

© Коллектив авторов, 2015
УДК 616-056.4-053.2-07

А. И. Зубович¹

канд. мед. наук

Е. В. Павловская¹

канд. мед. наук

Т. В. Строкова^{1, 2}

докт. мед. наук

И. В. Прохорова¹

М. Э. Багаева^{1, 2}

канд. мед. наук

А. А. Сокольников¹

канд. мед. наук

А. Г. Сурков¹

канд. мед. наук

¹ Научно-исследовательский институт питания, Москва

² Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва

Оценка витаминной обеспеченности у детей с гликогеновой болезнью

Цель работы — оценка витаминного статуса у детей с болезнями накопления гликогена. Обследованы 47 детей с болезнями накопления гликогена: 29 мальчиков и 17 девочек, средний возраст — $6,81 \pm 0,7$ года. Витаминный статус оценивали путем определения концентрации витаминов и их метаболитов (токоферолы, витамины С, В₂, 25(OH)D₃, В₆ и фолата) в крови и моче биохимическими методами. Средние показатели содержания фолиевой кислоты в крови у всех детей соответствовали нормальным значениям ($10,57 \pm 1,7$ нг/мл). Уровень витамина Е в крови был повышенным при всех типах гликогеновой болезни ($1,72 \pm 0,13$ мг/100 мл). Содержание рибофлавина в крови было нормальным при 1-м типе, недостаточным — при 3-м типе, повышенным — при 6–9-м типе гликогеноза. Установлено снижение экскреции с мочой витамина В₂ у 55; 33 и 25 % детей, соответственно рассматриваемым типам. Уровень экскреции 1-метилникотинамида понижен у всех детей: с 1-м типом — $49,2 \pm 2,6$ мкг/ч, с 3-м типом — $95,9 \pm 36,3$ мкг/ч, с 6–9-м типом — $59,7 \pm 12,7$ мкг/ч. Уровень витамина С в крови повышен у 40 % детей с 1-м типом гликогеноза, снижен — у 25 % детей с 3-м типом и у 10 % детей с 6–9-м типом. Среднее содержание 25(OH)D₃ в крови было нормальным ($21,26 \pm 1,9$ нг/мл). При всех типах гликогеноза выявлен дефицит ниацина и витамина В₆, повышенное содержание токоферолов. Различия витаминного статуса при разных типах заболевания диктуют необходимость индивидуального подхода к терапии.

Ключевые слова: болезнь накопления гликогена, витамины, дети

Гликоген является источником энергии и резервом углеводов в организме и содержится во всех клетках. Строение гликогена делает его легко доступным для ферментов, контролирующих последовательность его распада и синтеза [1]. В основу современной классификации болезни накопления гликогена положен биохимический дефект, обуславливающий развитие определенной клинической картины заболевания [2]. Распространенность болезней накопления гликогена составляет от 1:20 000 до 1:113 000 в разных странах мира [3].

Болезни накопления гликогена (БНГ) являются тяжелыми наследственными заболеваниями, приводящими, в большинстве случаев, к инвалидизации больных и требующими комплексного пожизненного лечения [4]. Диетотерапия является основным методом лечения печеночных форм БНГ. Важным условием эффективного

лечения этих пациентов, необходимым для достижения стойкой компенсации метаболических нарушений, снижения риска развития осложнений и улучшения качества жизни, является персонализация рациона питания. Современная диетотерапия при БНГ базируется на принципах строгого контроля энергетической ценности диеты, количества и качественного состава белка, жира, углеводов, пищевых волокон, адекватного содержания витаминов, макро- и микроэлементов с преимущественным использованием в диете продуктов и блюд с высоким содержанием углеводов (кукурузный крахмал и макаронные изделия), исключения продуктов, содержащих сахарозу и ограничивающих продукты, содержащие фруктозу и галактозу [5].

Для составления индивидуальной диеты для детей с БНГ необходима оценка нутритивного статуса пациента, которая включает проведение комплекса диагностических мер: антропометрия, оценка фактического питания, проведение глюкозо-толерантного теста, оценка гликемического профиля, определение уровня макро- и микро-нутриентов в сыворотке крови [6]. В данном диагностическом комплексе исследование со-

Андрей Игоревич Зубович
e-mail: aizubovich71@gmail.com

держания витаминов в организме детей с БНГ имеет большое значение.

Витамины играют важную роль в обмене веществ в организме в качестве метаболитов, коферментов, кофакторов и катализаторов различных реакций. У детей с печеночными формами БНГ вследствие ферментативных нарушений и изменений метаболизма отмечают дефицит разных микро- и макронутриентов, в том числе витаминов [7]. Установлена высокая распространенность витаминной недостаточности, что требует включения в алгоритм диагностики и оценки пищевого статуса детей с БНГ обеспеченности витаминами [2]. Ранняя диагностика нарушений витаминного статуса, своевременная коррекция выявленных отклонений позволят уменьшить клинические проявления дефицитных состояний, улучшить качество жизни и прогноз заболевания. Внедрение оценки витаминного статуса в повседневную медицинскую практику является одним из этапов создания системы рациона питания детей с наследственными заболеваниями обмена веществ [3].

Клинические проявления витаминной недостаточности очень многообразны и неспецифичны: бледность кожи и слизистой оболочки, сухость кожи, себорейное шелушение, различные высыпания на коже, склонность к геморрагиям, сухость, тусклость, выпадение волос, наличие перхоти, конъюнктивит, светобоязнь, хейлоз, ангулярный стоматит, глоссит, гингивит, снижение аппетита, диспепсические расстройства, периферические полиневриты, анемия, высокая восприимчивость к инфекциям, повышенная утомляемость, слабость, снижение работоспособности, бессонница, раздражительность и т. д. Вследствие неспецифичности клинических проявлений дефицита витаминов, идентичности симптомов дефицита нескольких витаминов, высокой распространенности полигиповитаминозов у детей с наследственными болезнями обмена, оценка витаминной обеспеченности требует биохимического подтверждения. Из них наиболее широко используют статические количественные методы, при которых определяют содержание витаминов или их метаболитов в плазме крови, эритроцитах, суточной моче и утренней порции мочи, собранной натощак за 1 ч.

Цель исследования — оценка витаминного статуса у детей с БНГ.

Материалы и методы

В отделении педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии НИИ питания об-

следованы 47 детей 1 года 3 мес–17 лет (средний возраст — $6,81 \pm 0,7$ года): 29 мальчиков (63 %); 17 девочек (37 %). На основании комплексного обследования у 13 (27 %) детей диагностирован 1-й тип гликогеновой болезни (из них у 10 — 1b тип, у 3 — 1a), у 10 (21 %) — 3-й тип, у 19 (40 %) — 6-й тип, у 4 (9 %) — 9-й тип, у 1 (2 %) — 11-й тип заболевания. В связи с идентичностью симптомов и течения заболевания, дети с БНГ 6-го и 9-го типа были объединены в одну группу.

Оценка витаминного статуса у больных БНГ включала определение концентрации витамина E (токоферолы) в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, витамина C (аскорбиновой кислоты) — методом визуального титрования реактивом Тильмаса, витамина B₂ (рибофлавина) — титрованием рибофлавинсвязывающим апобелком, витамина D — 25-гидроксивитамин D₃ (25-OHD₃) — иммуноферментным методом, витамина B₆ и фолата в сыворотке крови — микробиологическим методом с использованием стандартных наборов (уровень A).

Результаты и обсуждение

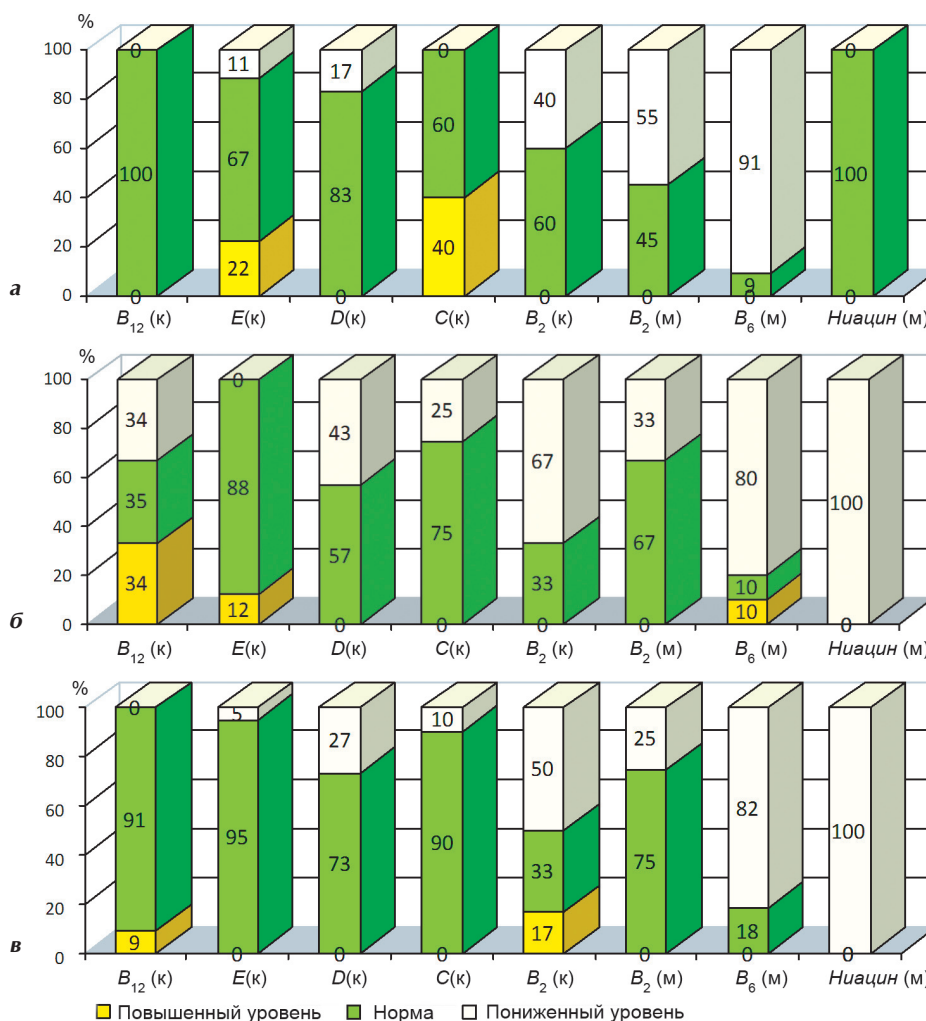
При обследовании практически у всех детей, особенно с гликогеновой болезнью 1-го типа, отмечали такие клинические симптомы, как кровоточивость десен, носовые кровотечения, хейлит, глоссит, ангулярный стоматит, что может быть интерпретировано как недостаточность витаминов B₂, B₆, PP, C. Средние показатели содержания витаминов в организме пациентов в зависимости от типа БНГ даны в *таблице*.

У детей с БНГ всех типов отмечали снижение уровня производных никотиновой кислоты, пиридоксина в моче, кроме того, у детей с 1-м типом снижен уровень рибофлавина в моче, а у детей с 3-м типом незначительно снижен уровень рибофлавина в сыворотке крови (*рис. рисунок*). Установлено, что средний уровень витамина B₁₂ соответствовал нормальным значениям у всех обследованных детей, но его показатели в сыворотке крови были несколько ниже (в пределах референсных значений) при 1-м типе заболевания.

Несмотря на то, что уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови соответствовал нормальным значениям, у 34 % детей с 3-м типом БНГ отмечали его снижение. У 100 % детей с 1-м типом и у 91 % детей с 6–9-м типом изменений данного показателя не выявлено (см. *рисунок*).

Обеспеченность витаминами детей с 1-м, 3-м и 6-9-м типом гликогеновой болезни

Показатель	Все дети	1-й тип	3-й тип	6-9-й тип	Норма
Витамин B ₁₂ крови, пг/л	440,2 ±78	264±30,5	731±282,5	421,4±91	193-982
Фолиевая кислота крови, нг/мл	10,57±1,7	8±4	9,8±6,8	10,9±1,66	3-17
Суммарные токоферолы сыворотки крови, мг/100 мл	1,72±0,13	1,67±0,3	1,66±0,16	1,6±0,1	0,8-1,5
25-гидроксивитамин D, нг/мл	21,26±1,9	18,9±3,3	20,5±4,8	22,9±2,7	15-60
Рибофлавин сыворотки крови, нг/мл	21,97±8,79	15,7±10,54	5,77±1,76	30,7±15,1	6-20
Витамин C, мг/л	12,6±2,1	21,0±5,2	7,9±1,96	10,5±2,5	4-15
Часовая экскреция рибофлавина с мочой, мкг/ч	55,7±14	9,1±2,9	17,8±3,7	99,7±24,2	>13
Часовая экскреция 1-метилникотинамида с мочой, мкг/ч	64,3±11,4	49,2±2,6	95,9±36,3	59,7±12,7	>400
Часовая экскреция 4-пиридоксильной кислоты с мочой, мкг/ч	48,8±9,7	38,2±19,1	69,8±35,5	47,9±8,95	70-260



Определение концентрации витаминов и их метаболитов в крови (к) и моче (м) у детей при 1-м типе (а), 3-м типе (б) и 6-9-м типе (в) гликогеновой болезни

Средние показатели обеспеченности витамином E несколько превышали уровень нормальных значений (см. таблицу), что может быть обусловлено преимущественным употреблением

продуктов с высоким содержанием углеводного компонента. Нормальные показатели уровня токоферолов выявлены у 67; 88 и 95 % детей в соответствии с рассматриваемыми типами. Не-

достаточность витамина *E* наблюдали у 11 % пациентов при 1-м типе и у 5 % — при 6–9-м типе БНГ, избыток — у 22 и 12 % детей с 1-м и 3-м типом заболевания, соответственно.

Среднее содержание 25-гидроксивитамина *D* в крови у детей со всеми типами БНГ было в пределах нижней границы референсных значений. Обеспеченность 25-гидроксивитамином *D* была сниженной у 17 % детей с гликогенозом 1-го типа, у 43 % детей — с 3-м типом и у 27 % детей — с 6–9-м типом, что может являться одним из механизмов формирования остеопении и остеопороза у данной группы детей.

Средние показатели уровня витамина *C* соответствовали нормальным значениям при 3-м, 6–9-м типе БНГ. Превышение уровня обеспеченности витамином *C* при 1-м типе заболевания, по всей вероятности, связано с частым и бесконтрольным назначением витамина *C* (как в виде аскорбиновой кислоты, так и в составе противовирусных комплексов) у часто болеющих пациентов этой группы. При детальном анализе выявлено, что нормальный уровень витамина *C* зарегистрирован у 60; 75 и 90 % детей соответственно рассматриваемым типам; высокие показатели — у 40 % пациентов с 1-м типом, низкие — у 25 % с 3-м типом и у 10 % — с 6-9-м типом гликогеноза.

Средние показатели концентрации рибофлавина в сыворотке крови у детей с 1-м типом заболевания соответствовали норме, с 3-м типом БНГ — были снижены, с 6–9-м типом — превышали норму. При индивидуальном анализе данного показателя выявлено, что уровень витамина *B*₂ в крови был снижен у 40 % детей с 1-м типом БНГ, у 67 % детей — с 3-м типом и у половины детей с 6–9-м типом. У 17 % детей с 6–9 типом гликогеноза уровень рибофлавина в сыворотке крови превышал норму. При этом наблюдали снижение экскреции с мочой рибофлавина у 55; 33 и 25 % детей соответственно рассматриваемым типам. Высокий средний уровень экскреции с мочой витамина *B*₂ у детей с гликогеновой болезнью 6–9-го типа соответствует у них более высокому среднему уровню содержания этого витамина в сыворотке крови.

Установлено снижение экскреции с мочой 4-пиридоксидовой кислоты у детей со всеми типами БНГ. Это подтверждается количеством детей со сниженной экскрецией с мочой данного витамина при всех исследуемых типах БНГ: у 91 % детей — с 1-м типом, у 80 % — со 2-м типом и у 82 % — с 6–9-м типом.

Выявлено снижение среднего уровня экскреции с мочой 1-метилникотиамида при всех типах гликогенозов, что подтверждается пониженной экскрецией производной витаминов ниацина у всех обследованных детей.

По результатам проведенного исследования наблюдали дефицит ниацина и витамина *B*₆ при всех типах гликогенозов, что диктует необходимость обогащения рациона питания детей с данной патологией, в первую очередь, этими витаминами.

Причинами нарушений витаминного статуса у больных БНГ являются особенности метаболизма, диеты, связанной с низким содержанием витаминов в суточном рационе питания, разрушением витаминов вследствие технологической переработки пищевых продуктов, их длительного и неправильного хранения и нерациональной кулинарной обработки, нарушение баланса химического состава рационов и нарушение оптимальных соотношений между витаминами и другими нутриентами и между отдельными витаминами, нарушение всасывания витаминов в желудочно-кишечном тракте. Особенности течения заболевания не всегда позволяют адекватно оценить клинические проявления витаминной недостаточности. Биохимические методы являются наиболее объективным способом оценки витаминного статуса. Они позволяют выявить дефицит витаминов на стадии отсутствия клинических проявлений витаминной недостаточности.

Выводы

Таким образом, при всех типах БНГ выявлен дефицит ниацина и витамина *B*₆, что диктует необходимость обогащения рациона питания этими витаминами у детей с данной патологией. Содержание токоферолов повышено у всех детей с БНГ, что может быть обусловлено преимущественным употреблением продуктов с высоким содержанием углеводного компонента. Различия содержания витаминов в крови и их экскреции с мочой при разных типах заболевания диктует необходимость индивидуального подхода к терапии данной группы детей. Определение уровня витаминов у детей с БНГ дает возможность своевременно выявить дефицит витаминов. Это позволит корректировать схему лечения путем введения необходимых витаминизированных смесей в рацион питания, что улучшит клиническое течение заболевания, повысит качество жизни детей с гликогеновой болезнью.

Литература

1. *Chou J. Y., Jun H. S., Mansfield B. C.* Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase/glucose-6-phosphate transporter complexes // *J. inherit. Metab. Dis.* 2015 (May). Vol. 38 (3). P. 511–519.
2. *Brown L. M., Corrado M. M., Van der Ende R. M. et al.* Evaluation of glycogen storage disease as a cause of ketotic hypoglycemia in children // *J. inherit. Metab. Dis.* 2015 (May). Vol. 38 (3). P. 489–493.
3. *Santos B. L., De Souza C. F., Schuler-Faccini L. et al.* Glycogen storage disease type I: clinical and laboratory profile // *J. Pediatr. (Rio J)*. 2014 (Nov.–Dec). Vol. 90 (6). P. 572–579.
4. *Детская гепатология* // Под ред. Б. С. Каганова. М.: Династия, 2009. С. 354–363.
5. *Строкова Т. В. и др.* Лечебное питание при заболеваниях печени у детей // *Вопр. практич. педиат.* 2009. Т. 4. № 1. С. 66–71.
6. *Строкова Т. В., Мачулан И. В., Кутырева Е. Н. и др.* Клинико-лабораторные проявления гликогеновой болезни I типа у детей раннего возраста // *Доктор.ру.* 2013. № 9. С. 76–81.
7. *Ihara K., Abe K., Hayakawa K. et al.* Biotin deficiency in a glycogen storage disease type 1b girl fed only with glycogen storage disease-related formula // *Pediat. Dermatol.* 2011. (May–Jun). Vol. 28(3). P. 339–341.

**A. I. Zubovich¹, T. V. Stroкова^{1,2}, M. E. Bagaeva¹, A. G. Surkov¹,
E. V. Pavlovskaya¹, I. V. Prokhorova¹, A. A. Sokolnikov¹**

¹The Research Institute of Nutrition, Moscow

²The Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Evaluation of vitamin provision for children with glycogen storage disease

The aim of the study — the evaluation of vitamin status in children with glycogen storage diseases. We had examined 47 children with glycogen storage diseases: 29 boys and 17 girls mean age 6.81±0.7 years old. Vitamin status was evaluated by measurement of the level of vitamins (tocopherols, vitamins C, B₂, 25(OH)D₃, B₆ and folate) in blood and urine using biochemical methods. Serum level of folate was normal in all children (10,57±1,7 ng/ml). Plasma level of vitamin E was increased in all children (1,72±0,13 mg/dl). Serum level of riboflavin was normal in I type, decreased in III type, increased in VI–IX types of disease. We revealed low urine excretion of B₂ vitamin in 55, 33 and 25% children with I, III, and VI–IX types of glycogenosis, respectively. The 1-metilnicotinamide excretion was low in all children: I type — 49,2±2,6 mcg/h, III type — 95,9±36,3 mcg/h, VI–IX types — 59,7±12,7 mcg/h. Vitamin C serum level was increased in 40 % children with I type, decreased in 25 % children with III type and 10% with VI–IX types of glycogen storage disease. Mean serum level of 25(OH)D₃ was normal (21,26±1,9 ng/ml). We revealed deficiency of serum niacin and vitamin B₆, and increase of tocoferols in children with all types of glycogen storage disease. Different vitamin status in different types of glycogenosis defines the importance of individual treatment strategy.

Key words: glycogen storage disease, vitamins, children

«РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В ПЕДИАТРИИ» с симпозиумом

«Успехи в лечении заболеваний органов дыхания у детей»
28 октября 2015 года (среда) 9.30–17.30

Санкт-Петербург (см. www.terramedica.spb.ru)

Основные программные вопросы:

- Рациональная фармакотерапия (ФТ) заболеваний органов дыхания у детей
- Рациональная ФТ заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей
- Рациональная ФТ заболеваний почек у детей
- Рациональная ФТ заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей
- Рациональная ФТ инфекционных заболеваний у детей
- Рациональная антибактериальная, противовирусная и иммунотерапия в практике педиатра
- Персонализированная терапия с использованием гено- и фенотипических методов в практике педиатра

За дополнительной информацией обращаться в Оргкомитет конференции:
ООО «ДискавериМед», Издательский дом «Терра Медика»
Елена Викторовна Прижевой: тел./ф. (812) 274-08-62, 327-76-22
e-mail: expo@discoverymed.ru <http://www.terramedica.spb.ru>