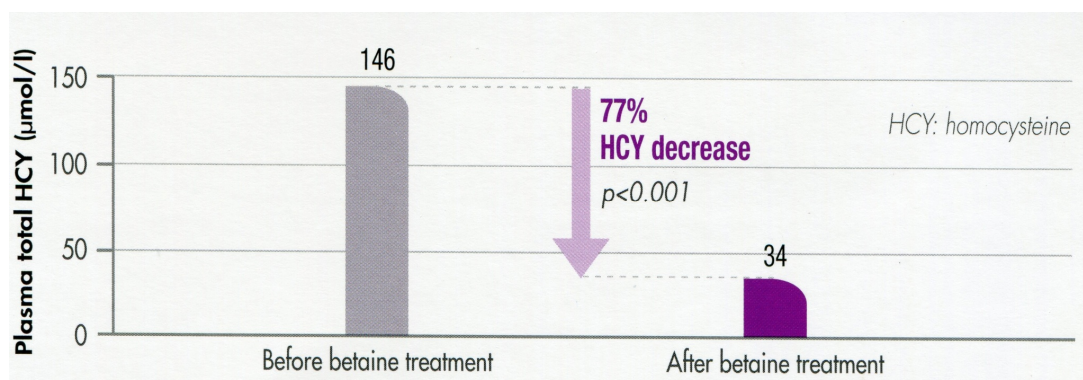
Бетаин эффективно снижает уровни гомоцистеина у пиридоксин-реагирующих пациентов как показано действием пероральной нагрузки метионина до и после добавления бетаина к стандартной витаминной добавке. Когда бетаин был добавлен к лечению пиридоксином, реакция гомоцистеина на нагрузку метионином была снижена до почти нормы.

Эффективность пероральной нагрузки метионина на уровни общего гомоцистеина у пиридоксин-реагирующих пациентов с гомоцистинурией



Бетаин также снижает уровень гомоцистеина у пиридоксин-нерагирующих пациентов. К примеру, в группе из 10 пациентов с классической гомоцистинурией, нереагирующих на высокие дозы пиридоксина, 3-4 недели лечения бетаином в дозе 6 г/в день, дополнительно к 100 мг/в день пиридоксина и 5 мг/в день фолиевой кислоты, понизило уровень гомоцистеина в плазме в среднем на 77%.

Эффективность лечения бетаином на уровень общего гомоцистеина у пиридоксин-нереагирующих пациентов с гомоцистинурией



Бетаин является эффективным и для пиридоксин-реагирующей и для нереагирующей на пиридоксин гомоцистинурии.

Клиническая эффективность бетаина.

Клиническая эффективность бетаина при глазных осложнениях. К возрасту 10 лет, у 70% всех не проходивших лечение пациентов с гомоцистинурией будет развиваться подвывих хрусталиков. Раннее лечение замедляет или предотвращает вывих хрусталика. Оптимальный биохимический контроль уровня гомоцистеина также снижает прогрессирование миопии, показывая, что бетаин может иметь важную роль в предотвращении или подавлении этих глазных осложнений.

Клиническая эффективность бетаина при сосудистых и тромбоэмболических осложнениях. Сосудистые и тромбоэмболические осложнения представляют собой огромный риск для здоровья и жизни пациентов с гомоцистинурией. Исследования показали, что снижение уровня общего гомоцистеина с помощью лечения значительно снижает риск таких осложнений (развитие болезни у 2 против ожидаемых 21 болезней в группе из 32 пациентов с гомоцистинурией и имевших сосудистую болезнь; 0 болезней в течение 258 пациенто-лет лечения в подгруппе из 15 пиридоксин-нереагирующих пациентов получающих бетаин).

Клиническая эффективность бетаина при когнитивных нарушениях. Когнитивные нарушения являются самыми распространёнными неврологическими нарушениями у пациентов с гомоцистинурией, у которых большие пределы IQ (10-138; средний показатель 64). Мало исследований изучило эффект лечения на когнитивные нарушения, но Яп и коллеги показали, что среди новорожденных, начавших раннее лечение с ограничением метионина, средний показатель IQ был 105.8 (84-120), тогда как в группе с плохой переносимостью, средний показатель IQ был 80.8 (40-103).[8] Так как бетаин может дальше понижать уровень гомоцистеина по сравнению с теми, которые были достигнуты только диетой, очень вероятно, что применение бетаина дополнительно к ограничению метионина повысит число пациентов, которые избегают когнитивного нарушения вследствие гомоцистинурии.

Широкий спектр заболеваний связан с увеличением концентрации общего гомоцистеина. Целью данного обзора является предоставление международного экспертного мнения о практических аспектах определения общего гомоцистеина в клинической практике и в исследованиях и об актуальности измерения общего гомоцистеина. Повышенный общий гомоцистеин является чувствительным маркером дефицита фолиевой кислоты и кобаламина (витамин В12) и независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Плазменные концентрации гомоцистеина также связаны с врожденными дефектами, осложнениями беременности, психическими расстройствами, и когнитивными нарушениями у пожилых. Измерение гомоцистеина в клинической диагностике, таким образом, имеет потенциально большое значение. С введением анализов гомоцистеина в середине 1980-х годов началась новая эра исследований ГЦУ.

Несколько обзоров об определениях гомоцистеина были опубликованы, немногие предоставили рекомендации для их использования в клинической практике. Наша цель заключалась в рассмотрении практических аспектов определения гомоцистеина в клинической практике, а также в исследованиях для изучения данных о диагностике гомоцистеина или как скрининг-тесты в нескольких группах населения.

При всех имеющихся анализах, в плазму или сыворотку первоначально вводится редуцированное вещество, которое преобразует все виды ГЦ в редуцированную форму, которая измеряется либо сразу, либо после дериватизации. Преимущества хроматографических анализов включают в себя широкий аналитический диапазон: одновременное определение других соединений (например, другие серосодержащие аминокислоты и ММК), а иногда более низкая стоимость, чем коммерческие анализы на основе реагента. Различные методы гомоцистеина дают сравнимые результаты, но различия между методами и среди лабораторий значительны.

Биологические детерминанты.

Детерминанты гомоцистеина плазмы включают:

- генетические,
- физиологические факторы;
- факторы образа жизни;
- различные заболевания;
- препараты.

Многие из этих факторов приводят к изменению концентраций гомоцистеина путем изменения функции или концентрации в крови витаминов группы В, в частности фолиевой кислоты и кобаламина, и/или путем воздействия на функцию почек или, более редко, влияя на активность ферментов.

Причины повышенных концентраций гомоцистеина варьируются в зависимости от возраста человека и степени увеличения гомоцистеина.

Низкий показатель фолиевой кислоты или кобаламина, или нарушение почек отвечают за большинство случаев повышенного гомоцистеина.

Гомозиготность по полиморфизму метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) 677C3T является наиболее распространенной генетической детерминантой. Люди с генотипом MTHFR 677TT обычно имеют показатель гомоцистеина приблизительно на 2,5 мкмоль/л выше, чем те, у кого вариант 677CC, но это зависит от показателя фолиевой кислоты и рибофлавина. Большинство других генетических полиморфизмов ферментов, связанных с ГЦ, имеют небольшое влияние на концентрацию гомоцистеина.

Референтные значения

Референтные значения могут быть установлены для различных популяций для учета важных различий, в том числе связанных с немодифицируемыми факторами такими как возраст, пол и национальность, а также модифицируемыми факторами, такими как питание, образ жизни и болезни.

Возраст, пол и беременность.

Пропорция гомоцистеина выше верхнего предела схожа у взрослых мужчин и женщин. Во время беременности, средние концентрации и верхние пределы гомоцистеина заметно ниже, что только частично объясняется гемодилюцией и сниженным альбумином плазмы во время беременности.

Функция почек и креатинин. Гомоцистеин зависит от функции почек и синтеза креатинина. Как правило, референтные пределы для гомоцистеина рассчитывают после исключения лиц с повышенным уровнем креатинина или нарушением функции почек. Другой возможностью является установление различных референтных пределов для различных концентраций креатинина, например, путем использования номограммы. Такие данные в настоящее время не доступны.

Состояние питания и образ жизни

Заметное влияние витаминного статуса на референтные пределы освещает проблему определения "предполагаемых здоровых людей". У большинства взрослых, которые не едят пищу обогащенную фолиевой кислотой, верхний предел составляет 15-20 мкмоль/л и даже выше. Тем не менее, у взрослых с хорошим витаминным статусом или здоровым образом жизни, верхний предел ~ 12 мкмоль/л. Введение обогащения фолиевой кислоты в США значительно снизило распространенность гипергомоцистеинемии. У взрослых, которые едят обычную, но необогащенную пищу, использование пищевых добавок с фолиевой кислотой или здоровый образ жизни позволит снизить среднюю концентрацию гомоцистеина на 10-30%, а верхний референтный предел будет снижен в аналогичной пропорции.

Внутрииндивидуальные различия. Внутрииндивидуальные различия относятся к отношениям между повторным тестированием одного и того же человека в различное время. В повседневной клинической практике, внутрииндивидуальное различие отображает надежность одного измерения, и

это определяет величину изменения между двумя измерениями, что имеет важное значение, например, в ответ на лечение или заболевание. Коэффициент вариации для гомоцистеина составляет ~ 8% у здоровых старше 1 года.

Следовательно, у человека со средним показателем гомоцистеина 10 мкмоль/л, повторный анализ дал бы значение между 9,2 и 10,8 мкмоль/л в 70% и 8,4 и 11,6 мкмоль/л в 95% тестов. Внутрииндивидуальные различия гомоцистеина могут показаться существенными, но сопоставимы с вариабельностью общего холестерина и систолического артериального давления.

Нагрузочный тест с метионином

Нагрузочный тест с метионином первоначально был разработан для того, чтобы диагностировать гетерозиготность по дефициту цистатионин β-синтазы. В настоящее время тест используется для идентификации лиц с легким нарушением метаболизма Нсу, в частности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у которых гомоцистеин натошак может быть нормальным, но концентрация постнагрузки гомоцистеина увеличена. Нагрузка метионином включает в себя прием 100 мг метионина/кг массы тела и измерение гомоцистеина обычно через 4-6 ч после приема метионина. 2 часа после нагрузки метионином, гомоцистеин был одобрен и может быть более практичнее в клинических условиях, но он, вероятно, имеет большую вариабельность, чем 4- или 6-ч тест.

Есть несколько побочных эффектов нагрузки метионином, но недавно была описана смерть от передозировки. Таким образом, большинство лиц с повышенным гомоцистеином после нагрузки имеют концентрацию гомоцистеина натошак либо выше нормы или в пределах нормы.

Факты и рекомендации для использования гомоцистеина в диагностике и оценке риска. Существуют три основные показания для определения гомоцистеина:

- а) для диагностики гомоцистинурии,
- б) выявление лиц с риском развития дефицита кобаламина или фолиевой кислоты,
- в) для оценки гомоцистеина как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний и других нарушений.

Данные по измерению гомоцистеина, существующих для многих состояний, здесь не обсуждаются (например, витамин В2 и В6, рак, псориаз, ревматоидный артрит, а также фибромиалгия), но доказательств недостаточно, чтобы в таких ситуациях рекомендовать исследование гомоцистеина на регулярной основе.

Гомоцистинурия. Целевые группы населения включают пациентов, в частности, детей и молодёжь с симптомами гомоцистинурии, включая тромбоэмболию, дислокацию хрусталика, прогрессирующую близорукость, остеопороз, Марфаноподобный фенотип, необъяснимую умственную

отсталость, психические расстройства, или мегалобластную анемию, а также братьев и сестер или детей пациентов с гомоцистинурией.

Справочная информация. Гомоцистинурия относится к редким врожденным нарушениям обмена веществ, ведущих к экскреции большого количества гомоцистеина в сочетании с сильно повышенными концентрациями гомоцистеина плазмы, как правило >100 мкмоль/л. Наиболее распространенной причиной является дефицит цистатионин-β-синтазы, но также может встречаться нарушенное реметилирование Нсу связанное с нарушениями метионина, MTHFR, факторов или ферментов, участвующих в транспорте или метаболизме кобаламина. Независимо от локализации дефекта, эти пациенты имеют высокий риск преждевременных, часто со смертельным исходом, тромбоэмболических осложнений. Частота распространенности дефицита цистатионин-β-синтазы составляет 1 на 20000 новорожденных.

Дефицит цистатионин-β-синтазы разделён на пиридоксин-реагирующий и пиридоксин-нереагирующий варианты, в зависимости от эффекта пиридоксина на концентрацию гомоцистеина. Пациенты с пиридоксин-нереагирующим дефицитом цистатионин β-синтазы часто имеют тяжелый клинический фенотип с ранним началом симптомов, но обе группы могут страдать от серьезных осложнений. Дислокации хрусталика и близорукость, как правило, являются первыми признаками, но у некоторых пациентов наблюдается несколько типичных симптомов и впервые диагностированы после ССЗ. Ранняя диагностика и лечение пиридоксином и / или фолиевой кислотой и бетаином, предпочтительно с детства, может предотвратить ССЗ и большинство клинических симптомов. Благоприятный эффект понижающей гомоцистеин терапии не зависит от реакции на пиридоксин.

Большинство людей, гетерозиготных по дефициту цистатионин-β-синтазы имеют нормальный уровень гомоцистеина натощак, но концентрации гомоцистеина в моче могут быть повышены, а некоторые, но не все реагируют на нагрузку метионином с аномальным увеличением гомоцистеина. Повышенная концентрация гомоцистеина после нагрузки является фактором риска сосудистых заболеваний и дефектов нервной трубки (ДНТ), но гетерозиготность дефицита цистатионин-β-синтазы не частое явление при этих состояниях, а у людей, которые являются гетерозиготами не имеют повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний.

По сравнению с дефицитом цистатионин-β-синтазы, меньше известно о врожденных нарушениях, приводящих к нарушению реметилирования гомоцистеина. Эти дефекты обычно, но не всегда, становятся клинически очевидными в раннем возрасте и связаны с задержкой развития, мегалобластной анемией и миелопатией. При дефиците MTHFR, мегалобластная анемия не наблюдается, и задержка развития является наиболее общим признаком. Фенотип всех вариантов гомоцистинурии может существенно варьировать, даже в пределах одной семьи. Эффект лечения кобаламином, фолиевой кислотой, и/или бетаином является различным, но может быть успешным, если лечение начато рано.

Гомоцистеин в диагностике гомоцистинурии. За исключением близких родственников пациента с гомоцистинурией, гипергомоцистеинемия редко объясняется генетическими дефектами вызывающими гомоцистинурию. Тем не менее, у лиц с повышенным гомоцистеином >100 мкмоль/л, гомоцистинурию следует подозревать. При более лёгких вариантах могут быть более низкие концентрации гомоцистеина. Высокий метионин (в 10-50 раз выше нормы) в сочетании с низким цистатионином свидетельствует о дефиците цистатионин В-синтазы, низкий или нормальный метионин в сочетании с повышенным цистатионином предполагает нарушение реметилирования гомоцистеина. Люди с дефицитом MTHFR имеют концентрацию фолата в пределах нормы, тогда как у людей с дефицитом метионин- синтазы или нарушением внутриклеточного метаболизма кобаламина имеют низкий уровень фолатов и мегалобластную анемию.

Диагностика дефицита фолиевой кислоты или кобаламина не проста. Определение дефицита обсуждается и нет никаких золотых стандартов диагностики. Мегалобластные изменения являются поздним проявлением в патологическом процессе, а психоневрологические симптомы могут присутствовать без гематологических изменений. Кроме того, хронические, низко-нормальные концентрации витамина связаны с серьезными заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые заболевания, рак, осложнения при беременности, врожденные дефекты, психические расстройства и когнитивные нарушения. Результатом повышенной метилмалоновой кислоты или гомоцистеина является нарушенная функция витаминов, а концентрации метаболитов обычно возвращаются к норме в течение 1 или 2 недель после соответствующего лечения витаминами.

Сравнение анализов крови. Ни один анализ крови, используемый для оценки витаминного статуса не обеспечивает точный диагноз, но каждый имеет свои преимущества и ограничения. Среди метаболитов, метилмалоновую кислоту часто считают лучше гомоцистеина в отношении дефицита кобаламина потому, что она более специфична и менее подвержена преаналитическим ошибкам, чем гомоцистеин. У человека с нормальной почечной функцией и низким кобаламином, повышенные концентрации метилмалоновой кислоты часто наблюдаются как доказательство нарушенной функции кобаламина.

Аргументом против использования измерений гомоцистеина является то, что это не специфический анализ, так как на концентрацию влияет множество факторов. Однако большинство из этих факторов изменяют концентрации гомоцистеина через их влияние на фолаты или кобаламин. Кроме того, большинство измерений фолиевой кислоты и кобаламина используется для скрининга или в связи с неспецифическими симптомами, которые могут быть объяснены дефицитом любого витамина.

Гомоцистеин в оценке статуса витамина. Несмотря на ограничения опубликованных исследований, данные свидетельствуют о том, что повышенный гомоцистеин или метилмалоновая кислота в сочетании с низкой

концентрацией витамина лучше, чем по отдельности, выявляют лиц с симптомами и тех, у кого наблюдается улучшение от лечения. Высокие концентрации гомоцистеина или метилмалоновой кислоты может также помочь выявить лиц с риском развития побочных эффектов от лекарств, которые пагубно влияют на показатель фолиевой кислоты или кобаламина.

Сердечно-сосудистые болезни (ССБ). Целевые группы населения включают людей с установленным или с высоким риском развития окклюзионного поражения артерий или вен. Гомоцистинурия, не зависимо от ферментативного нарушения, приводит к сильному повышению гомоцистеина и высокой вероятности артериальной и венозной тромбоэмболии. Эти пациенты также имеют сосудистые изменения, это наблюдение привело к тому, что McCully в 1969 предложил теорию гомоцистеина в развитии атеросклероза среди всего населения. С тех пор связь между гомоцистеином и сердечно-сосудистыми заболеваниями отмечалась во многих эпидемиологических исследованиях.

Умеренно повышенный гомоцистеин связан как с венозной, так и артериальной окклюзией. Отношения между гомоцистеином и сердечно-сосудистыми заболеваниями зависят от дозы и независимы от других факторов риска.

Полиморфизм MTHFR 677C3T→T, который является значительным фактором риска повышения гомоцистеина, но не сердечно-сосудистых заболеваний, явное расхождение между проспективными и ретроспективными исследованиями случай-контроль, а также недостаток данных контролируемых клинических исследований.

Очевидное отсутствие эффекта MTHFR 677C3T→T связано с небольшой выборкой большинства исследований. В недавнем метаанализе, в том числе 11 000 случаев сердечно-сосудистых заболеваний и 13000 лиц из контрольной группы, генотип TT был ассоциирован с 16% увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Это увеличение риска соответствует степени увеличения гомоцистеина наблюдаемого у лиц с генотипом TT. Таким образом, результаты для лиц с MTHFR 677TT поддерживают гипотезу о том, что Hcy причинно связан с ССБ.

Существует различие между проспективными и ретроспективными исследованиями случай-контроль, так как большинство проспективных исследований начинаются со здорового населения. В таких исследованиях, гомоцистеин является предиктором ССБ. В двух последних метаанализах, 25% (3 мкмоль/л) снижение гомоцистеина в исследованных группах населения было связано с 11-16% снижением риска ишемической болезни сердца, 19-22% снижением риска инсульта и 25% снижением риска глубокого венозного тромбоза. В отличие от этого, повышение гомоцистеина является сильным фактором риска сердечно-сосудистых болезней и смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, почечной недостаточностью, и системной красной волчанкой. Таким образом,

независимо от причины, повышение гомоцистеина является прогностическим фактором в определенных группах с высоким риска ССБ.

Некоторые исследования показывают, что гомоцистеин- снижающая терапия замедляет прогрессирование коронарного и периферического атеросклероза. Однако, недавнее исследование показало, что у пациентов, получающих фолиевую кислоту, кобаламин и витамин В6 одновременно, был повышенный риск рестеноза стента. Многим из продолжающихся исследований не будет хватать мощности из-за программы обогащения фолиевой кислотой. Таким образом, мы можем только знать влияние витаминов группы В на здоровье проводя метаанализ результатов продолжающихся исследований сердечно-сосудистых заболеваний.

Гомоцистеин в оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что скрининг гомоцистеина в общей популяции не оправдан. Тем не менее, в группах высокого риска, повышенный гомоцистеин является прогностическим маркером повышенного риска новых сердечно-сосудистых болезней или смертности. Выяснить отображает ли это причинную роль гомоцистеина можно продолжающимися клиническими испытаниями. Результат исследований будет конечно влиять на рекомендации по применению гомоцистеина в оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Вопрос об оптимальных концентрациях гомоцистеина обсуждается. Существует взаимоотношения дозы и реакции между гомоцистеином и риском сердечно-сосудистых заболеваний от низких концентраций до, по крайней мере, 20 мкмоль/л. Некоторые эксперты предполагают, что гомоцистеин должен быть <10 мкмоль/л. При этом, у 30-50% от общей численности населения будет определяться гипергомоцистеинемия; эта пропорция будет выше среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и у пожилых людей. Более реалистичная цель может быть предложена проспективными исследованиями; значительное и существенное повышение риска ССБ отмечалось при гомоцистеине выше 13-15 мкмоль/л. В целом, использование гомоцистеина в оценке риска ССБ является спорным в вопросах как и когда использовать анализ и что делать с результатом.

Гомоцистеин при оценке риска. Нет никаких данных для клинических результатов исследования, поэтому не хватает доказательств того, что снижение гомоцистеина оказывает благоприятное воздействие. Однако, относительно сердечно-сосудистых заболеваний, измерение гомоцистеина может быть использовано в качестве прогностического фактора сердечно-сосудистых болезней и смертности.

Гомоцистеина в оценке риска психических заболеваний. Несмотря на увеличивающиеся эпидемиологические доказательства, неясно являются ли авитаминоз и гипергомоцистеинемия частыми и излечимыми причинами слабоумия и психиатрических заболеваний. Тем не менее, ввиду важности витаминов группы В для функционирования мозга, оценка показателей витаминов всегда должна быть проведена для пациентов с когнитивными

нарушениями или психическими заболеваниями, и измерение гомоцистеина будет играть роль в оценке показателя витаминов группы В. Увеличение гомоцистеина связано с повышенным риском плацентарной васкулопатии, которая, в свою очередь, связана с преэклампсией, рецидивирующей ранней потерей беременности, преждевременными родами, низким весом при рождении и отслойкой плаценты или инфарктом. Это относится к концентрациям гомоцистеина натощак и после нагрузки метионином. В большинстве исследований, гомоцистеин был измерен либо не при беременности (ретроспективно) или во время беременности. В двух исследованиях, в которых образцы крови были собрано до зачатия, повышенный гомоцистеин был связан с повышенным риском спонтанных абортов и преждевременными родами.

Данные о прогностической роли повышенного гомоцистеина в период беременности и эффект гомоцистеин-понижающей терапии в предотвращении неблагоприятных исходов беременности противоречивы. Материнская гипергомоцистеинемия связана с врождёнными дефектами, в том числе ДНТ, орофациальными расщелинами, косолапостью, и синдромом Дауна. Фолиевая кислота перед беременностью и в первые несколько недель беременности снижает риск ДНТ. Поэтому все женщины детородного возраста должны употреблять фолат в дозе не менее 400 мкг /день. Несмотря на образовательные программы, женщины часто не знают о преимуществах фолиевой кислоты. Многие беременности не планируются и женщины часто не знают, что они беременны в критический период по отношению ДНТ. Из-за этого Совет по продуктам и питанию США решил, что обогащение фолиевой кислотой должно быть обязательно с 1998 года и фолиевую кислоту добавляли в пищевые продукты с марта 1996 и до января 1998 года. Обогащение заметно улучшило показатель фолиевой кислоты и, возможно, снизило частоту ДНТ 20-40%, но не ясно, связано ли это с обогащением, потому что тенденция снижения началась, перед тем как обогащение было введено. В странах с высокой распространенностью ДНТ, таких как Китай, положительный эффект повышенной фолиевой кислоты был значительным.

Есть биологически обоснованные причины того, что повышенный гомоцистеин может быть связан с неблагоприятными исходами беременности. Увеличение гомоцистеина может прямо или косвенно вызвать дисфункцию эндотелия, ухудшить нейруляцию, снизить микрофиламентный синтез, ингибировать метилирование ДНК и изменять экспрессию генов, а также уменьшить S-аденозилметионин–зависимые реакции метилирования. Кроме низкой фолиевой кислоты и повышенного гомоцистеина, низкие концентрации метионина и генотип MTHFR 677TT являются факторами рисками осложнений беременности, врожденных дефектов и синдрома Дауна. Показатель кобаламина также может быть важным, особенно в развивающихся странах, где дефицит кобаламина распространён.

Гомоцистеин при оценке риска. Увеличение гомоцистеина связано с врожденными дефектами и осложнениями беременности, но не ясно, является

ли полезным гомоцистеин-понижающие лечение для женщин с гипергомоцистеинемией. Результаты проспективных исследований говорят о том, что повышенный гомоцистеин предсказывает неблагоприятные исходы беременности, являются противоречивыми. Таким образом, применение измерения гомоцистеина должно ограничиваться определенными группами с высоким риском.

Рутинный скрининг. Термин "рутинный скрининг" относится к автоматическому или повторному анализу в определенной группе населения и обычно включает в себя обследование бессимптомных пациентов с целью обнаружить субклинические проявления заболевания.

Показания для скрининга: болезнь должна быть серьезной, заболеваемость и смертность должны быть значительно снижены вследствие начала лечение до возникновения симптомов, распространенность доклинической болезни должна быть достаточно высокой среди населения проходящего скрининг, чтобы оправдать затраты, подходящий скрининг-тест должен быть доступным и процедура скрининга должна быть приемлемой для пациента и общества. Имеется документация относительно скрининга гомоцистеина в пожилом возрасте на дефицит кобаламина и, возможно, у новорожденных на дефицит кобаламина и гомоцистинурию. Скрининг также следует рассматривать в некоторых других группах высокого риска развития дефицита кобаламина или фолиевой кислоты. Имеющиеся данные не поддерживают гомоцистеин как скрининг-тест на сердечно-сосудистые заболевания среди всего населения.

Данные, проведенные исследователями в США показывают, что для каждого ребенка, спасённого от ДНТ, 1 млн. людей должны есть обогащённую пищу, и что среди них 10-15% будут в возрастной группе с высоким риском дефицита кобаламина. Дефицит кобаламина в пожилом возрасте удовлетворяет большинство критериев для скрининга, но подход не определен. Использование показателей нижнего референтного предела кобаламина сыворотки (приблизительно 150 мкмоль/л) может привести к значительной части пожилых людей, нуждающихся в лечении. Было высказано предположение, что следует использовать показатели верхнего референтного значения (200-250 мкмоль/л). Измерение гомоцистеина у пациентов с пограничным значением кобаламина будет способствовать выявлению лиц с дефицитом. Альтернативой является использование гомоцистеина в качестве начального скрининг теста, который, вероятно, более подходящий тест для выявления пациентов, нуждающихся в дополнительной медицинской помощи.

Скрининг на гомоцистинурию и дефицит кобаламина у новорожденных. Целевая группа населения включает новорожденных, в возрасте 3-5 дней.

Гомоцистинурия связанная с дефицитом CBS может быть гораздо более распространенной, чем предполагалось ранее.

Гомоцистеин в оценке риска гомоцистинурии. Скрининг новорожденных на гомоцистинурию является обычным в нескольких странах и как правило, достигается путем измерения метионина в пятнах крови. С новыми методами определения гомоцистеина, такими как микротитровальные иммуноанализы

ферментов и tandemная масс-спектрометрия, можно проводить скрининг младенцев на гомоцистеин, а не метионин. Определение гомоцистеина также выявляет детей с гомоцистинурией, связанной с дефектами реметилирования гомоцистеина.

Информация о дефиците кобаламина. Скрининг новорожденных на гипергомоцистеинемии позволяет проводить раннее выявление относительно распространённого дефицита кобаламина новорожденных. Дефицит кобаламина у детей почти всегда связан с низким уровнем кобаламина у матери, у которой обычно нет симптомов. На основании нижнего референтного предела кобаламина сыворотки у взрослых (150 мкмоль/л), у приблизительно 10-15 % новорожденных наблюдается дефицит витамина. У этих детей часто наблюдаются повышенные показатели гомоцистеина и метилмалоновой кислоты. Концентрация гомоцистеина у ребёнка определяется прежде всего концентрацией гомоцистеина у матери и кобаламином и у матери, и у ребёнка. Симптомы неонатального дефицита кобаламина становятся очевидными через 4-6 месяцев после рождения. Младенцы на грудном вскармливании и матери вегетарианцы подвергаются особому риску. Задержка развития и неврологические проявления более распространены чем мегалобластная анемия. Неонатальный дефицит кобаламина трудно определить, и диагноз можно не установить пока не появятся тяжелые симптомы, в то время как неврологические поражения могут стать необратимыми.

Гомоцистеин в оценке риска дефицита кобаламина. Обследование новорожденных может быть эффективным способом выявления младенцев в группе риска. В течение первых нескольких недель после рождения у детей часто возникают высокие концентрации метилмалоновой кислоты (доброкачественная метилмалоновая ацидурия), которые лишь частично объясняются низким кобаламином сыворотки. Таким образом, в младенчестве, полезность метилмалоновой кислоты в качестве маркера кобаламина является неопределённой.

Предоставление рекомендаций относительно гомоцистеина не является простым, так как недостаточно доказательств и ещё очень много вопросов не решено. Однако, даже без полной информации, клиницисты и лаборанты нуждаются в совете относительно того, что делать в данной ситуации. Мы надеемся, что мнения представленные здесь будут стимулировать клиницистов и лаборантов выполнять новые исследования и, таким образом, обеспечить доказательства, которых сейчас не хватает.

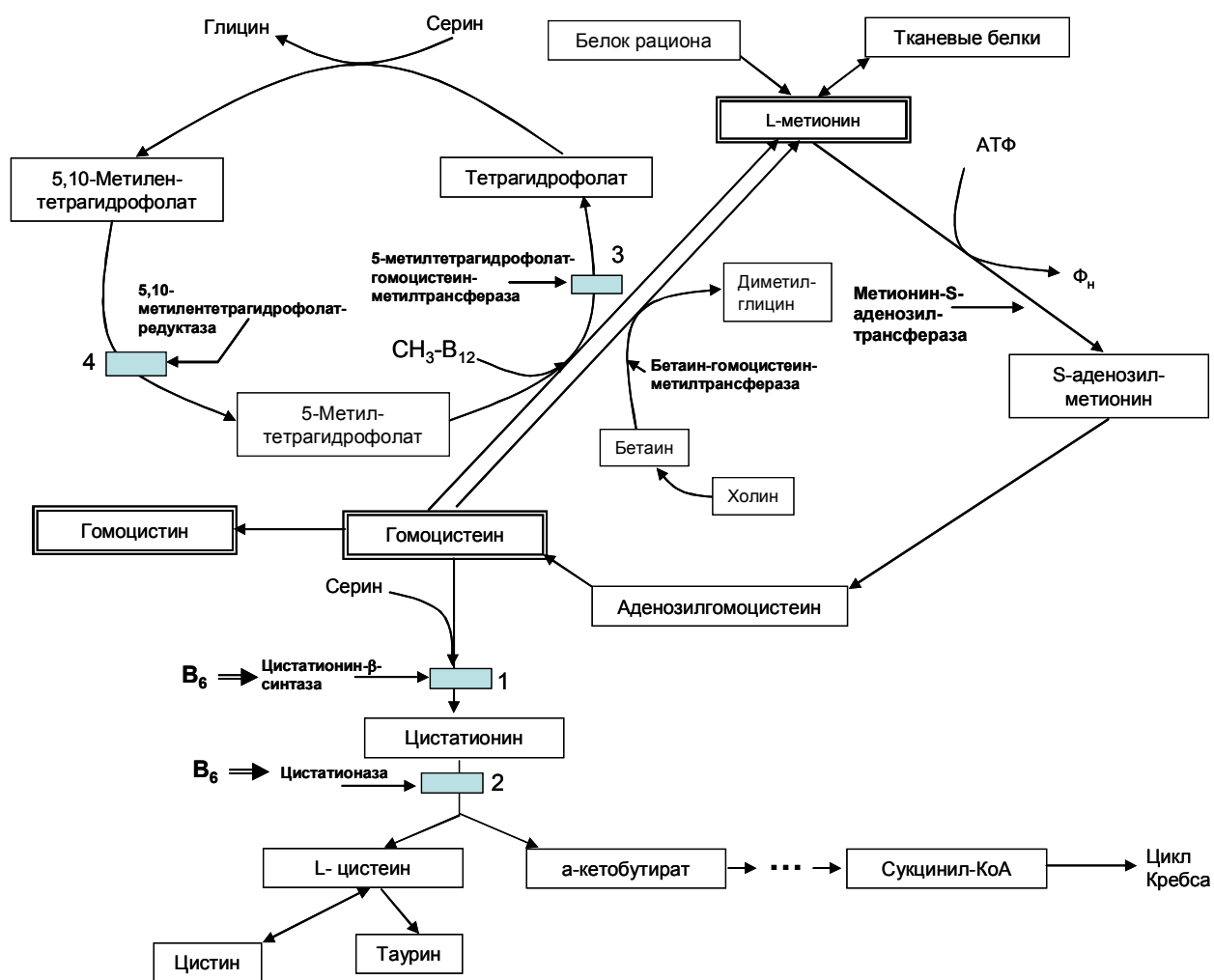


Рисунок 2. Схема метаболических процессов, приводящих к развитию гомоцистинурии 1-4 форм.

Обозначения: Нормальный метаболит

Накапливающийся при гомоцистинурии метаболит

Метаболический блок

Цифрами 1-4 обозначены метаболические блоки.

Биохимическая диагностика:

- в крови выраженное увеличение концентрации гомоцистина, метионина, иногда снижение концентрации цистина;
- в моче- выраженное увеличение концентрации гомоцистина и метионина;
- снижение активности цистотионин-β-синтетазы в лимфоцитах, культуре кожных фибробластов.

Стратегия лечения гомоцистинурии зависит от природы метаболического блока, вызвавшего заболевание. Если нарушен механизм синтеза метилкобаламина, то методами выбора при лечении являются введение этого метаболита, а также холина, фолиевой кислоты и бетаина. Однако, при наиболее часто встречающейся форме заболевания, связанной с дефектом CbS основной формой лечения является диетотерапия с ограничением потребления метионина (Met) и приёмом дополнительных количеств цистеина (Цис). Около 13% больных гомоцистинурией реагируют на лечение витамином В₆, но другие к нему резистентны. Приём витамина В₆ показан в фармакологических дозах (25-100 мг в день курсами по 4 недели у детей 1-го года жизни и до 1 г в день у более старших больных). Но следует иметь в виду, что такие гипердозы витамина могут иметь побочное действие, состоящее в периферической нейропатии и рабдомиолизе, поэтому их следует применять с осторожностью.

При назначении диетотерапии больным гомоцистинурией следует ориентироваться на поддержание нормальных уровней метионина и цистеина и обеспечении минимального уровне гомоцистеина в плазме крови. Соответствующие референтные уровни содержания указанных аминокислот приведены в таблице 5.

Таблица 5 – Референтные уровни свободных метионина, цистеина и гомоцистеина в плазме крови

Аминокислота	Уровень в плазме крови, ед. изм.	
	мкмоль/л	мг/100 мл
Метионин	18-45	0,27-0,67
Цистеин	25-50	0,30-0,76
Гомоцистеин	<12	<0,16

Источником метионина в диете больных детей 1-го года жизни являются женское молоко и/или адаптированная молочная смесь, с 6 месяцев в дополнение к этому продукты прикорма на фруктовой, овощной и злаковой (безмолочной) основе, у больных старше года – продукты обычного рациона (овощи, фрукты, в ограниченных количествах злаковые). Источником дополнительных количеств цистеина в рационе больных является специализированный продукт на основе смеси кристаллических L-аминокислот, не содержащих метионина. Этот же продукт является дополнительным источником общего белкового азота и незаменимых аминокислот. Дефицит энергетической ценности рациона может покрываться у больных старше года за счёт использования специализированных безбелковых продуктов на основе крахмала, жиров и добавленного сахара.

При расчёте состава рациона больных следует учитывать ориентировочные потребности в цистеине и метионине у больных гомоцистинурией разных возрастов (таблица 6). Рекомендуемый состав аминокислотной смеси специализированного продукта для больных гомоцистинурией приведен в таблице 7.

Таблица 6 – Ориентировочная потребность в метионине (Мет) и цистеине (Цис) у больных гомоцистинурией в зависимости от возраста

Возраст больных	Суточная потребность в аминокислотах	
	Метионин	Цистеин
Младенцы	мг/кг массы тела	
0 - <3 мес	15 – 30	300
3 - <6 мес	10 – 25	250
6 - <9 мес	10 – 25	200
9 - <12 мес	10 – 20	200
Дети	мг/кг массы тела	
1 – <4 года	10 – 20	100 – 200
4 – <7 лет	8 – 16	100 – 200
7 – <11 лет	6 - 12	100 – 200
Подростки и взрослые	мг/кг массы тела	
Девушки 11- <15 лет	6 – 14	50 – 150
Девушки 15- <19 лет	6 – 12	25 – 125
Девушки 19 лет и старше	4 – 10	25 – 100
Юноши 11- <15 лет	6 – 14	50 – 150
Юноши 15- <19 лет	6 – 16	25 – 125
Юноши 19 лет и старше	6 - 15	25 – 100

Таблица 7 – Рекомендуемый состав смеси аминокислот при гомоцистинурии

Аминокислота	Содержание		
	г/100 г смеси аминокислот	г/100 г белкового эквивалента	Скор по аминокислотной шкале женского молока, %
Аланин	4,2	5,0	-
Аргинин	7,4	8,7	-
Аспарагиновая кислота	6,2	7,3	-
Цистин	2,7	3,2	-
Глутаминовая кислота	5,7	6,7	-
Глутамин	2,4	2,8	-
Глицин	5,6	6,6	230
Гистидин	3,3	3,9	-
Изолейцин	5,3	6,3	136
Лейцин	11,3	13,3	135
Лизин моногидрохлорид	9,5	11,2	145
Метионин	0,00	0,0	0
Фенилаланин	5,0	5,9	151
Пролин	8,0	9,4	-
Серин	4,9	5,8	-
Треонин	5,5	6,5	128
Триптофан	2,2	2,6	136
Тирозин	4,6	5,4	146
Валин	6,2	7,3	143

Органические ацидурии

Изовалериановая ацидемия

Среди тяжелых наследственных болезней обмена веществ изовалериановая ацидемия занимает особое место, так как наряду с болезнью “кленового сиропа”, пропионовой и метилмалоновой ацидемиями, относятся к наиболее частым нарушениям обмена органических кислот. Она является первой идентифицированной формой органической ацидемии, выделенной М.А.Будд с соавторами в 1967 году из группы патологических состояний, получивших наименование «кетотическая гиперглицинемия». Впервые болезнь была идентифицирована по экскреции с мочой изовалериановой кислоты, что и определило её название

Предполагается, что частота заболевания составляет 1:150000 новорожденных.

В основе изовалериановой ацидемии ряд нарушений (метаболических блоков) аминокислоты лейцина (Лей).

Известно не менее 4 дефектов митохондриальных ферментов, участвующих в катаболизме Лей, каждый из которых может привести к метаболическому блоку с последующим накоплением аномальных (патологических) метаболитов этой аминокислоты (см. рисунок 3). Так, недостаточность активности изовалерил-КоА-дегидрогеназы, ген которой картирован на 15q14-q15, приводит к накоплению и экскреции таких веществ, как изовалериановая кислота, изовалерилглицин, 3-гидроксиизовалериановая кислота, 4-гидроксиизовалериановая кислота, мезаконовая кислота, метилянтарная кислота, изовалерилглюкуронид, изовалерилглутамат, изовалерилсаркозин, 3-гидроксиизогеоптановая кислота, изовалерикарнитин. При дефекте 3-метилкротонил-КоА-карбоксилазы накапливаются 3-метилкротоновая кислота, 3-метилкротонилглицин и 3-гидроксиизовалериановая кислота. В отсутствие функциональной 3-метилглютаконил-КоА-гидратазы отмечается образование 3-метилглютаконической кислоты, 3-метилглутаровой кислоты и 3-метилглутарилкарнитина. Наконец, в случае дефекта 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-лиазы накапливается 3-гидрокси-3-метилглутаровая кислота. Все эти соединения высокотоксичны и их избыточное накопление вызывает сходный комплекс симптомов.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Клинически выделяют острую (неонатальную) и хроническую формы заболевания.

Неонатальная форма встречается у 60-70% больных и проявляется в первые дни жизни рвотой, вялостью, отказом от пищи, судорожным синдромом. Далее присоединяются обезвоживание, гипотермия, летаргия, кома. Кожа и моча имеют специфический запах "потных ног". Выявляется тромбоцитопения. У 30% детей смерть наступает на высоте приступа от отека мозга, кровотечений на фоне метаболического кетоацидоза.

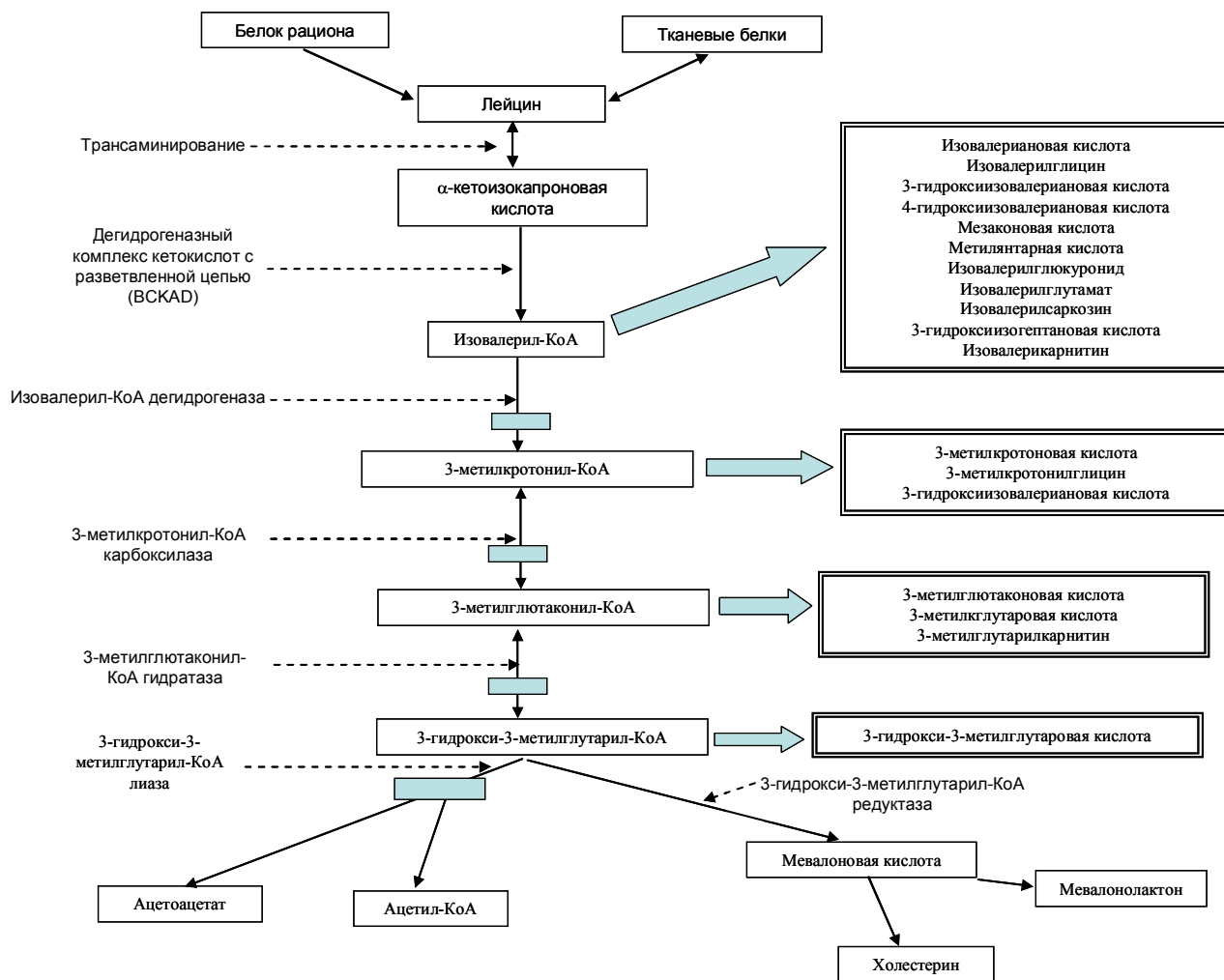


Рисунок 3. Схема метаболических процессов, приводящих к развитию различных вариантов изовалериановой ацидемии.

Обозначения:	Нормальный метаболит	<div></div>
	Патологический метаболит	<div></div>
	Метаболический блок	<div></div>

Хроническая форма болезни проявляется в более позднем возрасте (от 2 недель до 2 лет). Она протекает с чередованием асимптомных периодов и тяжелых атак кетоацидоза. Инфекционные заболевания и погрешности питания нередко провоцируют манифестацию первых клинических признаков. У большинства больных выявляется умственная отсталость различной степени тяжести, неспецифическое поражение печени, почек.

Биохимическая диагностика:

– в крови определяется метаболический ацидоз, гиперкетонемия, гипераммониемия, гипокальцемия, увеличение концентрации изовалериановой кислоты (0,1- 5 ммоль/мл при норме 0,01 ммоль/мл);

- в моче отмечается увеличение концентрации изовалериановой кислоты и ее конъюгатов с глицином, карнитином, глюкуроновой кислотой, лактата, ацетоацетата, 3-гидроксibuтирата;
- в лейкоцитах снижена активность изовалерил-КоА-дегидрогеназы.

Основным патогенетически обоснованным методом лечения изовалериановой ацидемии является диетотерапия, состоящая в ограничении поступления лейцина с едой. При этом некоторые количества этой аминокислоты, всё же, должны присутствовать в диете больных для обеспечения пластических потребностей организма при построении собственных белков. Ориентировочные величины потребности в лейцине для больных изовалериановой ацидурией приведены в таблице 8.

Таблица 8 – Ориентировочная потребность в лейцине (Лей), глицине (Гли) и карнитине у больных изовалериановой ацидурией в зависимости от возраста

Возраст больных	Суточная потребность		
	Лей	Гли	Карнитин
Младенцы	мг/кг массы тела		
0 - <3 мес	80-150	150	150
3 - <6 мес	70-140		
6 - <9 мес	60-130		
9 - <12 мес	50-120		
Дети	мг/день		
1 – <4 года	500-900	1400	1250
4 – <7 лет	600-900		
7 – <11 лет	та в соч		
Подростки и взрослые	мг/день		
Девушки 11- <15 лет	700-900	-	-
Девушки 15- <19 лет	620-820	-	-
Девушки 19 лет и старше	620-820	-	-
Юноши 11- <15 лет	1100-1500	-	-
Юноши 15- <19 лет	1100-1500	-	-
Юноши 19 лет и старше	1000-1400	-	-

Источником лейцина в питании больных детей в возрасте 0-6 мес являются грудное молоко и/или адаптированная молочная смесь, в возрасте 6-12 мес – в дополнение к этому продукты прикорма на овощной или фруктовой основе. У больных старше 1 года источниками лейцина в питании являются продукты обычного рациона - овощи, фрукты, в ограниченных количествах злаки (каши). Недостающие до нормы физиологической потребности количества общего белка (азота) больные получают за счёт потребления специализированного продукта на основе аминокислотной смеси, не содержащей лейцина (см. таблицу 8). У больных старше 1 года дефицит энергетической ценности рациона покрывается за счёт потребления

безбелковых специализированных продуктов на основе крахмала, а также за счёт добавленных углеводов.

Ещё одной важной особенностью питания больных изовалериановой ацидурией является повышенная потребность в аминокислоте глицине, а также карнитине (таблица 7). Это связано с тем, что как глицин, так и карнитин принимают участие в детоксикации аномальных метаболитов лейцина за счёт образования малотоксичных, экскретируемых с мочой аддуктов. Источником глицина в питании больных является специализированный продукт на основе смеси кристаллических L-аминокислот; в период кризисов заболевания возможно дополнительное назначение препаратов этой аминокислоты в дозе до 600 мг/кг массы тела/день. Дополнительные количества карнитина (25-40 мг/кг массы тела/день) также могут вводиться в состав рациона больных в виде препаратов этого нутриента.

Для больных изовалерианой ацидурией на протяжении всей жизни противопоказаны препараты бензойной кислоты и её производных (за исключением крайней необходимости при купировании тяжёлых приступов гипераммониемии). Абсолютным противопоказанием является приём салицилатов (в т.ч. аспирин). Следует избегать потребления продуктов, в которых бензойная кислота (E210), её производные (E209, E211-E219) присутствуют в качестве пищевых добавок (консервантов).

Таблица 9 – Рекомендуемый состав смеси аминокислот при изовалериановой ацидурии

Аминокислота	Содержание		
	г/100 г смеси аминокислот	г/100 г белкового эквивалента	Скор по аминокислотной шкале женского молока, %
Аланин	4,9	5,8	-
Аргинин	5,7	6,7	-
Аспарагиновая кислота	9,1	10,7	-
Цистин	1,5	1,8	-
Глутаминовая кислота	11,7	13,8	-
Глутамин	5,0	5,9	-
Глицин	4,5	5,3	185
Гистидин	4,7	5,5	-
Изолейцин	2,8	3,3	72
Лейцин	0,0	0,0	0
Лизин моногидрохлорид	9,5	11,2	145
Метионин	1,9	2,2	123
Фенилаланин	5,1	6,0	154
Пролин	12,0	14,2	-
Серин	5,3	6,3	-
Треонин	5,1	6,0	119
Триптофан	1,7	2,0	105
Тирозин	5,1	6,0	162
Валин	4,2	5,0	97

Лабораторный контроль эффективности диетотерапии при изовалериановой ацидемии проводится в обязательном порядке. Референтный уровень свободного лейцина в сыворотке крови больных составляет от 50 до 100 мкмоль/л (0,66-1,31 мг/100 мл). При меньших уровнях аминокислоты её употребление с пищей должно быть увеличено, при больших – ограничено. Регуляцию потребления лейцина с диетой осуществляют путём изменения соотношения потребления специализированного продукта без лейцина и продуктов «обычного» рациона. Адекватный уровень свободного карнитина в плазме крови больных должен составлять не менее 30 мкмоль/л.

Экскреция изовалериановой кислоты и других аномальных метаболитов лейцина, а также кетокислот и их конъюгатов при адекватной диетотерапии не должна выявляться в пределах чувствительности применяемых лабораторных методов.

Метилмалоновая и пропионовая ацидемия

Метилмалоновая ацидемия и пропионовая ацидемия – это наследственные нарушения обмена незаменимых аминокислот изолейцина (Иле), метионина (Мет), треонина (Тре) и валина (Вал), а также жирных кислот с нечётным числом С-углеродных атомов. Оба этих состояния рассматриваются в данном разделе вместе, поскольку как их клинические проявления, так и подходы к диетотерапии являются во многом сходными.

Оба заболевания относятся к числу весьма редких. Точная статистика их распространенности отсутствует, однако известно, что за всё время наблюдений было зафиксировано в общей сложности только около 700 детей с метилмалоновой и 100 – с развернутой формой пропионовой ацидемии. Оба заболевания наследуются по аутосомному рецессивному типу.

В основе указанных заболеваний лежат дефекты генов метилмалонил-КоА-мутазы (ММ) и пропионил-КоА-карбоксилазы (ППК) соответственно (см. рисунок 4). Кофакторами указанных ферментных систем являются, соответственно, аденозилкобаламин (активная форма витамина В₁₂) и биотин (витамин Н). Описана форма пропионовой ацидемии, реагирующая на терапию повышенными дозами биотина и формы метилмалоновой ацидемии, реагирующие на терапию фармакологическими дозами гидроксикобаламина. Однако, основной вид диетотерапии обоих заболеваний состоит в применении специализированного продукта на основе смеси кристаллических L-аминокислот.

Как пропионовая, так и метилмалоновая ацидемия являются гетерогенными по своим клиническим проявлениям и тяжести течения. У больных с пропионовой ацидемией активность ППК составляет от 1 до 5% от нормального уровня. Мутации ММ могут быть различными, с образованием как полностью нефункциональной формы белка, так и форм с пониженным сродством к кофактору аденозилкобаламину или с пониженной стабильностью. Степень толерантности к аминокислотам (изолейцина, метионина, треонина,

валина) при некоторых формах заболевания зависит от уровня обеспеченности витамином B₁₂ или биотином.

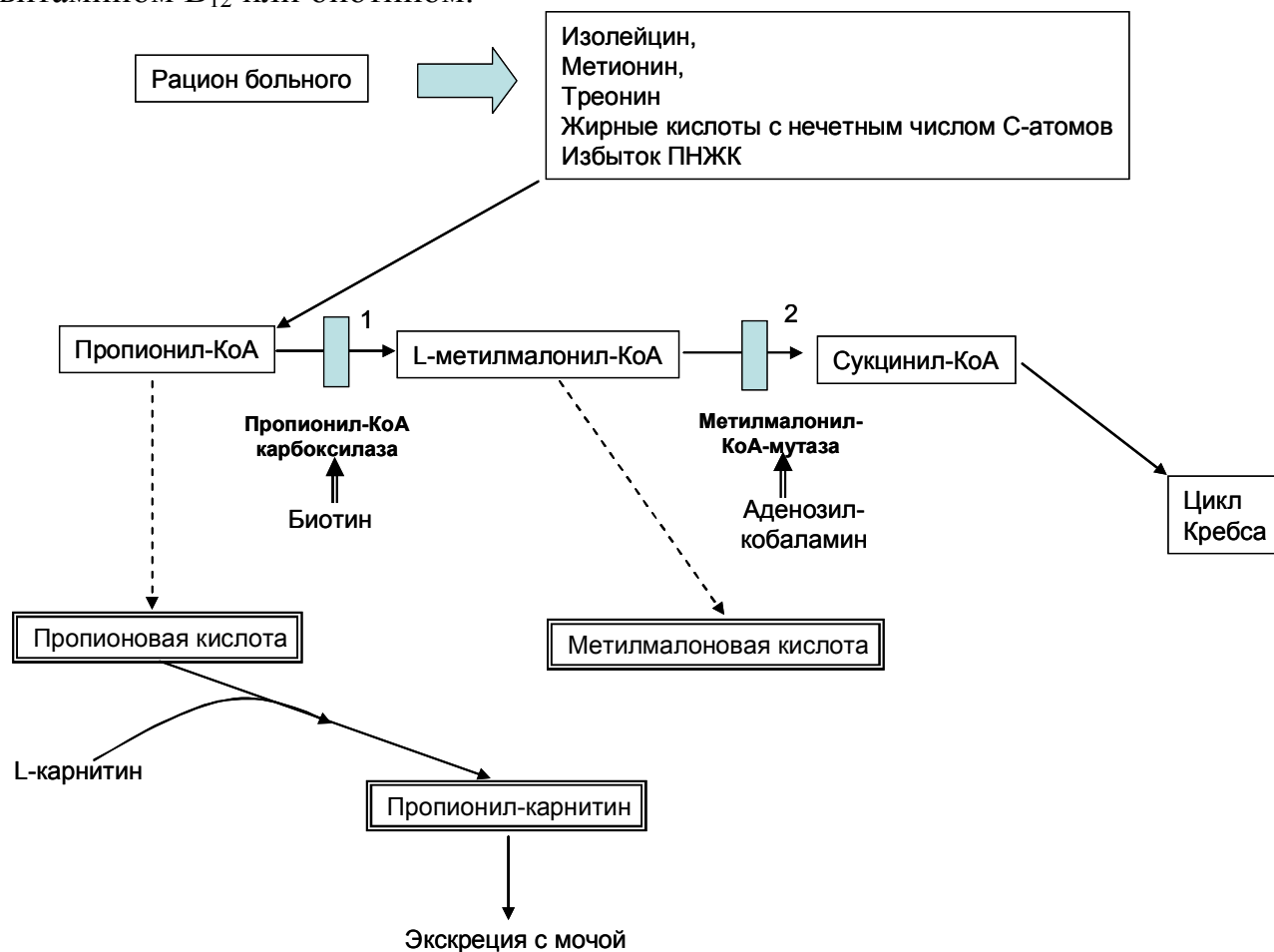


Рисунок 4. Схема метаболических процессов, приводящих к развитию метилмалоновой и пропионовой ацидемии. Обозначения:

Обозначения:	Нормальный метаболит	<div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px;"></div>
	Патологический метаболит	<div style="border: 3px double black; width: 100px; height: 20px;"></div>
	Метаболический блок	<div style="background-color: #add8e6; width: 100px; height: 20px;"></div>

(1-пропионовая;
2-метилмалоновая ацидемия).

Симптомы пропионовой и метилмалоновой ацидемии обычно развиваются в первые дни жизни и включают острые или хронические приступы рвоты, вялое сосание груди, задержку физического развития, дегидратацию, гипотонию и тяжёлый метаболический ацидоз. В отдельных случаях могут отмечаться гипогликемия и тяжёлая гипераммониемия. У получающих диетотерапию больных в случае нарушения диетических предписаний (одномоментный приём больших количеств белка) могут наблюдаться обострения различных инфекционных заболеваний. В целом, с возрастом острота проявления симптомов заболевания снижается.

Биохимическая диагностика:

– в крови и моче наблюдается повышение аномальных продуктов метаболизма пропионата:

- пропионилкарнитина,
- метилцитрата,
- 3-гидроксипропионата,
- пропионилглицина,
- тигелевой (tiglic) кислоты)
- метилмалоната.

– в случае экскреции больших количеств метилмалоната с мочой диагностика метилмалоновой ацидемии требует исключения глубокого дефицита витамина B₁₂, имеющего сходные биохимические симптомы (определение уровней витамина B₁₂ и фолиевой кислоты в плазме крови иммуноферментным методом).

Тяжесть проявления метилмалоновой и пропионовой ацидемии зависят от формы заболевания и глубины метаболических расстройств. Так, при тотальном дефиците активности ММ (фенотип Mut^o или Mut⁻) продолжительность жизни у не леченых больных минимальна и прогноз является наихудшим. При Mut^o или Mut⁻ фенотипе частыми проявлениями являются задержка развития, дистония, хроническая почечная недостаточность. В последнем случае может потребоваться трансплантация почки. Больные пропионовой ацидемией часто страдают панкреатитами и вяло текущими инфекциями. При неадекватной диетотерапии или в её отсутствие отмечается иммуносупрессия, задержка роста, хроническая анорексия, неврологические расстройства и кардиомиопатия. На вскрытии выявляются патологические изменения в головном мозге.

Все эти симптомы устраняются при строгом соблюдении диетотерапии с рождения и пожизненно. Диетотерапия при пропионовой и метилмалоновой ацидемии состоит в ограничении потребления аминокислот изолейцина, валина, метионина и треонина, а также жиров, которые могут быть источниками пропионата, а также исключении продуктов, содержащих пищевые добавки E280-E283 (пропионовая кислота и её производные). В случае несоблюдения диетотерапии, в том числе у больных старших возрастов, постепенно развиваются необратимые повреждения печени и почек, что может в конечном счёте потребовать трансплантации этих органов.

Ориентиром при назначении диетотерапии при метилмалоновой и пропионовой ацидемии являются уровни свободных аминокислот изолейцина, валина, метионина и треонина а также глицина в плазме крови. Контроль уровня глицина важен, поскольку данная аминокислота участвует в образовании экскретируемых с мочой аддуктов пропионата и других токсичных метаболитов, образуемых у больных. Соответствующие референтные уровни аминокислот представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Референтные уровни глицина, изолейцина, метионина, треонина и валина в плазме крови в плазме крови

Аминокислота	Уровень в плазме крови, ед. изм.	
	мкмоль/л	мг/100 мл
Гли	115 – 290	0,9 – 2,2
Иле	25 – 105	0,3 – 1,4
Мет	18 – 45	0,3 – 0,7
Тре	45 – 250	0,5 – 3,0
Вал	65 – 250	0,8 – 2,9

Источниками указанных в таблице аминокислот в питании больных детей 1-го года жизни являются женское молоко и/или адаптированная молочная смесь, а с 6 месяцев – также и продукты прикорма на фруктовой, овощной и злаковой основе. У больных старше года в рационе могут использоваться овощи, фрукты и в ограниченных количествах продукты на злаковой основе. Ориентировочные уровни потребности больных в указанных аминокислотах приведены в таблице 11.

Таблица 11 – Ориентировочная потребность в изолейцине (Иле), метионине (Мет), треонине (Тре) и валине (Вал) у больных метилмалоновой/пропионовой ацидезией в зависимости от возраста

Возраст больных	Суточная потребность в аминокислотах			
	Иле	Мет	Тре	Вал
Младенцы	мг/кг массы тела			
0 - <3 мес	75-120	30-50	75-135	75-105
3 - <6 мес	65-100	20-45	60-100	65-90
6 - <9 мес	50-90	10-40	40-75	35-75
9 - <12 мес	40-80	10-30	20-40	30-60
Дети	мг/день			
1 – <4 года	485-735	180-390	415-600	550-830
4 – <7 лет	630-960	255-510	540-780	720-1080
7 – <11 лет	715-1090	290-580	610-885	815-1225
Подростки и взрослые	мг/день			
Девушки 11- <15 лет	965-1470	390-780	830-1195	1105-1655
Девушки 15- <19 лет	965-1470	275-780	830-1195	1105-1655
Девушки 19 лет и старше	925-1470	265-750	790-1145	790-1585
Юноши 11- <15 лет	540-765	290-765	810-1170	1080-1515
Юноши 15- <19 лет	670-950	475-950	1010-1455	1345-2015
Юноши 19 лет и старше	1175-1190	475-950	1010-1455	1345-2015

Следует иметь в виду, что низкое потребление вышеуказанных аминокислот, неудовлетворяющее пластические потребности организма больных, может, в свою очередь, привести к серии вредных последствий. Так, при дефиците Иле отмечается задержка роста, покраснение слизистой оболочки полости рта, трещины в углах рта, тремор конечностей, мацерация

кожи (опрелости), пониженный уровень холестерина плазмы и повышенный – свободных аминокислот – фенилаланина, серина, тирозина и валина. При дефиците Мет отмечается снижение уровня холестерина и повышение свободных фенилаланина, пролина, серина, треонина и тирозина в плазме крови. При дефиците Тре характерны задержка физического развития, глоссит и воспаление слизистой оболочки полости рта, падение уровней свободного Тре и фракции глобулинов в плазме крови. Наконец, при дефиците Вал могут иметь место сниженный аппетит, сонливость, повышенная раздражительность и продолжительный крик у младенцев, потеря массы тела или задержка развития.

Недостающее до нормы физиологической потребности количество общего белка (белкового азота) больные получают за счёт употребления специализированного продукта на основе смеси кристаллических L-аминокислот, рекомендуемый состав которой представлен в таблице 12. Недостаток энергетической ценности рациона у больных старше года компенсируется за счёт потребления специализированных безбелковых продуктов на основе крахмала, а также добавленного сахара.

Таблица 12 – Рекомендуемый состав смеси аминокислот при метилмалоновой/пропионовой ацидемии

Аминокислота	Содержание		
	г/100 г смеси аминокислот	г/100 г белкового эквивалента	Скор по аминокислотной шкале женского молока, %
Аланин	4,6	5,4	-
Аргинин	4,3	5,1	-
Аспарагиновая кислота	11,3	13,3	-
Цистин	3,1	3,7	-
Глутаминовая кислота	13,2	15,6	-
Глутамин	5,6	6,6	-
Глицин	2,8	3,3	115
Гистидин	2,8	3,3	-
Изолейцин	0,0	0,0	0
Лейцин	11,3	13,3	135
Лизин моногидрохлорид	10,0	11,8	152
Метионин	0,0	0,0	0
Фенилаланин	4,7	5,5	142
Пролин	11,5	13,6	-
Серин	6,9	8,1	-
Треонин	0,0	0,0	0
Триптофан	2,1	2,5	130
Тирозин	5,8	6,8	185
Валин	0,0	0,0	0

Диета, показанная больным пропионовой и метилмалоновой ацидезией, должна быть низкожировой во избежание накопления пропионовой кислоты, как продукта β -окисления жирных кислот с нечетной длиной цепи. Из источников жиров следует в первую очередь ограничивать потребление сливочного масла, свиного жира, оливкового масла.

При составлении рационов больных важно достижение их адекватной обеспеченности витаминами B_{12} и биотином. Дополнительные количества этих витаминов могут вводиться в диету в составе специализированных витаминных комплексов. Больные также должны получать дополнительные количества L-карнитина, участвующего в образовании и выведении продуктов патологических метаболитов пропионата, в дозе 100-300 мг/кг массы тела/день. Источником глицина в питании больных является частично специализированный продукт и частично- добавки этой аминокислоты в виде препарата.

Глутаровая и 2-кетoadипиновая ацидурия

Глутаровая ацидурия была описана впервые S. Goodman и соавт. в 1975 г. Глутаровая ацидурия типа I (ГА1) это болезнь, вызываемая дефектом активности глутарил-КоА-дегидрогеназы (ГКД) (рис.5). ГКД – это митохондриальная флавиновая оксидоредуктаза, участвующая в катаболизме незаменимых аминокислот лизина (Лиз) и триптофана (Трп). Дефект ГКД приводит к накоплению в организме глутаровой кислоты, 3-гидроксиглутаровой и глютаконовой (glutaconic) кислот. ГКД является витамин- B_2 зависимым ферментом, а из клинической практики известно, что фармакологические дозы этого витамина (100 мг/день и более) способны до известной степени восстановить активность дефектного фермента. Однако, основным методом лечения ГА1 является в настоящее время диетотерапия.

Заболевание наследуется по аутосомному рецессивному типу.

Распространённость ГА1 составляет около 1 случая на 30 000 новорожденных. Однако в некоторых популяциях с высоким уровнем имбридинга (близкородственных браков), в частности, в американской секте Амишей (Amish) распространённость заболевания является намного большей.

В качестве разновидности глутаровой ацидурии иногда рассматривают 2-кетoadипиновую ацидурию (2КА). Заболевание связано с генетическим дефектом фермента 2-кетoadипат-дегидрогеназы и, так же, как и ГА1, состоит в непереносимости аминокислот лизина и триптофана. Статистика по распространенности этой формы заболевания отсутствует, оно является крайне редким, за всю историю наблюдений описано всего несколько случаев.

Глутаровая ацидурия типа I гетерогенна по своим клиническим и биохимическим проявлениям. Дети с ГА1 рождаются фенотипически нормальными, однако вскоре после начала вскармливания грудью у них развивается «вирусоподобное» заболевание, переходящее в непреодолимый клинический кризис с тяжёлыми неврологическими расстройствами.

Симптомы включают макроцефалию, приступы клонических судорог, атаксию, хореоатетоз (специфические нарушения моторики), периодическую рвоту, перемежающийся метаболический ацидоз и явления, напоминающие синдром Рейе (острая печёночная энцефалопатия). При МРТ-исследовании головного мозга выявляется фронтотемпоральная атрофия и задержка миелинизации. Концентрация глутаровой кислоты плазмы крови в период кризиса переменна и может быть даже нормальной. Более надёжным диагностическим признаком является экскреция этой и некоторых других дикарбоновых кислот, а также их конъюгатов с L-карнитином с мочой.

Всего известно около 100 различных мутаций гена ГДК, однако в настоящее время отсутствуют надёжные данные о связи генотипа ГА1 с тяжестью её клинических проявлений. Вышеперечисленные симптомы ГА1 связаны, по-видимому, главным образом с токсическим действием глутаровой кислоты, а также её патологических метаболитов 3-гидроксиглутаровой кислоты и хинолиновой кислоты на ЦНС. Механизм интоксикации заключается, как предполагают, в том, что перечисленные метаболиты проникают через гематоэнцефалический барьер и нарушают обмен важнейшего нейромедиатора – γ -аминомасляной кислоты (ГАМК).

Как и глутаровая, 2- кетоадипиновая ацидурия развивается вскоре после рождения. Описаны такие её симптомы, как гипотония, перемежающийся метаболический ацидоз, судороги, патологические изменения на ЭКГ, задержка психомоторного развития.

Ранняя диагностика и своевременное начало адекватной медикаментозной и диетической терапии ГА1 позволяют устранить неврологические и метаболические симптомы и обеспечить нормальное развитие ребенка. Если лечение начато после манифестного дебюта энцефалопатии, то могут сохраниться остаточные дефекты моторного развития, хотя психическое развитие леченных больных оказывается, в общем, нормальным. В целом, чем позднее начато диетическое лечение, тем худшим является прогноз моторного и психоэмоционального развития больного.

Биохимическая диагностика:

- при глутаровой ацидурии в крови и моче наблюдается повышение концентрации глутаровой кислоты и глутарилкарнитина;
- при 2-кетоадипиновой ацидурии в крови – повышение концентрации 2-кетоадипиновой кислоты и её аддукта с L-карнитином.

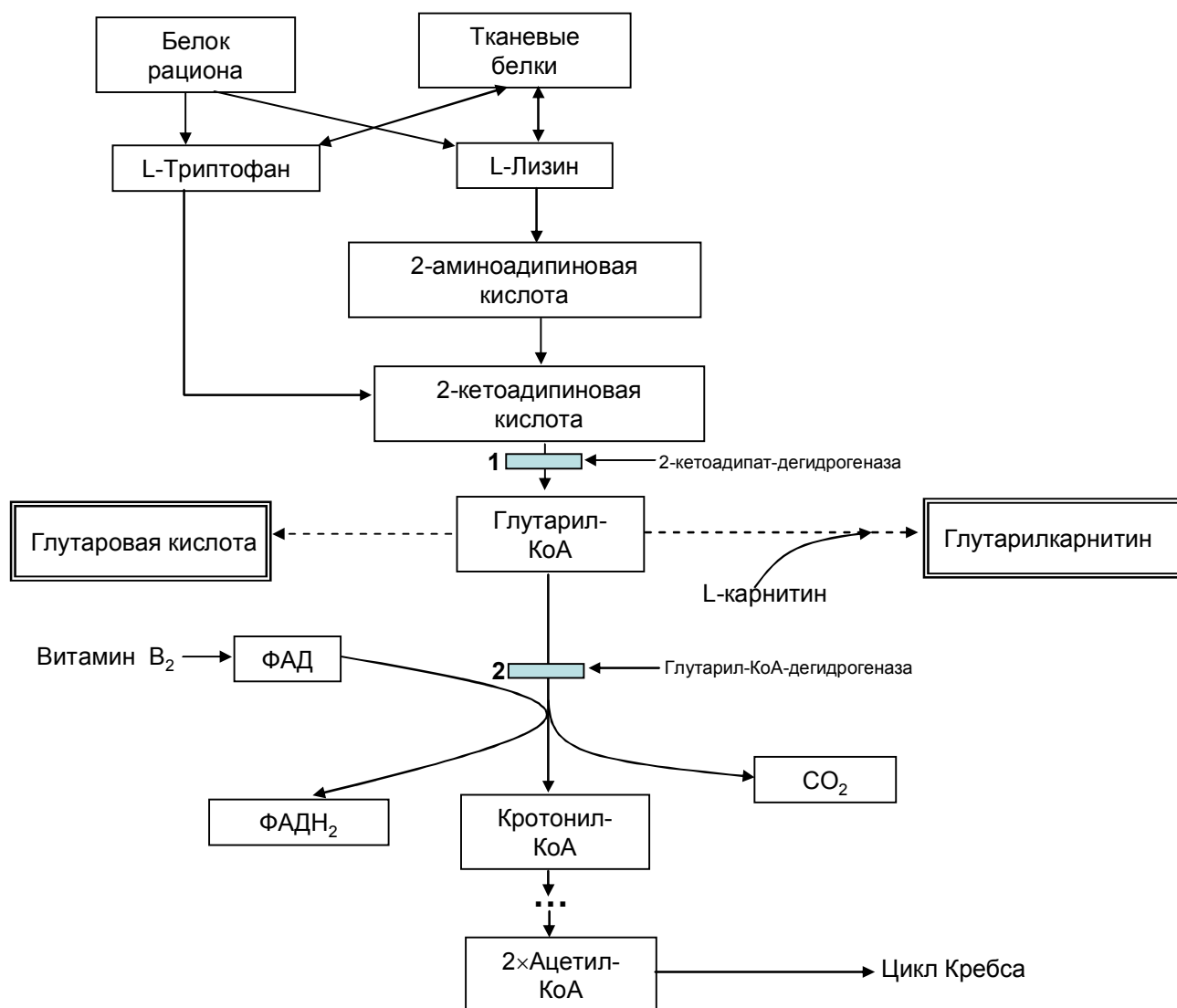
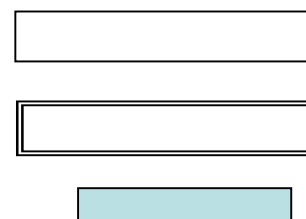


Рисунок 5. Схема метаболических процессов, приводящих к развитию глутаровой и 2-кетoadипиновой ацидурии

Обозначения: Нормальный метаболит
Патологический метаболит
Метаболический блок

(1-кетoadипиновая;
2-глутаровая ацидурия).



Ориентиром при проведении диетотерапии ГА1 является поддержание уровней Лиз и Трп в плазме крови (таблица 13) на референтном уровне. В случае, если у больного развился дебют неврологических симптомов, в качестве экстренной меры необходим его перевод на полное энтеральное (зондовое) питание смесью на основе L-аминокислот, не содержащей Лиз и Трп, а также внутривенные инфузии L-карнитина в дозах 100-300 мг/кг массы тела/день. Последнее, до известной степени, способствует детоксикации накапливающихся количеств глутаровой кислоты и её патологических

метаболитов за счёт конъюгации с карнитином и выведения образующихся аддуктов. Впоследствии диетотерапия строится на принципах ограничения содержания Лиз и Трп в диете минимальными потребностями организма ребенка (таблица 14).

Таблица 13 – Референтные уровни свободных лизина и триптофана в плазме крови

Аминокислота	Уровень в плазме крови, ед. изм.	
	мкмоль/л	мг/100 мл
Лизин	45-90	0,65-1,30
Триптофан	15-65	0,31-1,34

Таблица 14 – Ориентировочная потребность в лизине и триптофане у больных глутаровой ацидурией 1-го типа в зависимости от возраста

Возраст больных	Суточная потребность в аминокислотах	
	Лиз	Трп
Младенцы	мг/кг массы тела	
0 - <3 мес	80-100	10-20
3 - <6 мес	70-90	10-15
6 - <9 мес	60-80	10-12
9 - <12 мес	50-70	10-12
Дети	мг/кг массы тела	
1 – <4 года	55-65	8-12
4 – <7 лет	45-55	7-11
7 – <11 лет	35-45	4-10
Подростки и взрослые	мг/кг массы тела	
Девушки 11- <15 лет	30-40	4-6
Девушки 15- <19 лет	20-30	3-5
Девушки 19 лет и старше	10-20	3-4
Юноши 11- <15 лет	30-40	4-6
Юноши 15- <19 лет	35-45	6-8
Юноши 19 лет и старше	35-45	3-5

Источниками Лиз и Трп в питании детей 0-6 месяцев жизни является грудное молоко и/или адаптированная молочная смесь, старше 6 мес жизни, дополнительно к этому, продукты прикорма на фруктовой, овощной и злаковой (безмолочной) основе, у больных старше 1 года – овощи, фрукты и, в строго ограниченном количестве – злаковые продукты (каши и др.). Дефицит общего белка (азота) в питании больных должен покрываться за счёт специализированного продукта на основе смеси L-аминокислот, лишенной лизина и триптофана, а дефицит энергетической ценности у больных старше года – за счёт специализированных безбелковых продуктов, жиров и добавленного сахара.

Начиная с 1-года жизни больным также показан приём в фармакологических дозах витамина В₂ (от 100 мг/день и более) и L-карнитина

(от 1 г в день и более). Источниками этих нутриентов могут быть специализированные витаминные комплексы и препараты.

Рекомендуемый состав смеси кристаллических l-аминокислот специализированных продуктов для больных глутаровой ацидурией представлен в таблице 15.

Таблица 15 – Рекомендуемый состав смеси аминокислот при глутаровой ацидурии типа 1

Аминокислота	Содержание		
	г/100 г смеси аминокислот	г/100 г белкового эквивалента	Скор по аминокислотной шкале женского молока, %
Аланин	5,1	5,9	-
Аргинин	7,2	8,4	-
Аспарагиновая кислота	11,4	13,2	-
Цистин	1,9	2,2	-
Глутаминовая кислота	12,1	14,0	-
Глутамин	5,2	6,0	-
Глицин	3,1	3,6	-
Гистидин	3,2	3,7	-
Изолейцин	4,7	5,5	119
Лейцин	11,7	13,6	137
Лизин	0,0	0,0	0
Метионин	1,8	2,1	115
Фенилаланин	4,2	4,9	125
Пролин	8,3	9,6	-
Серин	5,1	5,9	-
Треонин	5,8	6,7	133
Триптофан	0,0	0,0	0
Тирозин	3,8	4,4	119
Валин	5,4	6,3	122

Болезнь «кленового сиропа»

«Болезнь кленового сиропа» (MSUD) была впервые описана J.Menkes в 1957 году. MSUD представляет собой группу наследственных нарушений метаболизма аминокислот изолейцина, лейцина и валина, объединённых общим наименованием «аминокислоты с разветвленной цепью» (APЦ). В основе патогенеза MSUD находится группа различных мутаций, затрагивающих белки – компоненты мультиэнзимного комплекса дегидрогеназы кетокислот с разветвленной цепью (BCKAD). Схема метаболических путей, объясняющая значение этого энзимного блока, представлена на рисунке 6.

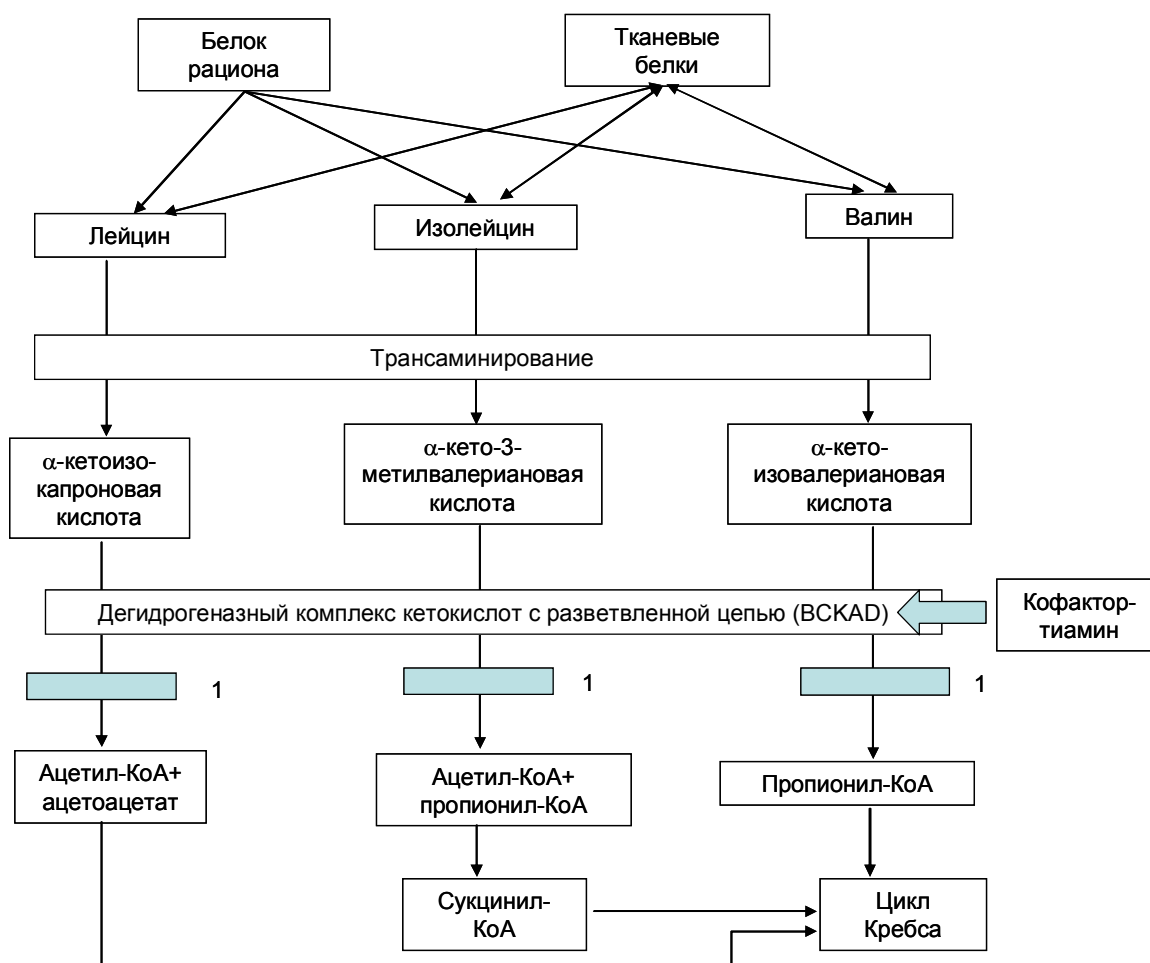


Рисунок 6. Схема метаболических процессов, приводящих к развитию «болезни кленового сиропа». Цифрой «1» обозначен метаболический блок

Различные мутации затрагивают ряд компонентов мультиэнзимного комплекса BCKAD с одним и тем же результатом – метаболическим блоком преобразования α -кетокислот в их продукты, доступные для утилизации в цикле трикарбоновых кислот (цикле Кребса). Следствием этого является накопление в организме α -кетокислот и аномальных продуктов их метаболизма, обладающих общетоксическим и нейротоксическим действием в высоких концентрациях. Известно также, что к аналогичному результату может привести глубокий дефицит тиамин (витамина В₁), следствием чего является ускорение протеолитической деградации ферментного комплекса BCKAD.

Все мутации, имеющие отношение к функции BCKAD и к развитию MSUD, являются аутосомно-рецессивными. Частота MSUD среди новорожденных варьирует от 1 : 120 000 – 1 : 185 000. Однако, в отдельных популяциях, для которых характерен высокий уровень инбридинга, эта частота может повышаться до 1:1000 или даже более (как, например, в общине сектантов меннонитов в США).

Дети с MSUD рождаются фенотипически нормальными, однако сразу же после начала приёма ими белковой пищи (женского молока или детской смеси) у них развиваются различные неврологические проявления. В тяжелых случаях не леченые больные MSUD умирают в течение 1-го месяца жизни (как правило, даже, в течение первых 10 дней).

Характерным симптомом MSUD является сладковатый запах, исходящий от экскретов больных (т.н. «запах кленового сиропа»). Особенно сильным он является у «серы» ушных пробок, удаляемых при отоскопии.

Неврологические нарушения при MSUD в период новорожденности проявляются в вялом сосании груди, неритмичном дыхании (апноэ), напряженности мышц, перемежающейся с их крайней вялостью, опистотонусом (судорожная поза с резким выгибанием спины, запрокидыванием головы назад, поза «дуги» с опорой лишь на затылок и пятки), прогрессирующей утратой рефлекса Моро и псевдоэпилептических приступах. В результате повышения уровня α -кетокислот в крови может развиваться иммуносупрессия.

В зависимости от того, какой из компонентов комплекса BCKAD затронут мутацией, MSUD может иметь различную степень тяжести. При наличии активности 5-30% от нормальной клинические проявления на первом году жизни имеют транзиторный характер и обостряются при избыточном потреблении белка или при лихорадке. Существуют формы MSUD, отзывающиеся на терапию высокими дозами тиамина (витамина B₁). У таких детей заболевание тоже, как правило, имеет среднюю степень тяжести. При «классической» MSUD активность BCKAD составляет от 0 до 2% от нормы. В тех редких случаях, когда таким больным удаётся без лечения выжить в 1-ый год жизни, у них в дальнейшем отмечается глубокая физическая и умственная отсталость. Морфологически это связано с грубыми нарушениями процессов миелинизации нервной ткани.

Биохимическая диагностика:

– повышенное в моче, крови, слюне и спинномозговой жидкости концентрации :

АКЦ (Лей. Иле, Вал),

– производных от них кетокислот,

– алло-изолейцина (ALLO).

При проведении селективного скрининга моча дает положительную реакцию с 2,4-динитрофенилгидразином.

Единственным патогенетически обоснованным методом лечения MSUD является диетотерапия, состоящая в строгом ограничении потребляемых количеств всех трёх АКЦ с первых дней жизни. Критерием успешности диетотерапии является поддержание концентраций в плазме крови трёх АКЦ, а также алло-изолейцина (ALLO) и аланина в пределах интервалов референтных значений (таблица 16).

Таблица 16 – Референтные уровни АРЦ, ALLO и аланина в плазме крови

Аминокислота	Концентрация	
	мкмоль/л	мг/100 мл
Иле	50-105	0,6-1,4
Лей	50-185	0,6-2,4
Вал	130-318	1,5-3,7
ALLO	0 (отсутствие)	0 (отсутствие)
Аланин	275-450	2,4-4,0

При назначении диетотерапии следует иметь в виду, что определенные количества АРЦ необходимы больному для обеспечения пластических потребностей организма (построения собственных белков). Поэтому, при построении ежедневных диет следует руководствоваться ориентировочными величинами потребности в Иле, Лей и Вал у больных MSUD разных возрастных групп в соответствии с данными таблицы 17.

Таблица 17 – Ориентировочная потребность в изолейцине, лейцине и валина у больных MSUD в зависимости от возраста

Возраст больных	Суточная потребность в аминокислотах		
	Иле	Лей	Вал
Младенцы	мг/кг массы тела		
0 - <3 мес	36-60	60-100	42-70
3 - <6 мес	30-50	50-85	35-60
6 - <9 мес	25-40	40-70	28-50
9 - <12 мес	18-33	30-55	21-38
Дети	мг/день		
1 – <4 года	165-325	275-535	190-400
4 – <7 лет	215-420	360-695	250-490
7 – <11 лет	245-470	410-785	285-550
Подростки и взрослые	мг/день		
Девушки 11- <15 лет	330-445	550-740	385-520
Девушки 15- <19 лет	330-445	550-740	385-520
Девушки 19 лет и старше	300-450	400-620	420-650
Юноши 11- <15 лет	325-435	540-720	375-505
Юноши 15- <19 лет	425-570	705-945	495-665
Юноши 19 лет и старше	575-700	800-1100	560-800

Источниками АРЦ в питании детей 0-6 мес. жизни являются сцеженное женское молоко и/или адаптированная молочная смесь, в возрасте 6-12 мес. дополнительно к этому продукты прикорма на фруктовой, овощной и злаковой основе, а у больных последующих возрастов фрукты, овощи и зерновые продукты (хлеб, каши). Недостающие до нормы физиологической потребности (см. приложение 1) количества белка восполняются за счёт введения в рацион специализированного продукта на основе аминокислотной смеси, а

недостающая энергетическая ценность рациона – за счёт введения специализированных безбелковых продуктов (на основе крахмала), а также, частично, за счёт добавленного сахара.

Рекомендуемый состав аминокислотной смеси специализированных продуктов для больных MSUD всех возрастов представлен в таблице 18.

Таблица 18 – Рекомендуемый состав смеси аминокислот при MSUD

Аминокислота	Содержание		
	г/100 г смеси аминокислот	г/100 г белкового эквивалента	Скор по аминокислотной шкале женского молока, %
Аланин	5,3	6,3	-
Аргинин	8,1	9,6	-
Аспарагиновая кислота	10,1	12,0	-
Цистин	3,4	4,0	-
Глутаминовая кислота	9,8	11,7	-
Глутамин	4,2	5,0	-
Глицин	3,6	4,3	149
Гистидин	3,6	4,3	-
Изолейцин	0,0	0,0	0
Лейцин	0,0	0,0	0
Лизин моногидрохлорид	13,1	15,6	201
Метионин	2,2	2,6	144
Фенилаланин	5,6	6,7	171
Пролин	9,9	11,8	-
Серин	7,3	8,7	-
Треонин	6,9	8,2	162
Триптофан	2,1	2,5	131
Тирозин	4,8	5,7	154
Валин	0,0	0,0	0

Гистидинемия

Заболевание впервые описано в 1961 г. Ghadimi с соавт., а термин «гистидинемия» предложен Auerbach с соавт. в 1962 году.

Гистидинемия – наследственное нарушение метаболизма заменимой аминокислоты гистидина (Гис), обусловленное дефектом гистидазы, катализирующей превращение Гис в уроганиновую (urocanic) кислоту (рис.7.) В результате этого происходит накопление свободного Гис в крови, моче и спинномозговой жидкости, образование избыточных количеств аномальных метаболитов Гис, снижение уровня уроганиновой кислоты в крови. В норме концентрация свободного Гис в крови составляет 70-120 мкмоль/л; при гистидинемии она может повышаться до 290-1420 мкмоль/л.

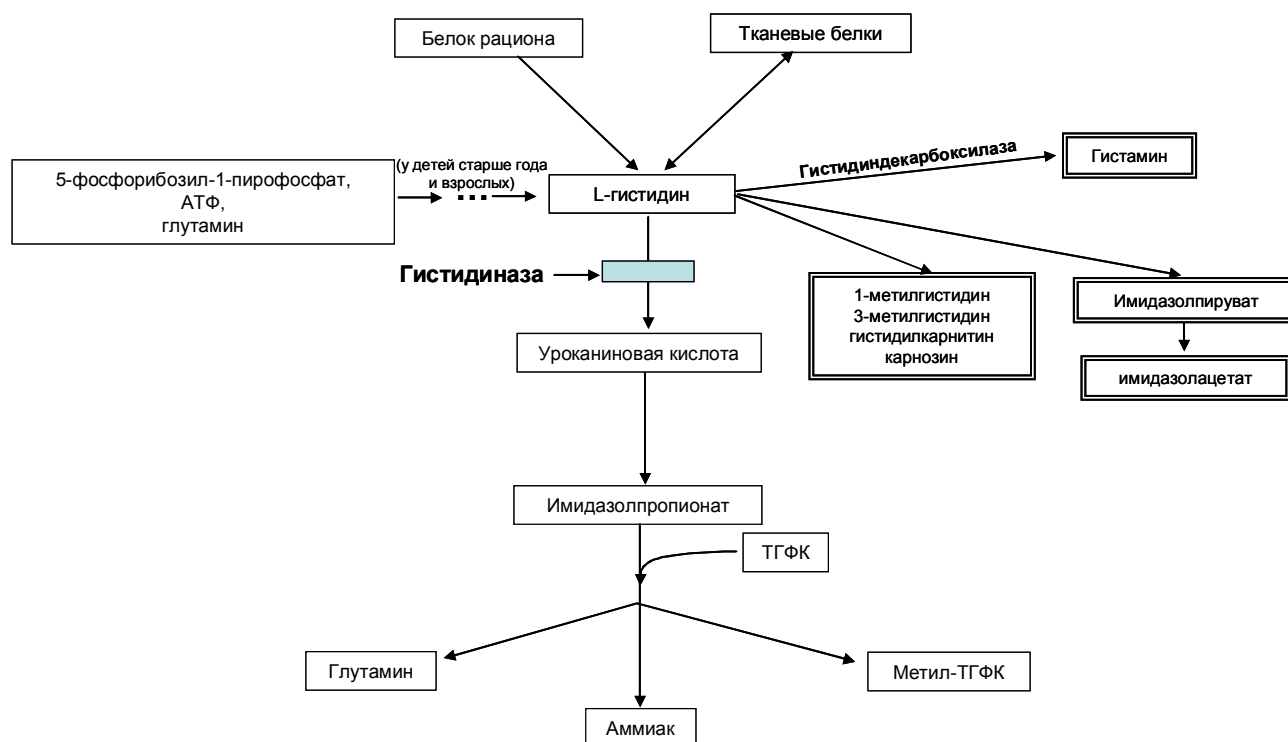


Рисунок 7. Схема метаболических процессов, приводящих к развитию гистидинемии

Обозначения:	Нормальные метаболиты	<div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 15px;"></div>
	Накапливающиеся метаболиты	<div style="border: 3px double black; width: 100px; height: 15px;"></div>
	Метаболический блок	<div style="background-color: #ADD8E6; width: 100px; height: 15px;"></div>

Гистидинемия наследуется по аутосомно-рецессивному типу. По-видимому, она является вторым (после фенилкетонурии) по распространенности наследственным нарушением аминокислотного обмена. Частота встречаемости гистидинемии составляет в среднем около 1:10 000 – 1:45 000 новорожденных, однако в некоторых странах она может быть существенно большей. Так, в канадском Квебеке распространенность гистидинемии составляет 1:8600, в Японии - 1:9600.

Биохимическая диагностика:

- повышенный уровень гистидина, 1-метилгистидина, 3-метилгистидина, гистамина, имидазолпирувата, имидазолацетата в крови ;
- повышенный уровень экскреции с мочой имидазолпирувата (примечание: при проведении цветной реакции с хлоридом Fe(III) имидазолпируват дает такую же окраску, что и фенилпируват, что создает возможность ошибочного распознавания фенилкетонурии у больных с гистидинемией).

Клинически гистидинемия отличается варибельным течением в зависимости от степени сохранения остаточной активности гистидазы. При полном отсутствии фермента в первые 3—4 мес жизни симптоматика

характеризуется полиморфным судорожным синдромом, ребенок отстает в психическом развитии, преобладает отрицательный эмоциональный комплекс. Отмечается задержка становления двигательных функций; характерна мышечная гипотония различной степени выраженности. Постепенно нарастает клиника отека мозга, что приводит у не леченых больных к летальному исходу. При частичной инактивации фермента в первые месяцы жизни дети развиваются нормально, но в некоторых случаях наблюдается задержка становления статических и двигательных функций. Характерными симптомами являются задержка формирования речевых навыков, снижение слуха, легкая возбудимость, агрессивность, боязнь новых ситуаций.

Некоторые «лёгкие» формы гистидинемии ряд авторов в последнее время склонны рассматривать не как «болезнь», а как «врождённую особенность» аминокислотного обмена, не опасную непосредственно, но создающую дополнительный риск задержки развития ЦНС при наличии других негативных факторов (например, внутриутробной гипоксии).

«Лёгкие» формы гистидинемии, по современным данным, не требуют какого-либо специфического лечения, за исключением регулярного мониторингирования уровня гистидина в крови и динамики развития ЦНС у детей с этим нарушением. При тяжёлых формах, характеризующихся развитием неврологических симптомов с рождения, в течение 1-го года жизни показана диетотерапия с ограничением потребления белковой пищи (материнского молока, адаптированных смесей), часть которых может быть заменена на специализированный продукт на основе смеси аминокислот, не содержащий гистидина. Успешность диетотерапии такого типа связана с тем, что у детей раннего возраста Гис самостоятельно не синтезируется в организме, являясь «условно незаменимой» аминокислотой. Поэтому, ограничение его потребления с рационом является действенным средством снижения уровня Гис в плазме крови и, соответственно этому, клинических симптомов заболевания.

Эффективность диетотерапии гистидинемии с помощью специализированных продуктов у детей старше 1 года и взрослых вызывает сомнения, поскольку Гис у больных этих возрастных групп синтезируется в организме из аминокислот-предшественников, ввиду чего его диетическое ограничение малоэффективно. Методом выбора при этом является общее ограничение высокобелковых продуктов (мясо, молочные продукты, рыба, яйцо, бобовые) в диете при условиях регулярного контроля уровня гистидина в крови, который не должен выходить за пределы референтных значений (70-120 мкмоль/л).

Рекомендуемый состав смеси аминокислот для использования в специализированном продукте для питания больных гистидинемией представлен в таблице 19.

**Таблица 19 – Рекомендуемый состав смеси аминокислот при гистидинемии
(для питания детей 1-го года жизни)**

Аминокислота	Содержание		
	г/100 г смеси аминокислот	г/100 г белкового эквивалента	Скор по аминокислотной шкале женского молока, %
Аланин	3,8	4,5	-
Аргинин	8,1	9,6	-
Аспарагиновая кислота	6,7	7,9	-
Цистин	1,9	2,2	-
Глутаминовая кислота	9,0	10,6	-
Глутамин	3,9	4,6	-
Глицин	3,1	3,7	-
Гистидин	0,00	0,0	0
Изолейцин	5,8	6,8	149
Лейцин	10,7	12,6	127
Лизин моногидрохлорид	11,2	13,2	171
Метионин	1,7	2,0	110
Фенилаланин	4,4	5,2	133
Пролин	7,6	9,0	-
Серин	4,7	5,5	-
Треонин	5,2	6,1	121
Триптофан	2,2	2,6	136
Тирозин	3,7	4,4	118
Валин	6,3	7,4	145

Заключение

Особенности питания больных различными наследственными нарушениями аминокислотного обмена кратко резюмированы в таблице 20.

Таблица 20 – Резюме диетических потребностей и особенностей диетотерапии больных наследственными нарушениями аминокислотного обмена («генетическими болезнями»)

Вид наследственного нарушения	Аминокислоты, ограничиваемые в диете и исключаемые в специализированном продукте	Дополнительные диетические требования	Дополнительные диетические ограничения	Сроки назначения специализированного продукта
1	2	3	4	5
Тирозинемия	Фен, Тир	-	-	С рождения и пожизненно
MSUD	Лей, Иле, Вал	-	-	То же

1	2	3	4	5
Изовалериановая ацидемия	Лей	Глицин до 4,5 г/100 г смеси АК. L- Карнитин до 1 г в день	Исключаются продукты с пищевыми добавками на основе бензойной кислоты и салицилаты	То же
Метилмалоно-вая и пропионовая ацидемия	Иле, Мет, Тре, Вал	Глицин до 4,5 г/100 г смеси АК. L- Карнитин Витамин В ₁₂ , биотин	Низкожировая диета. Ограничение ПНЖК Исключаются пищевые добавки на основе пропионовой кислоты	То же
Глутаровая ацидурия 1 типа	Лиз, Трп	L- Карнитин до 1 г в день, в остром периоде – в/в Витамин В ₂ от 100 мг/день и более	-	То же
Гомоцистин-урия	Мет	Цистин 2,5-3 г/100 г смеси АК. Витамин В ₆ курсами до 100 мг в день. При некоторых формах метил-кобаламин в/м.	-	То же
Гистидинемия	Гис	Низкобелко-вая диета	Исключение мяса, молочных продуктов, рыбы, яиц, орехов, бобовых- пожизненно	1 год жизни

Организация лечебного питания для больных с наследственными болезнями аминокислотного обмена

Основным патогенетическим методом лечения НБО АК является диетотерапия. В основе ее лежит ограничение натурального белка пищи за счет исключения из рациона высокобелковых продуктов, квота которого лимитируется минимальным допустимым количеством аминокислоты, метаболизм которой нарушен.

Незаменимые аминокислоты не синтезируются в организме и должны ежедневно поступать в рацион для обеспечения нормального роста и развития ребенка, поэтому в диете больных детей частично используются натуральные продукты с низким содержанием соответствующей аминокислоты, допустимое количество которой рассчитывается строго индивидуально в зависимости от вида заболевания и возраста ребенка. На первом этапе диетотерапии у каждого больного определяется толерантность к патогенетически значимой аминокислоте, после чего назначается индивидуальный лечебный рацион.

Для построения таких рационов используются натуральные продукты с минимальным содержанием определенной аминокислоты, особенно продукты растительного происхождения с низким содержанием белка (приложения 1,2). Для каждого вида НБО АК требуется избирательный подбор продуктов с целью обеспечения наибольшего соответствия лечебного рациона уровню метаболических расстройств, имеющих у больного ребенка. Следует также учитывать специфику диетических ограничений у больных изовалериановой, пропионовой и метилмалоновой ацидемиями (см. выше, таблица 20).

Критерием адекватности диетотерапии является уровень патогенетически значимой аминокислоты или ее метаболитов в крови и моче.

Комплексная патогенетическая терапия наследственных болезней обмена аминокислот и органических кислот проводится в соответствии со следующими принципами:

- исключение из рациона больных детей продуктов с высоким содержанием белка (мясо, субпродукты, рыба, молочные продукты, яйцепродукты, хлебобулочные изделия, бобовые и др.);
- ограниченное потребление белков растительного происхождения с учетом минимальной суточной потребности ребенка в той аминокислоте, метаболизм которой нарушен;
- применение специализированных лечебных продуктов на основе аминокислот для восполнения дефицита белка, незаменимых аминокислот и обеспечения адекватного роста и развития ребенка;
- равномерное распределение белковой нагрузки в течение дня;
- обеспечение достаточной энергетической ценности рациона за счет использования в диете малобелковых крахмалсодержащих продуктов;
- медикаментозное лечение, включающее витаминотерапию (при необходимости в высоких дозах), препараты для коррекции метаболических расстройств и улучшения сосудистой микроциркуляции, ноотропы, антиконвульсанты (по показаниям).

В связи с резким ограничением белка натуральных продуктов в рационе возникает необходимость использования специализированных продуктов с полным отсутствием патогенетически значимой аминокислоты. Данные лечебные продукты являются основными источниками белка в элиминационной диете.

В настоящее время широко используются продукты отечественного и зарубежного производства только для больных ФКУ.

За рубежом для лечения наследственных болезней аминокислотного обмена существуют различные специализированные продукты, дифференцированные по возрасту: XPT Analog, XPT Maxamaid, XPT Maxamum (для тирозинемии), Xmet Analog, Xmet Maxamaid Xmet Maxamum (для гомоцистинурии), Xleu Analog, Xleu Maxamaid, Xleu Maxamum (для изовалериановой ацидемии), XMTVI Maxamum, XMTVI Analog, XMTVI Maxamaid, Milupa OS 2 (для метилмалоновой и пропионовой ацидемии), XLysXTrp Maxamaid, XLysXTrp Maxamum, XLYS, TRY Глутаридон (для глутаровой ацидурии), MSUD Analog, Milupa MSUD 2, Acerflex (MSUD) (для «болезни кленового сиропа»), Гистидон (для гистидинемии).

Продукты иностранных фирм-производителей, предназначенные для лечения наследственных метаболических нарушений, в Украине не прошли государственной регистрации, поэтому разработка и создание аналогичных продуктов для больных НБО АК очень важны и актуальны для проведения целенаправленной диетотерапии.

В настоящее время в России готовится к государственной регистрации и последующего производства в промышленных масштабах полная линейка продуктов для питания больных НБО АК всех возрастов, включая младенцев 1-го года жизни, детей 1-3, 3-6 лет, подростков и взрослых, женщин в прекоцептуальный период и при беременности (таблица 21).

Таблица 21 – Номенклатура дифференцированных по возрасту новых специализированных продуктов на основе смесей аминокислот для больных с наследственными болезнями аминокислотного обмена (НБО АК)

Заболевание	Продукт	Возраст больных				
		0-12 мес	1-3 года	3-6 лет	Старше 6 лет	Женщины (беременность)
Гомоцистинурия	Без метионина	Продукт 14 -met	Продукт 20 -met	Продукт 40 -met	Продукт 70 -met	Продукт Премиум -met
Тирозинемия	Без тирозина и фенилаланина	Продукт 14 -phe, -tyr	Продукт 20 -phe, -tyr	Продукт 40 -phe, -tyr	Продукт 70 -phe, -tyr	Продукт Премиум -phe, -tyr
Изовалериановая ацидемия	Без лейцина	Продукт 14 -leu	Продукт 20 -leu	Продукт 40 -leu	Продукт 70 -leu	Продукт Премиум -leu
Метилмалоновая и пропионовая ацидемия	Без изолейцина, метионина, треонина и валина	Продукт 14 -ile, -met, -tre, -val	Продукт 20 -ile, -met, -tre, -val	Продукт 40 -ile, -met, -tre, -val	Продукт 70 -ile, -met, -tre, -val	Продукт Премиум -ile, -met, -tre, -val
Глутаровая ацидурия	Без триптофана и лизина	Продукт 14 -trp, -lys	Продукт 20 -trp, -lys	Продукт 40 -trp, -lys	Продукт 70 -trp, -lys	Продукт Премиум -trp, -lys

Болезнь «кленового сиропа» (MSUD)	Без лейцина, изолейцина и валина	<i>Продукт 14 -leu, -ile, - val</i>	<i>Продукт 20 -leu, -ile, -val</i>	<i>Продукт 40 -leu, -ile, -val</i>	<i>Продукт 70 -leu, -ile, -val</i>	<i>Продукт Премиум -leu, -ile, - val</i>
Гистидинемия	Без гистидина	<i>Продукт 14 -his</i>	-	-	-	-

Рекомендуемый состав макро- и микронутриентов в этих продуктах представлен в таблице 22. В ФГБУ Научном центре здоровья детей РАМН и ФГБУ НИИ питания РАМН разработаны медико-биологические требования к составу новых специализированных продуктов на основе смесей аминокислот для больных НБО АК различных возрастных групп.

Обоснование состава специализированных продуктов на основе смесей аминокислот для детей с наследственными аминокислотопатиями

К современным специализированным продуктам, предназначенным для детей первого года жизни, предъявляются особые требования: они должны быть максимально сбалансированы по всем основным пищевым ингредиентам, за исключением определенной аминокислоты в зависимости от вида наследственной аминокислотопатии.

Белковый компонент указанных продуктов должен представлять собой смесь L-аминокислот за исключением аминокислот, не переносимых больным (см. табл. 19, 20). Содержание белка рекомендовано в пределах 13-15 г на 100 г сухого продукта. В состав продукта необходимо ввести аминокислоту таурин, которая положительно влияет на рост и развитие ребенка, созревание тканей головного мозга и зрительного анализатора.

Единственным источником естественного белка (следовательно, и незаменимых аминокислот) для детей до 4-х месячного возраста служит грудное молоко или детские молочные смеси. В более старшем возрасте, когда вводятся продукты прикорма, натуральный белок рациона расширяется в основном за счет фруктов, овощей и малобелковых продуктов на основе кукурузного крахмала.

В качестве жирового компонента должна использоваться смесь растительных масел (кукурузного, соевого, пальмового и кокосового), с которыми ребенок получает очень важные для организма полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК).

Входящее в состав данной композиции кукурузное (или подсолнечное) масло является источником эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот семейства $\omega 6$, в первую очередь линолевой ($18:2\omega 6$). Рафинированное соевое масло является источником ПНЖК семейства $\omega 3$, в первую очередь α -линоленовой ($18:3\omega 3$). Сбалансированное содержание указанных классов жирных кислот способствует нормализации физико-химических свойств биомембран клеток организма, а также обеспечивает синтез в оптимальных

соотношениях 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 в качестве источника энергии.

В качестве эмульгаторов и стабилизаторов эмульсии жирового компонента используют эфиры глицерина и лимонной кислоты и жирных кислот (E472с), моно- и диглицериды жирных кислот (E471) или другие эмульгаторы, допущенные МОЗ Украины для детских продуктов. В качестве антиокислителя используется аскорбил пальмитат (E304).

Продукты обязательно обогащаются L-карнитином, который улучшает всасывание жиров в кишечнике, способствует их усвоению в клетках, органах и тканях растущего организма.

В качестве основы углеводного компонента рекомендован мальтодекстрин, обладающий бифидогенными свойствами и благотворно влияющий на микрофлору кишечника.

Витаминно-минеральный состав смесей должен быть биодоступен и соответствовать возрастным физиологическим потребностям. Для обеспечения эффективного усвоения кальция, полноценного формирования костной ткани и структуры зубов соотношение Са:Р в продукте должно составлять не менее 1,2.

Для профилактики железодефицитной анемии содержание железа должно быть не ниже 5,5 мг на 100 г сухого продукта.

В продукте необходимо обеспечить оптимальное соотношение цинка и меди (10:1), что значительно улучшает их усвоение в желудочно-кишечном тракте, обеспечивает профилактику нарушений со стороны иммунной и кроветворной систем.

Йод должен содержаться в количествах, способствующих правильному формированию и становлению функции щитовидной железы и препятствующих развитию дефицита йода, что может быть обеспечено при содержании не менее 100 мкг йода на 100 г сухого продукта.

Введение холина, биотина, инозитола в продукты значительно повысит их биологическую ценность.

В диете больных старше года продолжают использоваться продукты на основе смесей L-аминокислот с исключением соответствующей аминокислоты. Доля белкового эквивалента в продукте увеличивается по мере роста больных детей. Снижение квоты жирового и углеводного компонентов, а в дальнейшем полное исключение их из продуктов для старших детей и взрослых позволяет расширить рацион больных за счет натуральных продуктов.

В продуктах, предназначенных для детей от 1 до 3-х лет 100 г сухой смеси содержит 20 г белка, не менее 18 г жира и 51-52 г углеводов. Жировой компонент должен быть представлен композицией кокосового, подсолнечного или кукурузного, соевого и пальмового масел.

За счет углеводов должно обеспечиваться не менее 42% его энергетической ценности. Углеводная композиция для продуктов всех

возрастных групп должна состоять из декстринмальтозы в количестве не менее 90% (в пересчете на сухие вещества углеводного компонента), допускается добавление глюкозы и мальтозы в количестве не более 10% для обеспечения приятных органолептических свойств продукта. С целью повышения пищевой и биологической ценности специализированной смеси рекомендовано введение таурина, карнитина, инозитола, биотина и холина. Витаминно-минеральный состав должен соответствовать возрастным потребностям.

В специализированных продуктах от 3 до 6-х лет на 100г сухой смеси белок составляет 40 г, углеводный компонент - 41-42 г, жировой компонент отсутствует. За счет углеводов должно обеспечиваться не более 51% энергетической ценности продукта. Все продукты обогащены витамино-минеральными комплексами и микроэлементами в количестве, удовлетворяющих потребности детей и биологически активными нутриентами (таурин, карнитин, инозитол, холин, биотин)

Продукты, предназначенные для детей старше 6 лет и взрослых содержат 70 г белка на 100г сухой смеси. Жировой компонент в них полностью отсутствует. Углеводный компонент резко снижен (3г/100г), что обеспечивает не более 4% общей энергетической ценности продукта. Биологически активные микронутриенты в продуктах для старших детей и взрослых представлены только биотином. Химический состав специализированных продуктов для диетотерапии гомоцистинурии, изовалериановой ацидемии и тирозинемии представлен в таблицах 3,4,5.

Продукты, предназначенные для питания женщин в преконцептуальный уровень и в период беременности, содержат 65 г белка на 100 г сухой смеси. Жировой компонент отсутствует. Содержание усвояемых углеводов (мальтодекстрин) – 3 г /100 г сухой смеси. Продукт дополнительно обогащается источником растворимых пищевых волокон (инулин) – 2 г/100 г сухой смеси, источником $\omega 3$ ПНЖК (концентрат жирных кислот из морепродуктов), фолиевой кислотой, йодом и железом.

Таблица 22 – Рекомендуемый химический состав специализированных продуктов на основе смесей аминокислот для больных различных возрастов с наследственными болезнями

Состав продуктов	Продукт 14-АК*	Продукт 20-АК	Продукт 40-АК	Продукт 70-АК	Продукт Премиум-АК
	на 100 г сухого продукта				
1	2	3	4	5	6
<i>Возраст (годы)</i>	<i>0-1</i>	<i>1-3</i>	<i>1-6</i>	<i>старше 6 и взрослые</i>	<i>Беременность</i>
Энергетическая ценность, ккал/кДж, не менее	460/1925	434/1817	389/1628	280/1172	264/1107
Белковый эквивалент, г	13-15	19-21	39-41	65-70	60-65

1	2	3	4	5	6
Жир, г	20-25	17-20	не более 13	не более 1,5	не более 1,5
Углеводы, г	Не менее 50	не менее 48	не менее 28	0-12	0-8
<i>Пищевые волокна</i>					
инулин, г	-	-	-	-	2,5-3
галактоолигосахариды, г	2,5-2,7	-	-	-	-
фруктоолигосахариды, г	0,3-0,4	-	-	-	-
<i>Минеральные вещества:</i>					
натрий, мг	140-190	380-420	550-650	700-850	700-850
калий, мг	380-550	300-480	600-800	800- 1200	800-1200
кальций, мг	300-420	850-950	800-1000	1500- 1700	1500-1700
фосфор, мг	250-350	770-900	600-900	1300- 1500	1300-1500
магний, мг	30-40	80-90	170-220	250-300	250-300
хлориды, мг	400-500	500-700	700-1300	1300- 2200	1300-2200
железо, мг	5,3-6,5	7,5-8,8	9,0-12,0	15-20	15-20
цинк, мг	3,6-4,0	4-7	6,0-7,0	7,0-10,0	7,0-10,0
медь, мкг	380-420	450-600	600-730	800- 1000	800-1000
йод, мкг	70-80	55-75	72-90	100-140	100-140
молибден, мкг	2,5-3,5	3,3-4,6	11-15	15-20	15-20
марганец, мкг	130-180	600-680	800-900	1000- 1400	1000-1400
селен, мкг	10-14	12-18	18-25	25-33	25-33
хром, мкг	3-6	10-14	12-17	15-25	15-25
<i>Витамины:</i>					
А, мкг	430-450	400-430	600-650	800-880	800-880
Д ₃ , мкг	7,2-7,9	6,5-7,0	9,5-11,5	11,5- 15,0	11,5-15,0
Е, мг)	6,0-6,4	5,5-6,0	8,0-9,8	9,0-13,0	9,0-13,0
К ₁ , мкг	20-24	19-23	28-37	33-50	33-50
В ₁ , мкг	420-440	380-450	590-650	750-850	750-850
В ₂ , мкг	600-680	570-630	890-950	1000- 1250	1000-1250
РР, мг	5,0-6,0	5,0-5,5	6,0-10,0	9,0-12,0	9,0-12,0
С, мг	37-45	35-40	52-60	65-90	65-90
В ₆ , мкг	480-530	450-500	690-750	900- 1000	900-1000
В ₁₂ , мкг	1,1-1,4	1,0-1,2	1,7-1,9	2,0-2,8	2,0-2,8
фолиевая кислота, мкг	70-75	65-70	95-120	110-150	200-290
пантотенат кальция, мг	2,2-3,0	2,0-2,5	3,0-4,0	4,0-5,0	4,0-5,0
биотин, мкг	9,0-9,5	8,4-9,0	11-15	15-20	15-20

<i>Дополнительно:</i>					
холин, мг	45-53	60-80	100-140	190-250	190-250
мио-инозитол, мг	17-22	50-60	80-120	190-250	190-250
карнитин, мг	8-12	30-40	50-80	120-170	120-170
таурин, мг	30-36	-	-	-	-
нуклеотиды мг	22-26	-	-	-	-
лютеин	95-130	-	-	-	-

* АК – исключаемая аминокислота (аминокислоты) в наименовании продукта

Особенности диетотерапии у детей первого года жизни

При назначении лечебного питания предусматривается определение общего суточного количества белка в рационе, допустимого количества патогенетически значимой аминокислоты в соответствии с минимальными возрастными потребностями ребенка, количество белка за счет натуральных продуктов и определение необходимого количества специализированной смеси на основе аминокислот.

Химический состав рациона рассчитывают в соответствии с возрастными потребностями ребенка на первом году жизни (таблица 23).

Таблица 23 – Среднесуточные нормы потребностей в основных пищевых веществах и энергии для здоровых детей первого года жизни*

Возраст (мес.)	Энергия ккал	Белки, г		Жиры, г	Углеводы, г
		всего	в т.ч. животные		
0-3	115	2,2	2,2	6,5	13
4-6	115	2,6	2,5	6,0	13
7-12	110	2,9	2,3	5,5	13

* Современные принципы и методы вскармливания детей первого года жизни. Методические указания № 225, Москва 1999 г.

В первые месяцы жизни единственным источником белка за счет естественных продуктов служат сцеженное женское молоко или детские молочные смеси, содержание белка в которых не должно превышать 10-12 г на 100 г сухой смеси.

Сцеженное женское молоко или молочную смесь соединяют с необходимым количеством специализированного продукта, разведенного кипяченой водой или специальной водой для детского питания, при этом общий объем питания должен соответствовать возрасту больного. Питание рекомендовано готовить перед каждым кормлением.

Учитывая специфический вкус специализированных продуктов на основе смеси аминокислот, их вводят в рацион постепенно, в течение 10-14 дней, начальные дозы составляют 1/5-1/10 часть от их необходимого суточного количества. Одновременно в рационе уменьшают долю белка натуральных продуктов. Специализированный продукт добавляют в каждый прием пищи.

Особенности назначения прикорма

С 3-х месячного возраста рацион больного ребенка с нарушениями аминокислотного обмена расширяют за счет монокомпонентных фруктовых и ягодных соков (яблочный, грушевый, сливовый и др.), начиная с 5-10 капель, постепенно увеличивая объем, доводят его до 30-50 мл в сутки, к концу года - до 100 мл. С 3,5 месяцев назначают фруктовое пюре, количество которого увеличивают так же, как при введении сока. После 5-6 месяцев могут быть использованы многокомпонентные фруктовые соки и пюре (яблочно-клюквенный, яблочно-сливовый, яблочно-абрикосовый и др.)

С 4-4,5 месяцев в рацион вводят основной прикорм в виде монокомпонентного овощного пюре или плодовоовощных консервов для детского питания без добавления молока. Предпочтение отдают кабачку, капусте, картофелю, моркови, в дальнейшем вводят другие овощи с малым содержанием белка. После 7-8 месяцев допускается использование огородной зелени (укропа и перушки). В 5 месяцев назначают 10% кашу из молотого саго или безбелковой крупки. В качестве зернового прикорма также могут быть использованы безмолочные каши промышленного производства на основе кукурузной и рисовой муки, содержащие не более 0,5 г белка в 100 мл готового к употреблению блюда, обогащенные минеральными веществами и витаминами.

С 6-7 месяцев в питание вводят муссы, кисели, которые готовятся с использованием амилопектинового набухающего крахмала и фруктового сока. Особенности состава продуктов прикорма, а также сроков их введения отражены в таблице 24.

Таблица 24 – Сроки введения прикорма больным с наследственными аминокислотно-обменными нарушениями в сравнении со здоровыми детьми

Продукты и блюда	Сроки введения прикорма (мес.)	
	дети больные	здоровые дети
Сок фруктовый	3	3
Фруктовое пюре	3,5	3,5
Овощное пюре	4-4,5	4,5
Каша безбелковая	5	-
Кисель безбелковый	6	-
Вермишель безбелковая	7	-
Хлеб безбелковый	8	-
Каша молочные	-	5
Творог	-	5
Яйцо	-	6
Мясо	-	7
Кефир	-	7
Сухари, печенье	-	6
Растительное масло	4	4
Сливочное масло	5	5

Примеры расчета питания детям первого года жизни с НБО АК

Пример 1. Ребенок 2-х месяцев с тирозинемией, масса тела 5000 г.

Лечебный рацион: детская молочная смесь 0-6 и специализированная смесь без фенилаланина и тирозина *Продукт 15 –tyr, - phe*

Показатели	Расчёт	Примечание
Общее суточное количество белка в рационе больного в соответствии с рекомендуемыми возрастными нормами	$2,5 \times 5 = 12,5 \text{ г}$	
Общее суточное количество фенилаланина +тирозина, исходя из допустимых количеств фенилаланина для больных детей	$80 \times 5 = 400 \text{ мг}$	
Допустимое количество белка за счет естественных продуктов (грудное молоко)	$400:80 = 5,0 \text{ г}$	1г белка содержит 80 мг фенилаланина+тирозина
Суточное количество грудного молока (мл)	$(5 \times 100):1,1 = 455 \text{ мл}$	100 мл грудного молока содержит 1,1г белка
Количество белка за счет специализированного продукта <i>Продукт 15 –tyr, - phe</i>	$12,5 - 5,0 = 7,5 \text{ г}$	
Суточное количество сухого специализированного продукта <i>Продукт 15 –tyr, - phe</i>	$(7,5 \times 100):15 = 50 \text{ г}$	100 г сухой смеси <i>Продукт 15 –tyr, - phe</i> содержит 15 г белка
Необходимое суточное количество жира в рационе	$6 \times 5 = 30 \text{ г}$	
Допустимое суточное количество углеводов в рационе	$12 \times 5 = 60 \text{ г}$	

Химический состав и энергетическая ценность рациона для ребенка 2 месяцев с тирозинемией

Продукты	Количество, мл, г	Химический состав, г			Энергетическая ценность, ккал
		белки	жиры	углеводы	
<i>Продукт 15 –tyr, - phe, g</i>	50	7,5	12,5	26	246
Вода для детского питания, мл	300				
Грудное молоко, мл	455	5,0	20,5	33,2	337
Всего за сутки:		12,5	33	59,2	583
На 1 кг массы тела		2,5	6,6	12	117,4

Пример 2. Ребенок 4,5 месяцев с изовалериановой ацидурией, масса тела 7000 г. Назначенный рацион: детская молочная смесь 0-6, каша из саго 10%, фруктовые пюре и сок, специализированная смесь без лейцина *Продукт 15 –leu*.

Показатели	Расчёт	Примечание
Общее суточное количество белка в рационе больного в соответствии с рекомендуемыми возрастными нормами	$2,2 \times 7 = 15,4 \text{ г}$	
Общее суточное количество лейцина, исходя из допустимых количеств для больных детей	$80 \times 7 = 560 \text{ мг}$	
Допустимое количество белка за счет естественных продуктов (детской молочной смеси, каши из саго, фруктовых пюре и сока)	$560:85 = 6,6 \text{ г}$	1 г белка содержит 85 мг лейцина
Количество белка за счет детской молочной смеси 0-6	$6,6-0,2-0,3-0,12=6,0$	
Суточное количество детской молочной смеси 0-6	$(6,0 \times 100):11,9=50 \text{ г}$	100 г сухой детской молочной смеси 0-6 содержит 11,9 г белка
Количество белка за счет специализированного продукта <i>Продукт 15 –leu</i>	$15,4 - 6,6 = 8,8 \text{ г}$	
Суточное количество сухого специализированного продукта <i>Продукт 15 –leu</i>	$(8,8 \times 100):15=59 \text{ г}$	100 г сухой смеси <i>Нутри ген 15 –leu</i> содержит 15 г белка
Необходимое суточное количество жира в рационе	$5,6 \times 7=39,2 \text{ г}$	
Допустимое суточное количество углеводов в рационе	$14 \times 4=56 \text{ г}$	

Химический состав и энергетическая ценность рациона для ребенка 4,5 месяцев с изовалериановой ацидурией

Продукты	Количество, мл, г	Химический состав, г			Энергетическая ценность, ккал
		белки	жиры	углеводы	
<i>Продукт 15 –leu</i>	60	8,8	15	31	295
0-6	50	6,0	22	45	262
Вода для детского питания, мл	500				
10% каша саговая	150	0,12	2,5	18	96
Пюре яблочное	50	0,3	-	7,2	30
Сок яблочный	50	0,2	-	5,1	21
Всего за сутки:		15,4	39,5	106,3	704
На 1 кг массы тела		2,2	5,6	15	120

Пример 3. Ребенок 7 месяцев с **гомоцистинурией**, масса тела 8000 г.

Назначенный рацион: детская молочную смесь 0-6, фруктовые соки, овощное и фруктовое пюре, яблочная каша без молока, специализированная смесь без метионина *Продукт 15 –met*.

Показатели	Расчёт	Примечание
Общее суточное количество белка в рационе больного в соответствии с рекомендуемыми возрастными нормами	$2,2 \times 8 = 17,6$	
Общее суточное количество метионина, исходя из допустимых количеств для больных детей	$20 \times 8 = 160 \text{ мг}$	Для детей до года – 25-20 мг/кг
В соответствии с возрастом ребенок получает блюда прикорма: 200 овощного пюре, 180 мл малобелковой безмолочной каши, 50 г фруктового сока, 50 г фруктового пюре. Количество белка за счет естественных продуктов прикорма составляет	$0,54 + 3,4 + 0,3 + 0,2 = 4,5$	
Количество метионина за счет прикорма	60 мг	Рассчитано, исходя из содержания метионина в блюдах прикорма
Количество метионина за счет молочной смеси 0-6	$160 - 60 = 100 \text{ мг}$	
Количество молочной смеси	$(100 \times 100) : 500 = 20 \text{ г}$	100 г сухой смеси 0-6 содержит 11,9 г белка, что приблизительно соответствует 500 мг метионина
Количество естественного белка за счет 0-6	$(20 \times 11,9) : 100 = 2,38 \text{ г}$	
Количество белка за счет специализированного продукта <i>Продукт 15 –met</i> .	$17,6 - 4,5 - 2,38 = 10,7 \text{ г}$	С учетом белка в блюдах прикорма
Суточное количество сухого продукта <i>Продукт 15 –met</i>	$(10,7 \times 100) : 15 = 71,3 \text{ г}$	100 г сухого продукта содержит 15 г белка

**Химический состав и энергетическая ценность рациона для ребенка
8 месяцев с гомоцистинурией**

Продукты	Количество, мл, г	Химический состав, г			Энергетическая ценность, Ккал
		белки	жиры	углеводы	
<i>Продукт 15 –met</i>	71	10,7	17,8	37	330
0-6	30	3,56	8,55	16,5	157
Вода для детского питания, мл	300-350				
Яблочная каша без молока	180	0,54	0,14	42,4	172
Масло сливочное	5	0,05	3,9	0,05	35,45

Овощное пюре	200	3,4	16,9	26,6	295,2
Пюре яблочное	50	0,3	-	7,2	30,0
Сок яблочный	50	0,2	-	5,1	21,0
Всего за сутки		17,6	44,4	129,6	991
На 1 кг массы тела		2,2	5,6	16,0	123

Назначение лечебного питания детям старше года

Организация диетотерапии для детей старше года с НБО АК имеет свои особенности. Для каждого вида наследственной патологии рекомендовано проводить избирательный подбор продуктов с целью достижения лечебного соответствия рациона уровню метаболических расстройств, имеющих у больного.

Переход со специализированной аминокислотной смеси для детей первого года жизни на последующую лечебную смесь для детей старшего возраста рекомендуется осуществлять постепенно, в течение 1-2-х недель.

Сначала объем предыдущей смеси уменьшают на 1/4 -1/5 часть и добавляют эквивалентное по белку количество последующей смеси. Специализированный продукт разводится кипяченой водой или специальной водой для детского питания до сметанообразной или жидкой консистенции, дается дробно 3-4 раза в день детям младшего возраста, больным старшего возраста – 2-3 раза в день. Лечебную смесь предпочтительно запивать соками или водой с учетом вкусов детей.

Особенности построения диеты для больных детей старше года связаны с необходимостью исключения продуктов животного происхождения, что приводит не только к дефициту белка, но также жира и углеводов в рационе ребенка.

Содержание жира в диете больных детей должно находиться в пределах, обеспечивающих не менее 30-35% общей калорийности пищи. Главным источником жиров для больных является растительные, сливочное топленое масла. Для заправки супов и салатов разрешается использовать сметану 20-30% жирности до 5-10 г/сутки.

Для больных метилмалоновой и пропионовой ацидемиию квота жира в диете должна быть ограничена 20-25% по калорийности. При приготовлении пищи следует избегать использования сливочного масла (в том числе топленого). Главным источником жира в диете является растительное масло (подсолнечное, кукурузное, кокосовое).

Углеводный компонент диеты состоит из различных овощей, фруктов, соков, сахара, а также крахмалсодержащих продуктов. Из сладостей, кроме сахара, допускается мед, варенье, джем. Общее количество углеводов в рационе больных старшего возраста должно обеспечивать 50-60% его энергетической ценности.

Отказ от использования ряда высокобелковых продуктов, в том числе крупяных, макаронных, хлебобулочных изделий, связанный с лимитом

определенных аминокислот, обедняет рационы больных детей, не дает возможности обеспечить достаточный объем блюд и необходимую энергетическую ценность рациона. В связи с чем в питание больных с НБО АК целесообразно включать специальные безбелковые продукты на основе кукурузного крахмала: безбелковые макаронные изделия, саго, крупку саго, а также полуфабрикаты для приготовления безбелкового хлеба и кондитерских изделий (кекс) на основе крахмалов кукурузного, набухающего экструзионного и набухающего амилопектинового.

Последние два вида крахмала могут быть использованы для приготовления муссов, а также вторых овощных блюд с целью увеличения их объема. Они не требуют тепловой обработки, при взбивании имеют пышную массу. Для быстрого приготовления киселей, пудингов и супов удобно использовать специальные малобелковые полуфабрикаты на основе крахмала, различных овощных и ягодных добавок.

Учитывая особенности малобелковой диеты, большое значение придается качеству приготовления блюд для больных детей. Пища должна быть максимально разнообразной, вкусно приготовленной, иметь привлекательный внешний вид. Все это имеет большое значение для сохранения аппетита и лучшего усвоения пищи ребенком.

Для замены молока и молочных продуктов для детей с 6 месяцев и старше может использоваться новый отечественный *безбелковый сухой напиток с молочным вкусом*, изготовленный на основе растительных масел, мальтодекстрина и глюкозы с добавлением витаминно-минерального комплекса. Продукт имеет приятный вкус, напоминающий молоко, при этом важно отметить полное отсутствие белкового компонента в его составе.

Жировой компонент составляет 26-28 г/л, при этом содержание линолевой кислоты в нем не менее 14% от суммы жирных кислот, соотношение ПНЖК $\omega 6/\omega 3$ в пределах 8:1 – 12:1, содержание карнитина не менее 7 мг в 100 г сухого продукта.

Состав жирового компонента представлен смесью рафинированных растительных масел: кукурузного (8%), соевого (17%), пальмового (25%), кокосового (50%).

Входящее в состав данной композиции кукурузное масло является источником эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот ряда $\omega 6$, в первую очередь линолевой (18:2 $\omega 6$). Рафинированное соевое масло является источником ПНЖК семейства $\omega 3$, в первую очередь α -линоленовой (18:3 $\omega 3$).

Сбалансированное содержание жирных кислот способствует нормализации физико-химических свойств биомембран клеток организма, а также обеспечивает синтез ряда важных биологических медиаторов противовоспалительного и противоаллергического действия в оптимальных соотношениях.

Кокосовое масло и пальмовое масло, включаемые в состав продукта, являются источниками среднецепочечных жирных кислот, способствуют

повышению энергетической ценности рациона, легко усваиваются детьми раннего возраста.

В качестве стабилизаторов эмульсии жирового компонента используют лецитин (Е322), фосфатиды из сои или другие эмульгаторы, допущенные МОЗ Украины для детских продуктов.

Углеводный компонент составляет 86-90 г/л, представлен декстринмальтозой в количестве не менее 75% (в пересчете на сухие вещества углеводного компонента), допускается добавление глюкозы и глюкозного сиропа в количестве не более 25% для обеспечения приятных органолептических свойств продукта.

Указанный напиток может быть использован у детей с 6 месячного возраста в качестве питья, а также для приготовления каш, молочных супов и овощных блюд. Химический состав безбелкового сухого напитка представлен в приложении 3.

С целью расширения рациона и повышения его энергетической ценности для больных старше года могут быть использованы низкобелковые полуфабрикаты:

- *сухие смеси для выпечки хлеба, хлебобулочных и кондитерских изделий* (булочек, лепешек, кексов, пирожков, кулебяки, пиццы, печенья, галет, крекеров) на основе крахмалов (кукурузного, рисового, картофельного, тапиокового), углеводно-жирового концентрата, сахара, соли, разрыхлителей, с добавлением (или без добавления) вкусо-ароматических добавок;

- *полуфабрикат «Оладышек»*, вырабатываемый из подсырной сыворотки и кукурузного крахмала, без добавления сахара, соли, красителей, консервантов и искусственных вкусовых добавок.

Низкобелковый хлеб, хлебобулочные и кондитерские изделия возможно применять в диете больных с наследственными нарушениями обмена аминокислот с 8 месячного возраста и старше. Низкобелковые оладыи рекомендуется использовать в лечебных рационах больных старше 1 года.

Все указанные малобелковые продукты прошли успешную апробацию в отделении ФГБУ научного центра здоровья детей РАМН. Химический состав и энергетическая ценность сухих низкобелковых концентратов для выпечки хлеба и кондитерских изделий и полуфабриката «Оладышек», а также способы их приготовления представлены в приложениях 3, 4.

Для больных детей старше года с различными видами наследственных нарушений обмена аминокислот и органических кислот (изовалериановая ацидурия, тирозинемия и гомоцистинурия) представлены расчеты питания, суточные наборы продуктов и примерные однодневные меню с использованием малобелковых крахмалсодержащих продуктов (таблицы 25-30).

Примеры расчета питания для детей с НБО АК старше 1 года

Пример 4.

Расчет питания для ребенка 3-х лет с тирозинемией 2-го типа.
Масса тела 14 кг.

Показатели	Расчёт	Примечание
Общее допустимое суточное количество белка	$1,5 \times 14 = 21 \text{ г}$	
Общее допустимое суточное количество фенилаланина+тирозин в сутки	$25 \times 14 = 350 \text{ мг}$	на 1 кг массы тела –25-30мг допускается фенилаланина
Допустимое количество белка за счет естественных продуктов	7г	1 г белка содержит 50 мг фенилаланина
Количество белка за счет специализированного продукта <i>Продукт 20 - phe, -tir</i>	$21 - 7 = 14 \text{ г}$	
Суточное количество сухого специализированного продукта <i>Продукт 20 - phe, -tir</i>	$(14 \times 100) : 20 = 70 \text{ г}$	100 г сухой смеси содержит 20 г белка

Таблица 25 – Примерный суточный набор продуктов, его химический состав и энергетическая ценность для детей раннего возраста (1-3 года) с тирозинемией

Продукты	Количество мл/ г	Химический состав, г			Энерго- ценность, ккал	Фенилаланин+ тирозин, мг
		белки	жиры	углеводы		
1	2	3	4	5	6	7
Хлеб б/б	50	0,38	1,25	30,7	135,1	25
Хлебобулочные изделия	13	0,1	1,17	8,4	45,5	5
Сухая смесь «Оладышек»	31	0,5	0,3	28,2	130,3	30
Вермишель б/б	6,8	0,06	0,04	5,7	24,3	4
Саго искусственное	17	0,01	0,03	14,7	61,2	-
Сухой б/б напиток	12	-	2,5	8,6	57	-
Масло сливочное	20	0,1	16,5	0,16	149	5
Масло топленое	10	0,03	9,8	0,06	88,7	-
Масло растительное	30	-	29,9	-	269,7	-
Сахар	30	-	-	29,9	113,7	-
Варенье	20	-	-	14,0	56	-
Картофель	50/35	0,7	0,14	5,7	28	35
Капуста свежая	110/88	1,58	0,1	4,2	23,8	80

1	2	3	4	5	6	7
Морковь	80/64	0,83	0,06	4,06	21,8	42
Свекла	50/40	0,6	0,04	3,6	16,8	30
Кабачки	20/15	0,09	0,05	0,74	3,5	7
Огурцы	10/9	0,07	0,01	0,23	1,3	3
Салат	5/4	0,06	-	0,09	0,7	3
Помидоры	10/9	0,9	0,02	0,34	2,1	25
Томат-паста	2	0,1	-	0,38	2,0	0,5
Лук репчатый	8/7	0,09	-	0,64	2,9	5,0
Клюква	10	0,05	-	0,38	2,6	2
Соки	100	0,5	-	11,7	47	20
Фрукты свежие	150/127	0,64	0,38	12,45	58,4	45
Фрукты сухие	10	0,3	-	5,05	22,7	10
За счет натуральных продуктов	-	6,9	62	191	1341	347
Продукт 20 -phe, -tir	70	14	12,6	36,12	314	-
Итого		21	74,6	227,12	1655	347

Таблица 26 – Примерное однодневное меню для больных тирозинемией

Блюда	Возраст				
	1-1,5 года	1,5-3 года	3-5 лет	5-7 лет	7-14 лет
Завтрак					
1	2	3	4	5	6
Каша яблочная безмолочная или саго	150	200	-	-	-
Вермишель безбелковая отварная	-	-	150	200	200
Масло сливочное	10	10	10	10	10
Морковь тушенная	50	50	80	100	150
Чай с сахаром	150	150	150	200	200
Обед					
Салат из помидоров с зеленым луком	-	-	30	50	70
Щи вегетарианские	100	150	150	200	200
Вермишель б/б отварная	150	150	-	-	-
Запеканка из саго с черносливом	-	-	150	200	200
Фруктовый сок	100	150		-	-
Кисель ягодный	-	-	150	150	200
Масло сливочное	10	10	10	10	10
Полдник					
Пюре фруктовое	100	125	-	-	-
Фруктовый салат с сахаром			150	170	200
Молочный безбелковый напиток	100	100	150	200	200
Печенье из низкобелковой смеси для выпечки	10	10	10	15	20

1	2	3	4	5	6
Ужин					
Тыква тушенная	70	100	150	150	200
Оладьи из смеси «Оладышек»	100	100	100	150	200
Пюре фруктовое	60	80	100	100	-
Чай с сахаром	150	150	150	200	200
Хлеб на весь день					
Хлеб из низкобелковой смеси для выпечки	50	50	100	150	200

Пример 5. Расчет питания ребенку 5 лет с **изовалериановой ацидурией.**

Масса тела 18 кг.

Показатели	Расчёт	Примечание
Общее количество белка в сутки	$18 \times 1,5 = 27$	1,5 г/кг
Общее допустимое суточное количество лейцина	$18 \times 25 = 450$	Допустимое суточное количество лейцина на 1 кг массы тела – 25-20 мг
Допустимое количество белка за счет естественных продуктов	9,5 г	Это обеспечивает поступление 450 мг лейцина
Количество белка за счет специализированного продукта <i>Продукт 40 -leu</i>	$27 - 9,5 = 17,5$	
Суточное количество сухого специализированного продукта <i>Продукт 40 -leu</i>	$(17,5 \times 100) : 40 = 43,75$ г	100 г сухой смеси содержит 40 г белка

Таблица 27 – Примерный суточный набор продуктов, его химический состав и энергетическая ценность для больных дошкольного возраста (4-6) лет с изовалериановой ацидурией

Продукты	Количество мл/ г	Химический состав, г			Энергоцен- ность, ккал	Лейцин, мг
		белки	жиры	углеводы		
1	2	3	4	5	6	7
Хлеб безбелковый	140	1,06	3,5	84,2	378	-
Хлебобулочные изделия	30	0,23	2,7	19,4	105	-
Сухая смесь «Оладышек»	54	0,87	1,8	50	79,3	-
Вермишель безбелковая	13,7	0,12	0,08	11,2	47,9	
Крупа овсяная	25	1,7				195
Сухой б/б напиток	24		5,0	17,2	114	-
Масло слив.	20	0,1	16,5	0,16	149	-
Масло топленое	10	0,03	9,8	0,06	88,7	-

1	2	3	4	5	6	7
Масло растительное	30	-	29,9	-	269,7	-
Сахар	30	-	-	29,9	113,7	-
Варенье	20	-	-	14,0	56	-
Картофель	100/70	1,4	0,28	11,4	56	112
Капуста свежая	55/44	0,79	0,05	2,1	11,9	22,5
Морковь	95/76	0,98	0,07	4,8	25,8	33
Свекла	60/48	0,72	0,05	4,32	20,2	32,4
Кабачки	25/19	0,12	0,06	1,0	4,75	6,3
Огурцы	5/4	0,03	-	0,11	0,65	2,5
Салат	10/9	0,12	-	0,18	1,4	5,2
Помидоры	15/13	1,3	0,03	0,49	3,0	5,5
Томат-паста	8/7	0,35	-	1,33	7	-
Лук репчатый	5/4	0,05	-	0,32	1,45	1,6
Клюква	10	0,05	-	0,38	2,6	-
Соки	100	0,5	-	11,7	47	15
Фрукты свежие	200/170	0,9	0,5	16,6	78,17	35
Фрукты сухие	10	0,3	-	5,05	22,7	9,5
За счет натур продуктов		9,5	70	258	1700	465
Продукт 40 - lei	43,8	17,5	-	6,97	-	-
Всего		27	70	267	1800	465

Таблица 28 – Примерное однодневное меню для больных изовалериановой ацидемией

Блюда	Возраст				
	1-1,5 года	1,5-3 года	3-5 лет	5-7 лет	7-14 лет
1	2	3	4	5	6
Завтрак					
Каша рисовая с яблоком	150	150	-	-	-
Оладьи из смеси «Оладышек» с джемом	-	-	150	150	200
Пюре сливовое	50	60	80	100	-
Фрукты свежие	-	-	-	-	150
Чай с сахаром	150	150	150	200	200
Обед					
Салат из свежей капусты	-	-	30	50	70
Суп вермишелевый	100	150	150	200	200
Овощное пюре	100	100	150	200	200
Компот из сухофруктов	100	150	150	150	200
Полдник					
Абрикосово-яблочное пюре	100	150	150	-	-
Фруктовый салат	-	-	-	150	200
Молочный безбелковый напиток	50	100	150	200	200
Булочка из низкобелковой смеси для выпечки	25	25	30	50	50

1	2	3	4	5	6
Ужин					
Овощное рагу	100	150	150	200	200
Запеканка из безбелковой вермишели с вареньем	50	70	100	150	150
Пюре фруктовое	50	70	70	100	150
Клюквенный морс	100	150	150	150	200
Хлеб на весь день					
Хлеб из низкобелковой смеси для выпечки	40	70	100	150	200

Пример 6. Расчет питания ребенку 8 лет с **гомоцистинурией**. Масса тела 25 кг.

Показатели	Расчёт	Примечание
Общее количество белка в сутки	$1,2 \times 25 = 30$	1,5 г/кг
Общее допустимое суточное количество метионина	$8 \times 25 = 200 \text{ мг}$	Допустимое количество метионина на 1 кг массы тела – 10-8 мг
Допустимое количество белка за счет естественных продуктов	До 10,0 г	
Количество белка за счет специализированного продукта <i>Продукт 70-met</i>	$30 - 10 = 20 \text{ г}$	
Суточное количество сухого специализированного продукта <i>Продукт 70-met</i>	$(20 \times 100) : 70 = 28,5$	100 г сухой смеси содержит 70 г белка

Таблица 29 – Примерный среднесуточный набор продуктов, его химический состав и энергетическая ценность для больных школьного возраста (7-14) лет с гомоцистинурией

Продукты	Количество мл/ г	Химический состав, г			Энерго- ценность, ккал	Метионин мг
		белки	жиры	углеводы		
1	2	3	4	5	6	7
Хлеб б/б	150	0,5	3,5	84,2	378	35
Хлебобулочные изделия	30	0,23	2,7	19,4	105	7
Сухая смесь «Оладышек»	60	0,9	2	55,5	88	30
Вермишель б/б	18	0,15	0,1	12,0	50	5
Крупа овсяная	30	2,0	1,45	12,5	72	45
Сухой б/б напиток	24	-	5,0	17,2	114	
Масло сливочное	25	0,14	20	0,2	190	3,5
Масло топленое	15	0,04	10,2	0,07	120	

1	2	3	4	5	6	7
Масло растительное	30	-	29,9	-	269,7	-
Сахар	40	-	-	59,9	178,7	-
Варенье	30			19,5	74	-
Картофель	100/70	1,4	0,28	11,4	56	19
Капуста свежая	100/80	1,5	0,1	4,0	23,8	19,3
Морковь	95/76	0,98	0,07	4,8	25,8	6,84
Свекла	60/48	0,7	0,05	3,8	16,9	12
Кабачки	25/19	0,1	0,07	0,8	3,7	1,3
Огурцы	25/22	0,18	0,025	0,6	3,1	1,5
Салат	10/9	0,12	-	0,18	1,4	3
Помидоры	15/13	1,3	0,03	0,49	3,0	0,9
Томат-паста	8/7	0,35	-	1,33	7	0,35
Лук репчатый	5/4	-	-	0,32	1,45	0,66
Клюква	10	-	-	0,38	2,6	0,3
Соки	100	0,5	-	11,7	47	2,0
Фрукты свежие	200/170	0,9	0,5	16,6	78,17	8
Фрукты сухие	10	0,3	-	5,05	22,7	2,0
За счет натур продуктов		10,19				199
Продукт 70 -met	28,5	20	-	-	114	-
Всего		30,2	72	329	1994	199

Таблица 30 – Примерное однодневное меню для больных гемоцистинурией

Блюда	Возраст				
	1-1,5 года	1,5-3 года	3-5 лет	5-7 лет	7-14лет
1	2	3	4	5	6
Завтрак					
Каша рисовая безмолочная с тыквой	150	150	200	200	200
Молочный б/б напиток	30	50	50	50	50
Печеное яблоко	50	70	100	100	150
Чай с сахаром	150	150	150	200	200
Обед					
Салат из свежих огурцов	-	30	30	50	70
Суп-пюре из кабачков	100	150	-	-	-
Щи зеленые вегетарианские	-	-	150	200	200
Голубцы овощные с саго	100	100	150	150	200
Вермишель безбелковая с черносливом			150	200	200
Компот из вишни	100	150	150	150	200
Масло сливочное	10	10	10	10	10
Полдник					
Яблочно-банановое пюре	100	125	150	-	-
Фруктовый салат с сахаром	-	-	-	200	200

1	2	3	4	5	6
Молочный безбелковый напиток	50	100	150	200	200
Печенье из низкобелковой смеси для выпечки	10	10	10	15	20
Ужин					
Морковь тертая с сахаром	70	100	-	-	-
Морковь тертая с изюмом	-	-	100	150	200
Сок апельсиновый с мякотью	-	-	150	150	200
Оладьи из смеси «Оладышек» со сметаной	50 5	100 5	100 10	150 10	200 15
Фрукты	60	70	100	150	150
Чай с сахаром	150	150	150	200	200
Хлеб на весь день					
Хлеб из низкобелковой смеси для выпечки	50	50	100	150	200

Контроль за эффективностью и безопасностью лечения наследственных нарушений аминокислотного обмена

Критерием оценки эффективности комплексной терапии НБО являются:

- положительная динамика параметров нутритивного статуса, основных клинических показателей (самочувствие детей, адекватность поведения, улучшение познавательной деятельности, концентрации внимания, успеваемости, повышение коэффициента нервнопсихического развития детей (IQ) и т.д.), состояния внутренних органов и систем (нормализация артериального и внутриглазного давления, снижение гиперкоагуляции, повышение иммунитета и т.д.);

- положительная динамика аминокислотного спектра крови и мочи.

Биохимическим критерием улучшения метаболических процессов и адекватности терапии служат:

- при *тирознемии* - снижение уровня свободного тирозина в крови (норма – 55-120 $\mu\text{моль/л}$);

- при *гомоцистинурии* – отсутствие в крови гомоцистина, нормализация содержания метионина и цистина в крови (норма –10-40 $\mu\text{моль/л}$ и 15-45 $\mu\text{моль/л}$ соответственно);

- при *изовалериановой ацидурии* – снижение уровня свободного лейцина в крови (норма – 50-160 $\mu\text{моль/л}$), а также снижение содержания в сыворотке крови 3-гидроксиизовалериановой кислоты (норма <2 ммоль на 1 моль креатинина) и изовалерилглицина (норма $<0,1$ ммоль на 1 моль креатинина).

- при метилмалоновой и пропионовой ацидемии – снижение уровней в крови свободных изолейцина (норма 25 – 105 $\mu\text{моль/л}$), метионина (норма 18 – 45 $\mu\text{моль/л}$), треонина (норма 45 – 250 $\mu\text{моль/л}$), валина (норма 65 – 250

μмоль/л); повышение уровня свободного глицина до 115 – 290 μмоль/л); отсутствие экскреции метилмалоната с мочой;

- при глутаровой ацидурии – снижение уровней в крови свободных триптофана (норма - 15-65 μмоль/л) и лизина (норма - 45-90 μмоль/л) отсутствие экскреции глутаровой кислоты с мочой;

- при «болезни кленового сиропа» – снижение уровней в крови свободных лейцина (норма 50-185 μмоль/л), изолейцина (норма 25 – 105 μмоль/л) и валина (норма - 130-318 μмоль/л); повышение уровня свободного аланина до 275-450 μмоль/л; отсутствие в крови алло-изолейцина.

Контроль за эффективностью лечения рекомендуется осуществлять не реже 1 раза в месяц для детей до 3-х лет и 1 раз в 3 месяца для больных более старшего возраста.

Наряду с осмотром специалистов (педиатра-генетика, окулиста, невропатолога, психолога) обязательно проведение биохимического исследования аминокислотного спектра крови и мочи, результаты которого позволят объективно оценить адекватность разработанного диетического лечения и своевременно привести его коррекцию.

Создание новых отечественных специализированных продуктов на основе смеси L-аминокислот, предназначенных для больных с тирозинемией, гомоцистинурией, изовалериановой, метилмалоновой и пропионовой ацидемиями, глутаровой ацидурией, «болезнью кленового сиропа» и гистидинемией различных возрастных групп, а также включение в питание новых малобелковых и безбелковых продуктов на основе крахмалов позволяет совершенствовать диетотерапию, повысить энергетическую ценность лечебной диеты, разнообразить рационы и расширить ассортимент блюд.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Химический состав натуральных продуктов питания,
используемых в диетотерапии больных
с наследственными нарушениями обмена аминокислот (на 100 г)

Продукты	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г	Энергетическая ценность, ккал
<i>Овощи</i>				
Баклажаны	1,2	0,1	5,1	24
Зеленый горошек	5,0	0,2	12,8	73
Капуста	1,8	0,1	4,7	27
Картофель	2,0	0,4	16,3	80
Лук репчатый	1,4	-	9	41
Морковь	1,3	0,1	7,2	34
Огурцы	0,8	0,1	2,6	14
Перец сладкий	1,3	-	5,3	26
Редис	1,2	3,8	21	21
Салат	1,5	0,2	2,3	17
Свекла	1,5	0,1	9,1	42
Томаты	1,1	0,2	3,8	23
Шпинат	2,9	0,3	2,0	22
<i>Фрукты, ягоды</i>				
Арбуз	0,7	0,2	8,8	38
Абрикос	0,9	0,1	9,0	41
Груша	0,4	0,3	9,5	52
Персики	0,9	0,1	9,5	43
Яблоки	0,4	0,4	9,8	45
Апельсины	0,9	0,2	18	40
Виноград	0,6	0,2	15	65
Земляника	0,8	0,4	6,3	34
<i>Соки</i>				
Виноградный	0,5	-	14,5	59
Томатный	0,8	-	3,0	17
Яблочный	0,5	-	10,3	42
<i>Крупы</i>				
Рисовая	7,0	1,0	71,4	330
Кукурузная	7,9	1,2	71,6	337
Овсяная	8,1	5,8	50,1	305
<i>Молочные продукты</i>				
Йогурт 1,5 %	5,0	1,5	3,5	213
Кефир 3,2%	2,8	3,2	4,1	59
Сливки 10%	3	10	2,9	115
Сливки 20%	2,8	20	3,2	206
Сметана 30%	2,4	30	3,1	294
Сыворотка творожная	0,8	0,2	3,5	20
<i>Крахмалсодержащие малобелковые продукты</i>				
Саго искусственное	0,8	0,2	86,5	360

Макаронные изделия б/б	1,0	0,6	85	360
Хлеб б/б (полуфабрикат)	1,0	3,2	79,8	352
Смесь для выпечки «Оладышек»	1,9	1,0	90,5	417
<i>Сухие безмолочные малобелковые каши промышленного производства для детей с 4-х месячного возраста</i>				
Каша рисовая «Крошка»	5,0	0,5	85,5	366
Каша гречневая «Крошка»	7,0	1,0	84,0	373
Каша кукурузная «Крошка»	5,0	1,0	11,3	369
Кукуруза и рис с яблоком «Крошка»	5,0	2,1	83,9	375
Рис с яблоком	5,0	0,8	84,8	366
Рис с абрикосом	5,0	0,8	84,6	366
Рисовая каша «Бич-нат»	1,42	0,2	10,0	60,7
Рисовая каша с яблоками «Бич-нат»	1,42	0,2	10,0	60,7
Кукурузный корнфлор с 5 месяцев «Бэби Ситтер»	0	0,5	93	376
Кукурузный кисель «Ремедиа»	0	0,5	93	376
Яблочная каша без молока	1,4	0,4	91,6	376

*таблица составлена на основании данных:

- справочника «Химический состав пищевых продуктов» под ред. И.М.Скурихина, Москва 1987, Том 1, 224 с.

- каталога продуктов промышленного производства для питания здоровых детей под ред. К.С. Ладодо, Т.Э.Боровик, Москва 2003, 412 с.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Содержание незаменимых аминокислот*
в натуральных продуктах питания (мг/100 г)**

Продукты	мет	лиз	тир	цис	трп	лей	иле	вал	тре	фен
<i>Овощи</i>										
Баклажаны	11	56	54	7	12	80	61	71	47	60
Зеленый горошек	30	230	100	29	36	230	140	160	150	250
Капуста	22	61	25	20	10	64	50	58	45	90
Картофель	26	135	90	23	28	128	86	122	97	100
Лук репчатый	16	60	30	19	20	44	23	25	22	70
Морковь	9	38	18	12	8	44	35	43	32	65
Огурцы	6	26	21	7	5	30	21	27	21	40
Кабачок	6	26	21	7	8	30	21	27	21	40
Перец сладкий	19	70	-	-	9	53	46	28	45	65
Редис	11	41	18	11	14	52	39	55	35	60
Салат	37	100	37	-	14	71	53	75	70	75
Свекла	27	92	50	20	13	67	60	53	53	75
Томаты	7	40	25	5	8	36	26	24	29	55
Шпинат	34	156	93	23	39	200	106	133	42	145
<i>Фрукты, ягоды, бахчевые культуры</i>										
Арбуз	6	64	12	2	7	18	20	10	28	35
Абрикос	4	23	10	8	9	23	14	19	16	45
Груша	5	25	12	3	5	33	25	25	28	20
Персики	7	27	22	8	9	25	11	35	24	45
Яблоки	3	18	6	5	3	19	13	12	11	20
Апельсины	13	36	14	9	6	20	22	35	13	45
Виноград	10	13	10	15	2	12	5	17	50	30
Земляника	1	33	27	7	9	42	18	23	25	40
<i>Соки</i>										
Виноградный	7	9	7	7	1	9	3	12	33	25
Томатный	7	42	25	5	9	42	29	28	33	40
Яблочный	2	14	5	4	2	14	10	8	8	20
<i>Крупы</i>										
Рисовая	130	260	290	100	100	620	330	420	240	350
Кукурузная	200	300	350	170	60	1250	410	480	320	460
Овсяная	140	420	410	240	170	780	500	580	350	550
<i>Молочные продукты</i>										
Йогурт	112	390	242	42	72	450	300	323	216	225
Кефир	81	230	155	29	43	277	160	135	100	140
Сливки 20%	62	198	132	22	36	249	193	185	117	140
Сметана 30%	54	170	117	19	31	217	139	153	100	120

*названия незаменимых аминокислот в таблице сокращены: мет- метионин, лиз- лизин, тир- тирозин, цис-цистин, трп-триптофан, лей-лейцин, иле- изолейцин, вал-валин, тре- треонин, фен- фенилаланин;

** таблица составлена на основании данных справочника «Химический состав пищевых продуктов» под ред. И.М.Скурихина, М.Н.Волгарева Москва 1987, Том 2.

Рекомендуемый химический состав безбелкового сухого напитка

Ингредиенты	в 100 г сухого продукта	в 100 мл продукта
Энергетическая ценность, ккал	475	57
Жир, г	21,0	2,5
в т.ч.: линолевая кислота, г	3,41	0,41
α-линоленовая кислота, г	0,35	0,042
Углеводы, г	71,5	8,6
в т.ч.: глюкоза, г	18,0	2,2
мальтодекстрин, г	53,5	6,4
<i>минеральные вещества:</i>		
кальций, мг	625	75
фосфор, мг	483	58
калий, мг	698	84
натрий, мг	312	37
магний, мг	140	17
медь, мкг	333	40
марганец, мкг	333	40
железо, мг	6,9	0,8
цинк, мг	4,4	0,5
хор, мг	600	72
йод, мкг	58	7,0
селен, мкг	10	1,2
хром, мкг	6,7	0,8
молибден, мкг	13,3	1,6
<i>Витамины:</i>		
А, мкг	560	67
Е, мг	8,5	1,0
Д, мкг	10	1,2
К, мкг	29	3,5
В ₁ , мкг	500	60
В ₂ , мкг	900	108
В ₅ , мг	3,2	0,38
В ₆ , мкг	650	78
РР, мг	7,8	0,9
Вс, мкг	100	12,0
В ₁₂ , мкг	1,8	0,22
С, мг	56	6,8
Биотин, мкг	12	1,4
Инозит, мг	34	4,1
Холин, мг	69	8,3
Карнитин, мг	15	1,8

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Рекомендуемый химический состав сухих низкобелковых смесей для выпечки хлеба

Ингредиенты	Хлеб	Хлебобулочные изделия	Кондитерские изделия
	Количество в 100 г сухого продукта		
Белки, г	1,0	1,0	1,0
Жир, г	3,2	6,4	10,4
Углеводы г	79,8	76,6	72,6
Энергетическая ценность, ккал	352	368	388
Фенилаланин, мг	50,0	50,0	50,0

Химический состав и энергетическая ценность исходного сырья и готовой молочно-крахмальной смеси для выпечки «Оладышек»,

Ингредиенты	Наименование компонентов		100 г сухого продукт
	крахмал кукурузный	подсырная сыворотка сухая	
Белок, г	0,6	9,1	1,9
Жир, г	0,7	2,7	1,0
Углеводы, г	98,3	67,1	90,5
Минеральные вещества, г	0,2	0,74	0,43
Влажность, %	13,0	3,0	10,5
Энергетическая ценность, ккал	384	518	417,5

Способы приготовления продуктов из низкобелковых концентратов
для детей с наследственными нарушениями обмена
аминокислот и органических кислот

Сухой безбелковый напиток с молочным вкусом

Для приготовления 100 мл безбелкового напитка с молочным вкусом сухой порошок (12г) разводят в 100 мл кипяченой воды. При этом 100 мл готового к употреблению напитка содержит: 0 г белка, 2,5 г жира, 8,6 г углеводов, энергетическая ценность - 57 ккал.

Смесь низкобелковая сухая для выпечки хлеба

В чистую посуду вносят полуфабрикат (500 г), добавляют 320 мл теплой воды (для разведения можно использовать овощные, фруктовые, ягодные соки или их композиции), все тщательно перемешивают до получения однородной массы. Разделить тесто на 5 частей, сформовать хлеб руками, смоченными холодной водой, и выложить на противень или в форму, смазанную растительным маслом. Хлеб выпекать 55-60 минут при температуре 200-220°C. Готовый хлеб смазать растительным или сливочным маслом, накрыть салфеткой. Дать остыть. Через 40-45 минут хлеб готов к употреблению. Для расчета химического состава рационов больных ФКУ различных возрастных групп можно пользоваться следующей таблицей.

Химический состав готового низкобелкового хлеба

Количество готового продукта, г	Количество сухой смеси, г	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г	Энергоценность, ккал
Низкобелковый хлеб					
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
Низкобелковые хлебобулочные изделия					
30	25	0,25	1,6	19,2	92
50	42	0,42	2,7	32,2	155
100	83	0,83	5,3	63,6	305
120	100	1	6,4	76,6	368
Низкобелковые кондитерские изделия					
10	9	0,09	0,9	6,5	35
25	22,5	0,22	2,35	11,3	87,3
50	45	0,45	4,7	32,6	17,5
100	90	0,9	9,36	65,3	349
110	100	1	10,4	72,6	388

Для приготовления хлебобулочных изделий (лепешек, тарталеток, основ для пиццы, пирогов) и кондитерских изделий (тортов, печенья и т.п.) используется аналогичная рецептура, но с меньшим количеством воды: для выпечки мучных изделий берут 250 мл теплой воды на 500 г сухой смеси, для приготовления печенья - 175 мл воды. Разнообразить вкусовую гамму изделий можно, если вместо воды добавить в полуфабрикат овощные, фруктовые, ягодные соки или их композиции, количество жидкости при этом соответствует рецептуре. В качестве начинки могут быть использованы картофель, морковь, свежая капуста и другие овощи, для сладких пирогов - джемы, свежие фрукты и ягоды.

Рецепты начинок для пирогов, ватрушек, пиццы

Начинка из картофеля

300 г картофеля, 1 головка репчатого лука, 2 столовых ложки растительного масла, соль по вкусу. Очищенный картофель, отварить, растереть на пюре. Лук очистить, измельчить, пассировать на растительном масле. В пюре добавить подготовленный лук и посолить.

Начинка из моркови

250 г моркови, 1 столовая ложка растительного масла, 1 чайная ложка сахара, соль.

Очищенную морковь нарезать крупными кубиками, положить в кастрюлю, налить воды так, чтобы она покрывала морковь, накрыть крышкой и варить 30-35 минут до размягчения. Слить воду, морковь мелко нарубить или пропустить через мясорубку, заправить растительным маслом, сахаром, соль добавить по вкусу.

Начинка из свежей капусты

400 г свежей капусты, 2 столовых ложки растительного масла, соль по вкусу.

Очистить капусту, удалить кочерыжку. Промыть, нашинковать или порубить. Обжарить на сковороде с растительным маслом до полуготовности. Охладить и посолить.

Начинка из яблок для сладких пирогов

250 г яблок, 2 столовые ложки сахарного песка.

Промыть яблоки, очистить их от кожуры, разрезать на 4 части, удалить семенную коробку. Залить водой и довести до размягчения на медленном огне. Добавить сахар, цедру лимона, апельсина, на кончике ножа корицу. Охладить. Выложить на приготовленное тесто и выпекать 35–40 минут при температуре от 200 до 220 °С.

Смесь сухая низкобелковая молочно-крахмальная для выпечки «Оладышек»

100 г сухого продукта развести в 250 мл воды при температуре 40°C, добавить $\frac{1}{4}$ чайной ложки соли, 1 чайную ложку сахарного песка, тщательно вымесить и выдержать 20 минут. Выпекать в растительном масле на небольшом огне при закрытой крышке. Из указанного количества выпекается 5 штук оладий, весом приблизительно 50 г каждый.

КАРТОТЕКА МАЛОБЕЛКОВЫХ БЛЮД ДЛЯ МЕНЮ БОЛЬНЫХ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ АМИНОЦИДОПАТИЯМИ

САЛАТЫ

Салат «здоровье» - 100 г

Свежие овощи (огурцы, сырую морковь и яблоки) нарезать тонкой соломкой, листья салата разделить на 3 – 4 части каждый. Все это перемешать, добавить лимонный сок, соль и заправить растительным маслом. Сверху салат украсить помидорами, нарезанными ломтиками. Содержание в мг на 100 г готового блюда: фенилаланина-44,5, метионина-6,3, лейцина-19,95.

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы, г	Энергоценность, ккал
Огурцы свежие	50	47	0,37	-	4,08	65,8
Морковь	10	8	0,1	-	0,69	2,72
Яблоки	20	18	0,06	-	0,1	7,65
Салат	10	9	0,14	-	0,28	4,2
Масло растительное	4	4	-	3,96	-	35,6
Сок лимонный	2	2	0,01	-	0,14	0,4
Помидоры	20	19	0,2	-	0,95	5,8
Всего			0,89	3,96	6,24	122,17

Салат из сладкого зеленого перца –100 г

Перец вымыть, удалить сердцевину с семенами, и нарезать тонкими ломтиками, сбрызнуть лимонным соком, посолить, заправить растительным маслом.

Содержание в мг на 100 г готового блюда: фенилаланина-59, метионина-23, лейцина-63,6

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы, г	Энергоценность, ккал
Перец сладкий	120	90	1,17	-	6,0	23,4
Лимонный сок	3	3	0,01	-	0,09	0,7
Соль	на кончике ножа					
Масло растительное	10	10	-	9,9	-	89,9
Всего			1,18	9,9	6,09	114,0

Салат из сырой моркови с яблоками - 100 г

Очищенную морковь натереть на терке, яблоки нарезать соломкой, все смешать и посыпать сахаром.

Содержание в мг на 100 г готового блюда: фенилаланина-55,5, метионина-15, лейцина-47,8

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы, г	Энергоценность, ккал
Морковь	100	80	1,04	0,08	5,76	27,2
Яблоки	20	18	0,07	0,07	1,76	8,1
Сахар	8	8	-	-	7,98	30,3
Всего			1,11	0,15	15,5	65,6

Салат овощной с консервированной морской капустой – 100 г

Белокочанную капусту нашинковать, растереть с солью, слегка отжать. Перец нашинковать, лук мелко нарезать. Капусту и перец соединить с морской капустой, нарезанным огурцом и посыпать зеленью, посолить, заправить растительным маслом и сахаром.

Содержание в мг на 100 г готового блюда: фенилаланина-88, метионина-11,15, лейцина-30,62

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы, г	Энергоценность, ккал
Капуста белокочанная	40	32	0,57	-	1,9	8,64
Капуста морская	50	50	0,8	-	4,45	42,0
Лук репчатый	10	8	0,11	-	0,8	3,28
Морковь	10	9	0,07	-	0,02	1,26
Томат-паста	5	5	0,18	-	0,67	3,25
Масло растительное	5	5	-	4,99	-	44,9
Всего			1,76	4,99	8,51	104,79

Салат из свежих помидоров с луком – 100 г

Помидоры и лук нарезать кружочками, посолить, добавить растительное масло и посыпать рубленой зеленью.

Содержание в мг на 100 г готового блюда: фенилаланина-62, метионина-11, лейцина-47

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы, г	Энергоценность, ккал
Помидоры свежие	100	80	0,88	0,16	3,6	18,4
Лук зеленый	25	20	0,26	-	0,7	3,8
Укроп	5	4	0,1	-	0,32	1,24
Масло растительное	5	5	-	4,99	-	44,9
Всего			1,24	5,15	4,62	68,34

Салат по-итальянски 100 г

Листья зеленого салата разрезать на несколько частей. Нарезать ломтиками редис, зеленый лук нашинковать. Петрушку и укроп перемешать, сбрызнуть лимонным соком, посолить и полить растительным маслом.

Содержание в мг на 100 г готового блюда: фенилаланина-19,5, метионина-23,8, лейцина-72,8.

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы, г	Энергоценность, ккал
Салат листовой	80	64	0,9	-	1,98	26,9
Редис	20	16	0,19	-	0,73	3,36
Лук зеленый	10	8	0,1	-	0,28	1,5
Петрушка (зелень)	5	4	0,1	-	0,3	1,96
Укроп	5	4	0,1	-	0,32	1,24
Лимон	1/10 шт.	3	-	0,01	0,1	1,3
Масло растительное	10	10	-	10	-	89,9
Всего			0,39	10,01	3,71	126,6

Салат «Весна» - 100 г

Салат нарезать на некрупные части. Редис и огурцы нарезать тонкими ломтиками. Лук нашинковать. Овощи смешать, заправить растительным маслом, посолить и посыпать мелко нарезанной зеленью.

Содержание в мг на 100 г готового блюда: фенилаланина-55,5, метионина-15, лейцина-47,8

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы, г	Энергоценность, ккал
Салат зеленый	30	24	0,36	0,03	0,35	26,0
Редис	35	28	0,34	0,03	1,06	5,9
Огурцы свежие	30	27	0,21	0,05	0,62	4,6
Лук зелен.	20	16	0,21	-	0,56	3,0
Укроп	2	1,5	0,04	0,01	0,12	0,5
Масло растительное	5	5	-	5,0	-	44,9
Всего			1,16	5,12	2,71	61,5

Салат из свежих огурцов 100 г

Огурцы очистить, нарезать тонкими ломтиками, салатные листья промыть, нарезать, смешать с огурцами, посолить и заправить растительным маслом. Содержание в мг на 100 г готового блюда: фенилаланина-51,5, метионина-32,1, лейцина-33,5

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы, г	Энергоценность, ккал
Огурцы	60	54	0,43	0,05	1,4	7,6
Салат зеленый	50	40	0,6	0,08	0,92	6,8
Масло растительное	5	5	-	4,99	-	44,9
Всего			1,03	5,13	2,32	59,3

Свекла, тушенная с яблоками – 100 г

Вареную очищенную свеклу и очищенные от кожицы и сердцевины яблоки нарезают ломтиками, перемешивают, заправляют маслом, добавляют лимонный сок, сахар и тушат 10-15 минут. Готовое блюдо посыпают зеленью. Содержание в мг на 100 г готового блюда: фенилаланина-57, метионина-23,9, лейцина-63,2

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы, г	Энергоценность, ккал
Свекла	85	68	1,0	-	6,8	28,6
Яблоки	30	21	0,08	-	2,18	9,45
Масло растит.	5	5	-	4,99	-	44,95
Сахар	2	2	-	-	1,98	7,58
Петрушка	2	2	0,06	-	0,09	1,0
Сок лимонный	3	3	-	-	0,75	
Всего			1,14	4,99	11,8	98,48

Салат из белокочанной капусты - 100 г

Кочан капусты тонко нашинковать, слегка посолить и отжать, чтобы капуста стала мягкой, добавить тертую морковь, растительное масло, лимонный сок и сахар.

Содержание в мг на 100 г готового блюда: фенилаланина-82,5, метионина-19,5, лейцина-58,3.

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы, г	Энергоценность, ккал
Капуста белокочанная	100	80	1,44	0,08	4,8	21,6
Морковь	20	16	0,2	-	1,36	35,6
Сахар	2	2	-	-	1,99	7,58
Сок лимонный	1/10	2	0,01	-	0,14	0,4
Всего			1,65	0,08	8,29	70,58

ПЕРВЫЕ БЛЮДА

Пюреобразные супы

Супы – пюре на овощном отваре готовят из различных овощей. Входящие в состав супов – пюре овощи очищают от кожуры, дважды промывают в проточной воде, мелко нарезают, тушат в небольшом количестве овощного отвара в закрытой посуде до готовности, после чего протирают через сито, соединяют с горячим овощным отваром и доводят до кипения.

В готовое блюдо положить масло и посыпать мелко нашинкованной зеленью.

Суп – пюре из сборных овощей – вегетарианский - 100 г

Овощи, нарезанные кубиками, отваривают в небольшом количестве подсоленной воды, протирают вместе с овощным отваром, доводят до кипения. В готовое блюдо добавить растительное масло, соль по вкусу.

Содержание в мг на 100 г готового блюда: фенилаланина-31, метионина-9,65, лейцина-47,6

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы, г	Энергоцен- ность, ккал
Картофель	25	17	0,34	-	2,9	13,6
Морковь	15	12	0,15	-	1,0	4,0
Кабачки	30	22	0,13	-	1,14	5,9
Масло растительное	4	4	-	3,99	-	35,9
Овощной отвар	70	70				
Всего			0,62	3,99	5,04	59,4

Таким же способом готовят супы-пюре из других овощей.

Суп из тыквы и моркови - 100 г

Подготовленную тыкву и морковь нарезают кусочками и варят 20 – 15 минут под крышкой в небольшом количестве подсоленной воды. Слегка обжаривают лук, морковь, помидоры. Поджаренные корни опускают в кастрюлю, дают вскипеть. В готовое блюдо кладут зелень петрушки или укропа.

Содержание в мг на 100 г готового блюда: фенилаланина-35, метионина-7,45, лейцина-26,1

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы, г	Энергоцен- ность, ккал
Тыква	40	28	0,28	-	1,12	7,0
Морковь	20	16	0,2	-	1,3	5,4
Лук репчатый	5	4	0,05	-	0,04	1,64
Помидоры	5	5	0,05	-	0,01	1,15
Укроп	4	4	0,1	-	0,3	1,55
Масло сл.	4	4	0,02	3,3	-	29,9
Всего			0,7	3,3	2,77	16,74

Рассольник – 100 г

Соленые огурцы нарезать небольшими кусочками, варить отдельно около 30 минут. В кипящую воду в определенной последовательности добавлять продукты: пассерованный лук, морковь, затем нарезанный картофель, крупу саго, снова довести до кипения и в последнюю очередь положить огурцы, лавровый лист. В готовый рассольник добавить сметану. Содержание в мг на 100 г готового блюда: фенилаланина-53, метионина-13,38, лейцина-55,32

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы, г	Энергоцен- ность, ккал
Огурцы соленые	20	19	0,1	-	0,64	2,66
Картофель	30	21	0,42	-	3,63	16,8
Морковь	8	7	0,09	-	0,58	2,3
Лук	8	6	0,08	-	0,6	2,4
Крупа саго	6	6	0,05	-	5,2	21,6
Сметана	5	5	0,14	1,0	0,2	10,0
Петрушка	5	5	0,18	-	0,47	2,45
Всего			1,06	1,0	11,32	29,77

Щи из квашеной капусты – 100 г

Квашеную капусту промыть, отжать, положить в кастрюлю, добавить немного воды, закрыть крышкой и тушить 1,5 – 2 часа. За 10 – 15 минут до окончания тушения капусты к ней добавить пассерованные корни, овощной отвар, соль и варят еще 5 – 10 минут. В готовое блюдо кладут сметану и рубленую зелень.

Содержание в мг на 100 г готового блюда: фенилаланина-64,5, метионина-13,2, лейцина-58,6.

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы г	Энергоцен- ность, ккал
Капуста квашеная	40	26	0,47	-	1,09	4,94
Морковь	8	6	0,09	-	0,58	2,3

Лук репчатый	5	4	0,05	-	0,39	1,64
Картофель	20	14	0,3	-	2,7	12,8
Томат – пюре	3	3	0,1	-	0,37	1,9
Овощной отвар	70	70	-	-	-	-
Сметана	5	5	0,14	1,0	1,85	10,3
Зелень петрушки	5	5	0,14	-	0,47	2,45
Масло растительное	5	5	-	4,99	-	44,9
Всего			1,29	5,99	7,45	81,23

Суп вермишелевый – 100 г

Вермишель отварить в кипящей подсоленной воде в течение 3–5 минут, добавить поджаренные корни (лук, морковь), довести до кипения. Готовое блюдо посыпать зеленью.

Содержание в мг на 100 г готового блюда: фенилаланина-24, метионина-3,8, лейцина-10,48

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы, г	Энергоценность, ккал
Вермишель	15	15	0,15	-	0,09	13,05
Лук	10	8	0,11	-	0,78	3,28
Морковь	10	8	0,1	-	0,67	2,72
Масло сливочное	4	4	0,02	3,3	-	26,4
Укроп	5	4	0,1	-	0,3	1,0
Всего			0,48	3,3	1,84	46,45

Борщ вегетарианский – 100 г

Нашинкованную свеклу положить в кастрюлю, добавить немного томатного сока или лимонную кислоту, влить горячую воду, тушить 20-25 минут на медленном огне, периодически перемешивать. Капусту, картофель варить в течение 15-20 минут, добавить слегка обжаренные лук, морковь, помидоры и корни, затем свеклу, довести до кипения. В готовое блюдо добавить зелень петрушки или укропа, сметану.

Содержание в мг на 100 г готового блюда: фенилаланина-64,5, метионина-18,6, лейцина-99,8.

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы, г	Энергоценность, ккал
Свекла	20	16	0,24	-	1,6	6,7
Картофель	20	14	0,28	-	2,42	11,2
Морковь	8	6	0,09	-	0,58	2,3
Лук репчатый	8	6	0,06	-	0,6	2,4
Помидоры	10	10	0,1	-	0,46	2,3
Томатный сок	10	10	0,1	-	0,37	1,9

Петрушка	5	5	0,14	-	0,47	2,45
Капуста	10	8	0,14	-	0,45	2,16
Масло растительное	5	5	-	4,99	-	44,9
Сметана	5	5	0,14	1,0	0,2	2,45
Всего			1,29	5,99	7,15	86,6

Суп – пюре из кабачков с протертым саго - 100 г.

Кабачки нарезают кусочками, варят под крышкой в небольшом количестве подсоленной воды. Саго разваривают до готовности, протирают вместе с кабачками и жидкостью, в которой варились кабачки, хорошо вымешивают, солят, доводят до кипения. Готовое блюдо заправляют маслом. Содержание в мг на 100 г готового блюда: фенилаланина-14,5, метионина-2,0, лейцина-13,5.

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы, г	Энергоценность, ккал
Кабачки	45	33	0,19	0,09	1,6	7,6
Саго	10	10	0,08	0,02	8,65	36,0
Масло сливочное	4	4	0,02	3,3	-	29,9
Всего			0,29	3,41	10,25	73,5

Свекольник холодный – 100 г

Свеклу натереть на терке, залить кипятком, поставить варить на 30-40 минут, добавить сахар, соль, уксус. В готовый свекольник положить свежие, мелко нарезанные, огурцы, зеленый лук, укроп. Свекольник охладить. В готовое блюдо положить сметану.

Содержание в мг на 100 г готового блюда: фенилаланина-38,5, метионина-13,47, лейцина-39,05

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы, г	Энергоценность, ккал
Свекла	35	28	0,42	-	2,8	11,17
Огурцы Свежие	20	18	0,14	-	0,59	2,52
Лук зеленый	5	4	0,05	-	0,17	1,32
Укроп	5	4	0,1	-	0,3	1,0
Сахар	3	3	-	-	2,97	11,37
Сметана	5	5	0,14	1,0	0,2	2,45
Уксус	3	3	-	-	-	-
Всего			0,77	1,0	6,76	29,83

Щи свежие вегетарианские – 100 г

В кипящий овощной отвар положить нарезанные капусту и картофель, добавить предварительно поджаренные корни. За 5 минут до окончания варки в щи положить лавровый лист и соль. В готовое блюдо добавить зелень петрушки или укропа, сметану.

Содержание в мг на 100 г готового блюда: фенилаланина-65,5, метионина-17,05, лейцина-59,8.

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы, г	Энергоцен- ность, ккал
Капуста свежая	30	24	0,5	-	1,2	7,56
Картофель	20	14	0,3	-	2,7	12,8
Морковь	10	8	0,1	-	0,67	2,72
Лук	5	4	0,05	-	0,39	1,64
Томат – паста	3	3	0,1	-	0,37	1,9
Укроп	5	4	0,12	-	0,24	1,3
Масло растительное	5	5	-	4,99	-	44,9
Сметана	5	5	0,14	1,0	1,85	10,3
Всего			1,31	5,99	7,42	72,82

Суп овощной вегетарианский – 100 г

Овощи нарезать соломкой, опустить в овощной отвар на 10-15 минут. Поджарить лук и морковь. Добавить томат-пасту, затем поджаренные корни, дают закипеть 5-6 минут. В готовый суп добавить сметану и мелко нарубленную зелень.

Содержание в мг на 100 г готового блюда: фенилаланина-61, метионина-15,5, лейцина-63,95

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы, г	Энергоцен- ность, ккал
Капуста свежая	25	20	0,36	-	1,14	5,4
Картофель	20	14	0,3	-	2,7	12,8
Морковь	10	8	0,1	-	0,67	2,72
Лук	8	6	0,08	-	0,6	2,4
Томат – паста	3	3	0,1	-	0,37	1,9
Петрушка	5	4	0,14	-	0,47	2,45
Масло растительное	5	5	-	4,99	-	44,9
Сметана	5	5	0,14	1,0	0,2	2,45
Всего			1,22	5,99	6,15	75,02

ВТОРЫЕ БЛЮДА

Оладьи из кабачков – 100 г

Кабачки очистить, удалить сердцевину, пропустить через мясорубку, переложить на сито, дать стечь жидкости, добавить набухающий крахмал, соль по вкусу, перемешать. Оставить на 10-15 мин. Жарить на сковороде в кипящем масле, выкладывать массу ложкой в виде оладий.

Содержание в мг на 100 г готового блюда: фенилаланина-33,5, метионина-9,6, лейцина-48.

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы, г	Энергоценность, ккал
Кабачки	160	104	0,62	-	5,4	23,92
Масло растительное	6	6	-	5,99	-	53,94
Крахмал набухающий	5	5	0,054	-	0,03	11,1
Всего			0,67	5,99	5,43	88,96

Морковное пюре – 100 г

Морковь нарезать кусочками, залить кипятком и тушить под крышкой до готовности. Затем протереть через сито, переложить в кастрюлю, добавить соль и довести до кипения. В готовое пюре положить масло. Содержание в мг на 100 г готового блюда: фенилаланина-65, метионина-14,8, лейцина-55.

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы, г	Энергоценность, ккал
Морковь	125	100	1,3	0,1	8,7	34,0
Масло растительное	4	4	-	3,96	-	35,96
Всего			1,3	4,06	8,7	69,6

Картофель молодой с маслом – 100 г

Очищенный молодой картофель сварить в подсоленной до готовности. Воду слить, добавить в картофель сливочное масло и перемешать. Готовое блюдо посыпать зеленью укропа и петрушки. Содержание в мг на 100 г готового блюда: фенилаланина-150, метионина-42,0, лейцина-207

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы, г	Энергоценность, ккал
Картофель	160	100	2,0	0,4	17,3	80
Масло сливочное	5	5	0,02	4,1	-	37,4
Укроп	5	5	0,12	-	0,38	1,55
Всего			2,32	4,5	17,68	118,9

Картофельные котлеты – 100/40 г

Вымытый картофель сварить в кожуре до готовности. Не давая картофелю остыть, очистить его, размять до однородной массы. В полученное пюре положить набухающий крахмал, тщательно перемешать, сформировать из него котлеты, а затем обжарить с обеих сторон в масле. Содержание в мг на 100 г готового блюда: фенилаланина-150, метионина-42,0, лейцина-207

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы, г	Энергоцен- ность, ккал
Картофель	150	105	2,1	0,42	18,1	84,0
Масло раст.	6	6	-	5,99	-	53,9
Крахмал набухающий	5	5	0,5	-	4,26	16,45
Огурец	50	40	0,4	-	1,65	7,0
Всего			3,0	6,41	24,01	161,35

Кабачки жареные – 100 г

Кабачки очистить, нарезать кружочками толщиной примерно 1 см., посолить, обвалять в кукурузном крахмале, обжарить до образования румяной корочки. Содержание в мг на 100 г готового блюда: фенилаланина-31,5, метионина-8,1, лейцина-40,5.

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы, г	Энергоцен- ность, ккал
Кабачки	135	101	0,61	0,1	5,4	26,26
Масло растительное	6	6	-	5,99	-	53,94
Крахмал набухающий	3	3	0,03	-	2,52	10,85
Всего			0,64	6,09	7,92	91,05

Патиссоны жареные - 100 г

Патиссоны очистить, нарезать ломтиками толщиной 1 см, посолить, обвалять в кукурузном крахмале, обжарить, залить томатным соком и поставить в духовой шкаф на 10-15 мин. Готовое блюдо посыпать зеленью петрушки или укропа. Содержание в мг на 100 г готового блюда: фенилаланина-38, метионина-8,5, лейцина-40,5.

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы, г	Энергоцен- ность, ккал
Патиссоны	135	101	0,61	0,1	5,4	19,19
Масло растительное	6	6	-	5,99	-	53,94
Крахмал кукурузный	3	3	0,03	-	2,52	10,85
Укроп	5	5	0,12	-	0,38	1,55
Всего			0,76	6,09	8,3	85,53

Пюре из кабачков – 100 г

Кабачки очистить, удалить сердцевину, нарезать кусочками, варить в кипящей подсоленной воде до готовности в закрытой кастрюле. Затем размять, довести до кипения, в готовое блюдо добавить масло. Содержание в мг на 100 г готового блюда: фенилаланина-30, метионина-9,0, лейцина-45.

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы, г	Энергоценность, ккал
Кабачки	150	98	0,58	0,2	5,1	22,5
Масло растительное	4	4	0,02	3,28	-	26,4
Всего			0,6	3,48	5,1	48,9

Морковь тушенная с яблоками – 100 г

Морковь, нарезать ломтиками, положить в кастрюлю, добавить 2-3 столовые ложки горячей воды, сахар, соль, масло и тушить в закрытой посуде. Морковь размять, добавить нарезанные яблоки и, помешивая, прокипятить. Содержание в мг на 100 г готового блюда: фенилаланина-69,5, метионина-12,5, лейцина-6,5.

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы, г	Энергоценность, ккал
Морковь	130	104	1,31	0,1	9,09	37,4
Яблоки	20	17	0,06	-	10,1	7,65
Масло сливочное	4	4	0,02	3,28	-	29,9
Сахар	3	3	-	-	2,97	11,37
Соль	На кончике ножа					
Всего			1,39	3,38	22,11	86,32

Овощное пюре – 100 г

Нарезанные овощи положить в кастрюлю, залить кипятком и варить до готовности, затем протереть через сито в этой же воде, прокипятить 1-2 минуты, добавить соль и масло.

Содержание в мг на 100 г готового блюда: фенилаланина-100, метионина-15,2, лейцина-143,2.

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы, г	Энергоценность, ккал
Картофель	80	56	1,1	0,2	9,6	44,8
Капуста	50	40	0,72	0,04	2,28	12,0
Морковь	15	12	0,15	0,01	1,04	4,08
Масло растительное	4	4	-	3,96	-	35,6
Лук	5	3,2	0,03	-	0,01	1,3
Соль	На кончике ножа					
Всего			2,0	4,21	12,93	97,8

Капуста тушеная - 100 г

Капусту, нашинковать, положить в кастрюлю, добавить немного горячей воды, лавровый лист, соль и тушить 20 минут. Затем добавить поджаренный лук, морковь, томат- пасту, перемешать и прокипятить.

Содержание в мг на 100 г готового блюда: фенилаланина-100, метионина-25,6, лейцина-78,6.

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы г	Энергоценность, ккал
Капуста свежая	100	80	1,44	0,08	4,8	25,7
Морковь	20	16	0,2	-	1,36	6,2
Масло растит.	5	5	-	4,99	-	44,9
Лук репчатый	10	8	0,1	-	0,8	3,6
Томатная паста	4	4	0,18	-	0,72	3,6
Лавровый лист	1 шт.	1 шт.	-	-	-	-
Всего			1,92	5,07	7,68	84

Каша из безбелковой крупки 10% – 100 г

В кипящую воду медленно всыпать безбелковую крупку, постоянно помешивая, не допуская образования комочков, варить 10-15 минут, добавить соль, сахар, затем довести до готовности на водяной бане. В готовую кашу добавить сливочное масло.

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы г	Энергоценность, ккал
Крупка безбелковая	10	10	0,1	0,06	8,41	37,6
Сахар	5	5	-	-	4,99	18,95
Масло сливочное	4	4	0,02	3,3	-	26,4
Соль	-	-	-	-	-	-
Вода	100					
Всего			0,12	3,36	13,40	82,95

Вермишель безбелковая – 100 г

Вермишель безбелковую сварить в большом количестве кипящей подсоленной воды в течение 5-6 минут, оставить на 10 минут для набухания, откинуть на сито, добавить сливочное масло, хорошо перемешать.

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы г	Энергоценность, ккал
Вермишель безбелковая	40	40	0,4	0,02	34,5	143,2
Масло сливочное	4	4	0,02	3,3	-	29,9
Всего			0,42	3,32	34,5	173,1

Каша рисовая на воде с тыквой – 100 г

Подготовленную тыкву нарезают кусочками (или трут на терке) и варят 20 – 15 минут под крышкой в небольшом количестве подсоленной воды. В кипящую воду медленно всыпают рисовую крупу, постоянно помешивая, варят 10-15 минут, добавляют сахар, затем доводят до готовности на водяной бане. В готовую кашу добавляют сливочное масло.

Содержание в мг на 100 г готового блюда: фенилаланина-39, метионина-18, лейцина-78.

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы г	Энергоцен- ность, ккал
Крупа рисовая	16	10	1,12	0,04	10,0	42,7
Сахар	3	3	-	-	3,33	12,6
Масло сливочное	3	3	0,01	2,2	-	17,6
Тыква	40	28	0,28	-	1,12	7,0
Соль	-	-	-	-	-	-
Вода	100	-	-	-	-	-
Всего			1,41	2,24	14,45	80,0

ДЕСЕРТЫ

Кисель клюквенный или смородиновый – 100 г

Ягоды размять, добавить 1/2 стакана кипяченой холодной воды, протереть через сито. Выжимки от ягод залить 1 стаканом воды, поставить на огонь и кипятить в течение 5 минут, после чего процедить, добавить сахар, вскипятить, влить разведенный кукурузный крахмал и, размешивая, дать закипеть. В готовый кисель влить отжатый сок и хорошо размешать.

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы г	Энергоцен- ность, ккал
Клюква	20	20	0,1	-	1,78	5,2
Сахар	10	10	-	-	9,98	37,9
Крахмал кукурузный	5	5	0,05	-	4,25	16,45
Всего			0,15	-	16,01	59,55

Компот из свежих яблок - 100 г

Очищенные яблоки разрезать на 6-8 частей и удалить из них сердцевину. В кипящую воду положить нарезанные яблоки, добавить сахар и при медленном кипении варить 10-15 минут (в зависимости от сорта яблок) до полного размягчения.

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы г	Энергоцен- ность, ккал
Яблоки	30	26	0,1	0,1	2,91	11,7
Сахар	10	10	-	-	9,98	37,9
Вода	120					
Всего			0,1	0,1	12,89	49,6

Пюре из яблок – 100 г

Очищенные яблоки нарезать, сбрызнуть водой, припустить до готовности, протереть, положить сахар, взбить и охладить.

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы г	Энергоцен- ность, ккал
Яблоки	150	105	0,42	0,42	10,2	47,2
Сахар	10	10	-	-	9,98	37,9
Всего			0,42	0,42	20,18	95,1

Компот из свежих фруктов – 100 г

Зрелые фрукты нарезать, залить кипящей водой, добавить сахар и варить 10-15 минут. Для аромата можно добавить отвар лимона или апельсина. Сливу положить в готовый горячий компот.

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы г	Энергоцен- ность, ккал
Яблоки	15	13	0,05	0,05	1,3	5,9
Груши	15	14	0,05	0,04	1,4	6,0
Сливы	15	13	0,1	-	1,31	5,6
Сахар	10	10	-	-	9,98	37,9
Вода	120					
Всего			0,2	0,09	14,0	55,4

Морс из брусники – 100 г

Отжать сок из брусники и поставить в прохладное место. Отжимы прокипятить с водой, после чего настой процедить и добавить в него сахар и сырой брусничный сок.

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы, г	Энергоцен- ность, ккал
Брусника	20	20	0,14	-	2,1	8,6
Сахар	10	10	-	-	9,98	37,9
Вода	120					
Всего			0,14	-	12,08	44,7

Мусс из кураги – 100 г

Курагу сварить до готовности, измельчить миксером вместе с жидкостью, добавить сахар, лимонную кислоту, набухающий крахмал, тщательно взбить до однородной массы.

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы г	Энергоцен- ность, ккал
Курага	15	15	0,78	-	18,13	170,7
Сахар	10	-	-	-	9,98	37,9
Лимонная кислота	10	5	0,06	-	0,15	12,5
Крахмал набухающий	15	15	0,15	0,09	12,8	49,35
Всего			0,99	0,09	41,06	270,45

Компот из сухих фруктов – 100 г

Сушеные фрукты промыть 2 – 3 раза в теплой воде, отобрать яблоки и груши, положить в кастрюлю, залить горячей водой и при медленном кипении варить 25 – 30 минут. После этого в кастрюлю положить остальные фрукты и ягоды, добавить сахар и продолжать варить еще 40 минут.

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир, г	Углеводы г	Энергоцен- ность, ккал
Сухие фрукты	10	10	0,22	-	4,8	19,9
Сахар	10	10	-	-	9,98	37,9
Вода	120					
Всего			0,22	-	14,78	57,8

Отвар шиповника

Сушеные плоды шиповника промыть, опустить в кипящую воду и прокипятить под крышкой 5-7 минут. Настоять в прохладном месте несколько часов, добавить сахар.

Продукты	Брутто, г	Нетто, г	Белки, г	Жир г	Углеводы г	Энергоцен- ность, ккал
Шиповник	15	15	0,51	-	5,1	16,5
Сахар	10	10	-	-	9,98	37,9
Вода	120					
Всего			0,51	-	15,08	54,4

ЛИТЕРАТУРА

1. Зелинская Д.И., Новиков П.В. Состояние медико-генетической службы в Российской Федерации. Принципы организации и методические основы профилактики инвалидизирующих наследственных болезней // Сборник материалов республ. совещания, 24-26 апреля 1996. – М., 1996. – С.4–5.
2. Рыбакова Е.П., Бушуева Т.В., Ладодо К.С., Боровик Т.Э. Диетотерапия наследственных нарушений аминокислотного обмена //Ж. Вопросы детской диетологии. – 2005. – Т.3, №1. – С. 11–18.
3. Николаева Е.А., Денисова С.Н., Семякина С.В., Новиков П.В. Принципы патогенетической терапии наследственных болезней обмена веществ у детей // Ж. Вопросы детской диетологии. – 2003, т.1. – №1. – С. 57-60.
4. Николаева Е.А., Денисова С.Н., Семякина С.В., Улас В.Ю., Недашковский О.В., Добрынина Э.В., Новиков П.В. Диагностика и патогенетическое лечение изовалериановой ацидемии у детей. // Ж. Вопросы детской диетологии. – 2003. – Т.1, №2. – с. 97–100.
5. Николаева Е.А., Денисова С.Н., Курбатов М.Б., Шилов А.В., Баратова Л.А., Новиков П.В. Диагностика и патогенетическое лечение тирозинемии 2 типа // Ж. Вопросы детской диетологии. – 2003, Т.1. – №4. – С. 91–94.
6. Ладодо К.С., Рыбакова Е.П., Боровик Т.Э. с соавт. Питание для детей, больных ФКУ // Пособие для врачей. – М., 2003. – 51 с.
7. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей. Под ред. П.А.Темина и Л.З.Казанцевой. – М., 2001. – 429 с.
8. Химический состав пищевых продуктов. Книга 1. Под ред. Скурихина И.М., Волгарева М.Н., 2-е изд. – М.: Агрпромиздат, 1987. – 224 с.
9. Химический состав пищевых продуктов. Книга 2. / Под ред. Скурихина И.М., Волгарева М.Н. – 2-е изд. – М.: Агрпромиздат, 1987. – 359 с.
10. Каталог продуктов промышленного производства для питания здоровых детей / Под ред. К.С. Ладодо, Т.Э. Боровик, Г.Ю. Сажин. – М., 2003. – 412 с.
11. Современные принципы и методы вскармливания детей первого года жизни. Методические указания №225, МЗ РФ и НИИ питания РАМН. – М., 1999. – С. 50.
12. МР 2.3.1.2432-08 Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации.
13. Acosta P.B., Yannicelli S. The Ross Metabolic Formula System. Nutrition Support Protocols, 4th Edition. - Columbus, Ohio: Ross Products Division. Division of Abbott Laboratories, 2001. – 496 P.
14. Levi H. Histidinemia // Orphanet encyclopedia, 2002, May, 5 P. (<http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-HIS.pdf>)
15. Recommended Dietary Allowances 10th edition. Washington. DC: National Academy Press, 1989.

16. Singh R.H., Kruger W.D., Wang L. et al. Cystathionine beta-synthase deficiency: effects of betaine supplementation after methionine restriction in B-6-nonresponsive homocystinuria.// Genet. Med. –2004.-Mar-Apr.-6(2).-P.90-95.
17. Green C.L., Goodman S.I. Catastrophic metabolic encephalopathies in the newborn period. Clin. Perinatol.1997, 24:4, 773-786.
18. Ozand P.T., Gascon G.G. Organic acidurias: a review. Part 1.J. Child. Neurol. 1991; 6: 197-219.
19. Smith I. Recommendation on the dietary management of phenylketonuria. Arch. Dis. Child. 1993; 68:426-427.
20. Dorothy E.M. Francis Diet for Sick Children Forth Edition. Dietary management of disorders of amino acid metabolism, organic acidurias and urea cycle defects 1987; 263-312.
21. Budd M.A., Tanaka K.R., Holmes L.B. et al. Isovaleric academia: clinical feature of a new genetic defect of leucine metabolism. New Engl J Med 1967; 277:321-327.
22. Clinical Pediatrics Dietetics edited for paediatric group of the British Dietetic Association by Vanessa Shaw and Margaret Lawson. Oxford. Blackwell Scientific Publications 1994; 196-203.
23. Barr D., Kirk J.M., Laing S.C. Outcome in tyrosinemia type II. Arch Dis Child 1991; 66: 1249-50.
24. Tallab T.M. Richner-Hanhart syndrome: importance of early diagnosis and early intervention. J.Am Acad Dermatol 1996; 35: 5 Pt 2:857-9.

Навчальне видання

СПАДКОВІ ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ АМІНОКИСЛОТ

Методичні рекомендації

Укладачі:

О.Я. Гречаніна

Ю.Б.Гречаніна

А.А. Баранов

К.С. Ладодо

О.І. Маслова

О.В. Чумакова

Н.Г. Звонкова

І.Я. Конь

О.П. Здибська

І.А. Лебединець

Т.Е. Боровик

Т.В. Бушуєва

Л.М. Кузенкова

В.М. Студенікін

А.Г. Тимофєєва

П.В. Новіков

Відповідальний за випуск

В авторській редакції