

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ПИТАНИЯ, БИОТЕХНОЛОГИИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩИ**

УТВЕРЖДАЮ

Главный внештатный детский специалист  
гастроэнтеролог Департамента  
здравоохранения города Москвы  
Заведующая отделением  
гастроэнтерологии, Центром детской  
гастроэнтерологии Морозовской ДГКБ,  
д.м.н., профессор

Э.И. Алиева

« 01 » // 2016 г.

УТВЕРЖДАЮ

Главный внештатный специалист  
диетолог Министерства  
здравоохранения Российской

Председатель профильной комиссии по  
диетологии Экспертного совета в  
сфере здравоохранения Министерства  
здравоохранения Российской  
Федерации академик РАН

В.А. Тутельян

« 01 » // 2016 г.

**СПОСОБ РАЗРАБОТКИ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ РАЦИОНОВ И  
РЕЖИМОВ ПИТАНИЯ НА ОСНОВЕ ДАННЫХ КРУГЛОСУТОЧНОГО  
МОНИТОРИРОВАНИЯ ГЛИКЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С  
ГЛИКОГЕНОЗАМИ**

*Методические рекомендации*

Москва 2016

**Разработчик:** ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (директор – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Никитюк Д.Б.)

**Исполнители:** д.м.н., проф. РАН Т.В. Строкова, к.м.н. Сурков А.Г., к.м.н. Багаева М.Э., к.м.н. Павловская Е.В., к.м.н. Таран Н.Н., к.м.н. Зубович А.И., к.м.н. Шавкина М.И., Агеева Н.А., Комаров А.Н., Матинян И.А., к.м.н. Дворяковская Г.М., Ангиоз А.В.

**Одобрено 27 октября 2016 года на заседании профильной комиссии по диетологии Экспертного совета в сфере здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации**

В методических рекомендациях изложены современные принципы диагностики гликемии у детей с различными формами гликогенозов. Представленный метод непрерывного суточного мониторинга глюкозы позволяет оценивать эффективность диетотерапии (режимы питания, качественный состав пищи) при составлении рациона и разработке продуктов питания (напитки, кисели и т.д.) с заданным химическим составом, а также позволяет учитывать эффект физической нагрузки, гиподинамии и других факторов на уровень гликемии у пациентов с болезнями накопления гликогена. Непрерывное мониторинг глюкозы в режиме реального времени позволяет получить полноценную оценку эффекта диетотерапии, лекарственных средств на гликемию.

Методические рекомендации предназначены для педиатров, гастроэнтерологов, эндокринологов, диетологов, врачей общей практики, студентов высших медицинских учебных заведений, курсантов сертификационных и тематических циклов усовершенствования и специализации врачей по диетологии и нутрициологии.

Методические рекомендации разработаны в рамках выполнения НИР по созданию новых медицинских технологий профилактики, лечения и реабилитации алиментарно-зависимых заболеваний по теме: «Разработка новых технологий диагностики и лечения детей с болезнями накопления гликогена» 0529-2016-0007 («Способ разработки индивидуальных рационов и режимов питания на основе данных круглосуточного мониторинга гликемии у пациентов с гликогенозами»).

## **ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ**

**ГБ** – гликогеновая болезнь

**ГТТ**- глюкозотолерантный тест

**НМГ** – непрерывное мониторирование глюкозы

***CGM-RT*** - *Continuous Glucose Monitoring in Real-Time*

## ВВЕДЕНИЕ

К наследственным болезням обмена веществ, протекающих с поражением печени, относится обширная группа наследственных моногенных заболеваний, возникающих в результате мутации структурных генов, под контролем которых осуществляется синтез различных функциональных белков организма. Большинство наследственных метаболических болезней наследуются по аутосомно-рецессивному типу, часть из них имеет X-сцепленный тип наследования.

Клинические проявления генетических болезней печени чаще всего обусловлены накоплением, отсутствием или недостаточным синтезом в организме одного или нескольких метаболитов. Для большинства заболеваний разработана достаточно специфическая и эффективная диагностика, причем раннее выявление патологии может обеспечить возможность для своевременного назначения специфической терапии и продления жизни ребенка и улучшения ее качества.

Болезни накопления гликогена (гликогеновые болезни, гликогенозы, ГБ) – группа наследственных болезней углеводного обмена, характеризующихся избыточным накоплением гликогена в различных органах и тканях вследствие недостаточности или отсутствия ферментов, участвующих в процессах его расщепления.

Гликоген – высокомолекулярный полисахарид, который является основным источником энергии и резервуаром углеводов в организме. Строение гликогена в виде открытой разветвленной структуры делает его легко доступным для ферментов, которые осуществляют присоединение и отщепление мономеров и контролируют последовательность распада и синтеза гликогена.

При биосинтезе гликогена глюкоза фосфорилируется до глюкозо-6-фосфата; реакция катализируется в мышцах гексокиназой, в печени – глюкокиназой. В последующем, под действием глюкофосфомутазы образуется глюкозо-1-фосфат, а далее при соединении глюкозо-1-фосфата с уридинтрифосфатом (УТФ) с участием фермента УТФ-глюкозо-1-фосфат-уридилтрансферазы происходит образование УТФ-глюкозы. Удлинение цепи катализируется гликоген-синтетазой, образующей  $\alpha(1\rightarrow4)$ -гликозидные связи.

Гликогенфосфорилаза – один из важных ферментов деградации гликогена, катализирует расщепление  $\alpha(1\rightarrow4)$ -гликозидных связей с образованием с образованием глюкозо-1-фосфата. Другой фермент, 4- $\alpha$ -глюканотрансфераза, переносит трисахаридный фрагмент с одной цепи на другую, открывая  $\alpha(1\rightarrow6)$  пункт «ветвления». Гидролитическое расщепление  $\alpha(1\rightarrow6)$  связей осуществляется амило- (1 $\rightarrow$ 6)- глюкозидазой. После удаления

«ветвей» снова действует фосфорилаза. Взаимодействие этих ферментов приводит к полному расщеплению гликогена. При распаде гликогена образуется глюкозо-6-фосфат, отщепление концевой фосфатной группы превращает это соединение в глюкозу, поступающую в кровоток.

При гликогенозах нарушена одна из важнейших функций печени – поддержание нормального уровня глюкозы в крови вследствие отсутствия того или иного фермента, блокирующего распад гликогена до глюкозы. В зависимости от имеющегося дефекта фермента выделяют несколько типов заболевания.

ГБ I типа характеризуется недостатком или отсутствием фермента глюкозо-6-фосфатазы в печени и почках, вследствие чего гликоген не расщепляется, а накапливается в этих органах. Синонимы: фон Гирке болезнь, нефромегалический гликогеноз, Гирке-Ван Кревельда синдром, Гирке-Ван Кревельда болезнь. Среди ГБ I типа выделяют несколько подтипов. В клинической практике чаще встречаются Ia и Ib подтипы ГБ, существование подтипов Ic и Id также постулируется.

Гликогеновая болезнь III типа, или болезнь Кори, связана с недостаточностью амило-1,6-глюкозидазы в печени, скелетных и сердечной мышцах, эритроцитах. При недостаточности этого фермента возможно расщепление гликогена лишь до ближайшей точки ветвления, но дальнейшего распада его не происходит. Это приводит к нарушению гликогенолиза и накоплению в клетках гликогена аномальной формы с укороченными наружными цепями.

Гликогеновая болезнь VI типа (болезнь Герса) обусловлена недостаточностью гликогенфосфорилазы в печени, эритроцитах и фибробластах. Недостаточность фосфорилазного комплекса приводит к замедлению процессов гликогенолиза и накоплению гликогена в тканях.

Гликогеновая болезнь IX типа связано с недостаточностью фермента фосфорилазкиназы, приводящее к замедлению процесса распада гликогена и накоплению его в печени.

Клинически ГБ проявляются гипогликемией, задержкой роста, остеопорозом, поздним половым созреванием, увеличением живота, аденомой печени, увеличением печени.

При установлении диагноза ГБ важным является оценить тяжесть состояния больного, выделить ведущий синдром, определить тяжесть гипогликемических состояний и определить тактику диетологической поддержки для их предотвращения.

Для диагностики ГБ проводят нагрузочные пробы с глюкозой. При ГБ натошак выявляется резкая гипогликемия, гиперлактатемия при I типе заболевания, вызывающая

метаболический ацидоз. Нагрузочная кривая имеет диабетоподобную форму – высокий пик подъёма глюкозы и медленное снижение.

Терапия больных ГБ зависит от степени ферментного нарушения, возраста, уровня гликемии и определяется тяжестью течения. Цель терапии – устранение или уменьшение клинических проявлений и биохимических нарушений, путём поддержания уровня глюкозы крови, улучшения функции печени, коррекции осложнений и сопутствующих заболеваний.

Основой терапии является диетотерапия. Пациентам назначаются продукты, богатые крахмалом, с низким содержанием галактозы и фруктозы, исключаются продукты с высоким содержанием сахарозы в течение дня и в зависимости от течения заболевания ночью.

В течение длительного интервала времени режим питания детей определялся показателями глюкозотолерантного теста (ГТТ). Однако проведение ГТТ имеет ограничения в связи с необходимостью, как минимум 5-7 часового интервала в перерыве приема пищи, что у данной группы пациентов невозможно из-за высокого риска развития гипогликемических состояний.

У взрослых пациентов доказательства эффективности непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) в режиме реального времени (*Continuous Glucose Monitoring in Real-Time — CGM-RT*) в отношении контроля гликемии наиболее убедительны и многочисленны. В 2012 г. опубликован консенсус по применению непрерывного мониторинга гликемии у детей и подростков от имени Европейской ассоциации детских эндокринологов (European Society for Pediatric Endocrinology), Общества детских эндокринологов (Pediatric Endocrine Society) и Международной ассоциации по изучению диабета у детей и подростков (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes). В рамках данного документа авторы рекомендуют длительное использование НМГ всем мотивированным пациентам, независимо от возраста.

Для пациентов с ГБ это тоже важный диагностический и лечебный инструмент, который позволяет получать адекватную информацию о характере углеводного обмена в повседневной жизни человека. Это новая и активно развивающаяся технология оптимизации гликемического контроля во многих клинических ситуациях, таких как бессимптомные гипогликемии, высокая вариабельность гликемии, ночные гипогликемии и др.

В России отсутствуют принятые на государственном уровне стандарты проведения непрерывного мониторинга гликемии в рамках оказания медицинской помощи населению. В США и Европе такие показания сформированы и базируются

преимущественно на доказательствах эффективности и безопасности каждого из методов. Так, к настоящему времени не получено убедительных доказательств положительного влияния мониторинга гликемии на показатели контроля углеводного обмена или отдаленные результаты лечения, в том числе на частоту гипогликемий (положительные результаты были получены лишь в небольших клинических наблюдениях). Тем не менее, данный метод признается всеми экспертами как «золотой стандарт» диагностики скрытых гипогликемий, верификации нарушения распознавания гипогликемии, а также определения истинной вариабельности гликемии в ходе клинических исследований. Данных по результатам проведения суточного мониторинга гликемии у больных с орфанной патологией в доступной литературе нами не найдено.

## **ОПИСАНИЕ МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ (МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ).**

В основу медицинской технологии «Способ разработки индивидуальных рационов и режимов питания на основе данных круглосуточного мониторинга гликемии у пациентов с гликогенозами» положена диагностика гликемии у детей с наследственными болезнями нарушения обмена углеводов. Комплексное исследование позволяет получить достоверную информацию об истинном состоянии углеводного обмена у пациентов на фоне обычной жизнедеятельности, и включает в себя:

- исследование гликемического профиля:
- определение уровня периферической глюкозы с использованием глюкометра перед каждым приемом пищи до 20.00.
- глюкозотолерантный тест в нагрузке с глюкозой
- непрерывное мониторирование глюкозы в режиме реального времени (*CGM-RT*, которое осуществляется при использовании устройства фирмы Medtronic: CGM iPro2 (четвертое поколение приборов для CGMS), Guardian Real-Time.

Механизм действия приборов НМГ основан на том, что сила тока «на сенсоре» устойчиво коррелирует с концентрацией глюкозы в капиллярной крови (в условиях стабильной гликемии - изменения концентрации глюкозы в интерстициальной жидкости могут опережать или отставать от изменений в капиллярной крови на 5-15 минут).

Оценка результатов исследования проводится с использованием программного обеспечения. После внесения врачом данных дневника самоконтроля программа автоматически формирует несколько видов отчетов. Метод расшифровки исследования позволяет провести анализ суточной гликемии при помощи отчета «Ежедневная сводка», определить отклонения при помощи отчета «Совмещения ежедневных графиков», провести анализ гликемии при получении отчета «Совмещения графиков во время приема пищи».

У пациентов с гликогенозами оценка истинного состояния углеводного обмена, вариабельности гликемии в течение суток, выявление скрытых гипогликемий, выявление случаев ночной гипогликемии, служит основанием для формирования индивидуальных рекомендаций диетотерапии (режима питания, дозы крахмала, глюкозы), модификации схемы медикаментозного лечения.



## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИР «СПОСОБ РАЗРАБОТКИ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ РАЦИОНОВ И РЕЖИМОВ ПИТАНИЯ НА ОСНОВЕ ДАННЫХ КРУГЛОСУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ГЛИКЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЛИКОГЕНОЗАМИ»**

Медицинская технология основана на результатах клинических наблюдений 51 ребенка с подтвержденным диагнозом гликогеновой болезни в возрасте  $6,9 \pm 0,7$  лет. Мальчиков 36 (70,6%), девочек – 15 (29,4%).

Наряду с общеклиническим и антропометрическим исследованием, всем детям проводилось изучение гликемического профиля: определение уровня периферической глюкозы с использованием глюкометра OneTouch Ultra перед каждым приемом пищи до 20.00.

Глюкозотолерантный тест в нагрузке с глюкозой проводился также при использовании глюкометра OneTouch Ultra. Исследование выполнялось натощак. После первого определения уровня периферической глюкозы натощак глюкометром больному давали выпить раствор глюкозы из расчета 1,75 г/кг веса (не более 50 г), после чего в течении 180 мин с частотой каждые 30 мин проводилось определение гликемии. Исследование могло быть прервано при резком снижении гликемии (менее 2 ммоль/л или при появлении клинических проявлений гипогликемического состояния при более высоких показателях уровня глюкозы).

Непрерывное мониторирование глюкозы в режиме реального времени (*CGM-RT*) осуществлялось при использовании устройства фирмы Medtronic: CGM iPro2 (четвертое поколение приборов для CGMS), Guardian Real-Time. Исследование позволяет получить достоверную информацию об истинном состоянии углеводного обмена у пациентов на фоне его обычной жизнедеятельности.

Анализ полученных результатов был проведен как в общей группе больных, так и в зависимости от типа болезни накопления гликогена. В связи с идентичными клиническими проявлениями VI и IX типов ГБ данные дети были объединены в одну группу.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica for Windows 6.1 (StatSoft Inc., США). Качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных показателей. Количественные признаки описывались с использованием средних показателей и ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Качественные характеристики оценивались с использованием критерия Фишера. Уровень статистической значимости был принят как достаточный при  $p < 0,05$ .

Проведенное исследование показало, что результаты непрерывного

мониторирования глюкозы свидетельствуют о снижении уровня гликемии у 94,1% больных. Наибольшее падение уровня глюкозы отмечается в ночные часы. Менее выраженное снижение данного сахара наблюдалось у 34,1% детей при увеличении интервала между кормлениями. Резкое снижение уровня глюкозы сопряжено с риском развития угрожаемых для жизни пациента состояний, что требует оказания своевременной медицинской помощи.

Впервые в РФ для диагностики гипогликемических состояний у детей с болезнями накопления гликогена применен метод круглосуточного мониторинга глюкозы, что позволило оптимизировать и индивидуализировать режим питания, изменить сроки назначения и дозирование специализированных лечебных продуктов. Таким образом, всем пациентам с гликогеновой болезнью показано проведение круглосуточного мониторинга уровня глюкозы для оптимизации рациона и режима питания с целью профилактики гипогликемических состояний и улучшения качества жизни больных.

Результаты НИР внедрены в работу отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», .

## **ТРЕБОВАНИЯ К МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ПО ВНЕДРЕНИЮ ТЕХНОЛОГИИ.**

К медицинским организациям, в которых будет внедряться медицинская технология, относятся педиатрические, эндокринологические, гастроэнтерологические отделения стационаров.

Требования к кадровому составу: врачи-педиатры, врачи-эндокринологи, врачи-гастроэнтерологи, врачи-диетологи, врачи общей практики (семейные врачи), медицинские работники со средним медицинским образованием.

Медицинские организации должны иметь следующее оснащение:

- весы медицинские;
- ростомер;
- лента сантиметровая;
- калипер (для измерения толщины кожных складок);
- глюкометр
- *прибор непрерывного мониторинга глюкозы - Continuous Glucose Monitoring in Real-Time*

- персональный компьютер с программным обеспечением: оценки результатов непрерывного мониторинга глюкозы, оценки фактического питания; программа расчета индивидуальных рационов питания.