

УДК. 577.164.1

©Коденцова В.М.

ОБМЕН ВИТАМИНОВ В₁ И В₂ ПРИ ФЕНИЛКЕТОНУРИИ

В.М.КОДЕНЦОВА, О.А.ВРЖЕСИНСКАЯ, С.Н.ДЕНИСОВА, В.Б.СПИРИЧЕВ

Институт питания Российской академии медицинских наук, Москва
109240 Москва, Устьинский пр., 2/14, факс (095)298-18-55

Исследования взаимосвязи между концентрацией витаминов в крови и экскрецией их метаболитов с мочой, показало, что у больных ФКУ детей обмен витамина В₁ и, соответственно, критерии адекватной обеспеченности организма этим витамином не отличаются от таковых у здоровых детей. Для страдающих ФКУ детей характерно повышенное по сравнению со здоровыми детьми того же возраста выведение с мочой рибофлавина при более низком его уровне в плазме крови и эритроцитах, в связи с чем критерии адекватной обеспеченности витамином В₂ существенно отличаются от таковых для здоровых детей и составляют: концентрация рибофлавина в плазме крови - 4 нг/мл, экскреция рибофлавина более 50 мкг/ч. Требуется дальнейшие исследования по установлению оптимального уровня потребления витамина В₂ при данном заболевании.

Ключевые слова: витамин В₁, витамин В₂, критерии обеспеченности витаминами, обмен витаминов, фенилкетонурия.

ВВЕДЕНИЕ. Многие заболевания сопровождаются существенными изменениями обмена витаминов группы В [1,2]. В связи с этим использование критериев, принятых для здоровых людей, может дать неверное представление об обеспеченности витаминами организма больных.

Данные, касающиеся обмена витаминов группы В при генетически обусловленном заболевании фенилкетонурии (ФКУ) немногочисленны. В основном они посвящены изучению витаминного статуса больных, основанному на анализе диет [3] или определении концентрации витаминов в крови [4-9]. В ранних работах отмечалось недостаточное содержание в рационе витаминов группы В [3]. В последнее время в питании больных ФКУ используются специализированные, частично или полностью лишенные фенилаланина продукты, созданные на основе гидролизатов белка и смесей аминокислот и содержащие все необходимые витамины группы В в дозах, соответствующих рекомендуемому суточному потреблению для здоровых людей. Несмотря на это, сниженный уровень витамина В₁₂ в крови наблюдался у 16% обследованных пациентов [7], у 11% выявлялась недостаточная обеспеченность витамином В₂, оцениваемая по степени активации зависимой от этого витамина глутатионредуктазы эритроцитов [4].

Как было показано ранее [1,2], эффективным подходом для выявления особенностей обмена водорастворимых витаминов при ряде заболеваний оказалось изучение взаимосвязи между содержанием витаминов в крови и часовой экскрецией метаболитов соответствующих витаминов с мочой. В данной работе была

предпринята попытка с помощью этого подхода, а также статистической обработки вариационных кривых распределения концентрации витамина В₂ в плазме крови выявить особенности обмена и определить критерии адекватной обеспеченности витаминами В₁ и В₂ организма больных ФКУ детей обоего пола в возрасте 6-8 лет.

МЕТОДИКА. Средний возраст 36 обследованных детей (20 девочек, 16 мальчиков) составил 7,5 лет. Все дети получали элементную диету (на основе специализированных продуктов "Фенил-фри" (США) по 190-200 г или по 90 г "Тетрафена" (РФ) в сутки) в течение 1-7,5 лет, что обеспечивало потребление в среднем по группе $2,16 \pm 0,09$ г белка на 1 кг массы тела ($1,35-2,76$ г/кг).

На момент исследования уровень фенилаланина в плазме крови составил $6,2 \pm 0,8$ мг/дл ($1,8-14,8$ мг/дл), концентрация белка - $72,1 \pm 0,7$ г/л ($66,3-72,6$ г/л).

В качестве показателей, характеризующих обмен витаминов, использовали такие параметры, как концентрация в плазме крови, эритроцитах, а также экскреция продуктов их метаболизма с мочой, собранной за 1 ч натошак.

Рибофлавин в моче и плазме крови определяли титрованием рибофлавинсвязывающим апопротеином [10], в эритроцитах - люмифлавиновым методом [11]. Интенсивность флуоресценции измеряли на спектрофлуориметре "Perkin Elmer MPF-43A" (Англия). Активность транскетолазы эритроцитов и степень ее активации при добавлении тиаминдифосфата (ТДФ) определяли после предварительной инактивации трансальдолазы [12], тиамин в моче - тиохромным методом [13].

Для выявления особенностей обмена водорастворимых витаминов исследовали метаболические кривые зависимости между экскрецией витаминов или их метаболитов с мочой и их концентрацией в эритроцитах и/или плазме крови, которые получали путем объединения в группы близких по величине показателей крови и расчета для каждой образовавшейся группы среднего значения другого показателя (экскреции с мочой, содержания в эритроцитах) [16]. Получаемые кривые сравнивали с соответствующими кривыми для здоровых детей того же возраста, полученными ранее [17,18].

Коэффициент ранговой корреляции между содержанием витаминов в крови и экскрецией с мочой рассчитывали по Спирмену [14]. Уравнения, описывающие ветви кривых зависимости между показателями обеспеченности организма витаминами, рассчитывали с использованием программы "Quattro-Pro, v.1.0" (Borland). В качестве показателей вариационных кривых распределения данного уровня рибофлавина в плазме крови использовали медиану (Me) и моду (Mo) [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Между величиной ТДФ-эффекта и часовой экскрецией тиамина с мочой для больных ФКУ детей наблюдается выраженная взаимосвязь (табл. 1). Приведенная на рис. 1 кривая этой зависимости не отличается от аналогичной кривой для здоровых детей и взрослых [12]. Установленные по точке перегиба критерии каждого показателя обеспеченности организма витамином В₁ в случае ФКУ практически совпадают с критериями, полученными для здоровых (табл. 2).

Иногда обеспеченность организма витаминами оценивают, рассчитывая их экскрецию с мочой на 1 г выделенного креатинина. В литературе имеются сведения о том, что такой индекс, как суточная экскреция креатинина, отнесенная к массе тела больных ФКУ детей, сильно варьирует и составляет 0,5-1,5 от соответствующего показателя для здоровых детей [19]. У обследованных детей этот параметр составил $23,2 \pm 1,6$ ($13,7-40,2$) мг/кг массы тела против обычно наблюдаемого $18,1-20,2$ мг на 1 кг массы тела у здоровых [20]. При этом абсолютная величина суточной экскреции креатинина у обследованных больных ($0,416 \pm 0,027$ г, $n=20$) была достоверно ($P \leq 0,05$) ниже по сравнению с показателем, характерным для здоровых детей того же возраста ($0,733 \pm 0,12$ г, $n=15$). Уже на основании этого можно было предположить, что критерии экскреции витамина в расчете на 1 г выделяемого креатинина будут

отличаться от соответствующих критериев для здоровых детей. Действительно, математическая обработка кривой зависимости экскреции тиамина, выраженной на 1 г креатинина, от величины ТДФ-эффекта подтвердила это предположение. Величины экскреции, характеризующие адекватную обеспеченность витамином В₁ организма больных ФКУ и здоровых детей того же возраста существенно различаются (табл. 2).

Таблица 1. Коэффициенты ранговой корреляции между показателями обеспеченности витаминами В₁ и В₂ больных ФКУ детей 6-8 лет.

Параметр	ρ	n	Статистическая значимость
ТДФ-эффект - экскреция тиамина с мочой	-0,440	28	$P \leq 0,05$
часовая	-0,601	23	$P \leq 0,05$
на 1 г креатинина			
Концентрация рибофлавина в плазме - экскреция с мочой			
часовая	0,590	34	$P \leq 0,01$
на 1 г креатинина	0,438	34	$P \leq 0,01$
суточная	0,468	17	$P \leq 0,05$
Концентрация рибофлавина в плазме - содержание в эритроцитах	0,348	24	$P \leq 0,05$
Концентрация рибофлавина в эритроцитах - часовая экскреция с мочой	0,371	24	$P \leq 0,05$

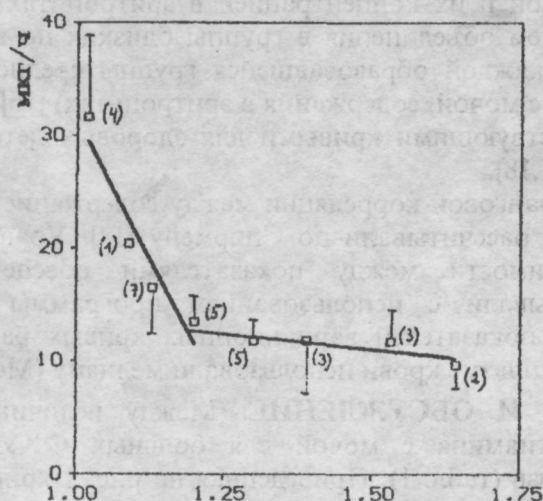


Рисунок 1.

Зависимость между экскрецией тиамина с мочой и величиной ТДФ-эффекта для детей, страдающих ФКУ. По оси абсцисс - величина ТДФ-эффекта; по оси ординат - экскреция тиамина, мкг/ч. На рис. 1-3 в скобках рядом с точкой указано количество обследованных.

На рис. 2 представлены кривые зависимости часовой экскреции рибофлавина от его концентрации в плазме крови для больных (1) и здоровых детей (2). Выведение рибофлавина с мочой у детей, страдающих ФКУ, хорошо коррелирует с его концентрацией в плазме крови (табл. 1), однако кривая (1, рис. 2) этой зависимости во всем диапазоне концентраций рибофлавина в плазме крови существенно выше, чем у здоровых детей (кривая 2). То есть при одинаковых концентрациях рибофлавина в плазме крови его экскреция, как абсолютная (в мкг), так и выраженная на 1 г выведенного креатинина, у больных почти на порядок превышает показатели, типичные для здоровых детей. Ввиду отсутствия точек

перегиба на этой кривой можно лишь предположить, что при адекватной обеспеченности организма больного ребенка витамином В₂ экскреция рибофлавина должна быть более 50 мкг/ч (или в пересчете на 1 г выделенного креатинина - 4000 мкг), что значительно отличается от соответствующих критериев для здоровых обеспеченных витамином В₂ детей (табл. 2).

Таблица 2. Критерии адекватной обеспеченности витаминами В₁ и В₂ здоровых и больных ФКУ детей в возрасте 6-8 лет.

Показатель	Больные	Здоровые
ТДФ-эффект	1,00-1,25	1,00-1,25 [12]
Экскреция тиамина с мочой, мкг/ч	≥ 13	≥ 13 [12]
мкг/г креатинина	≥ 560	181-350 [21]
Концентрация рибофлавина в плазме крови, нг/мл	≥ 4	≥ 6 [17]
Концентрация рибофлавина в эритроцитах, нг/мл	≥ 100	≥ 130 [17]
Экскреция рибофлавина с мочой, мкг/ч	≥ 50	≥ 9 [18]
мкг/г креатинина	≥ 4000	200-500 [21,22]

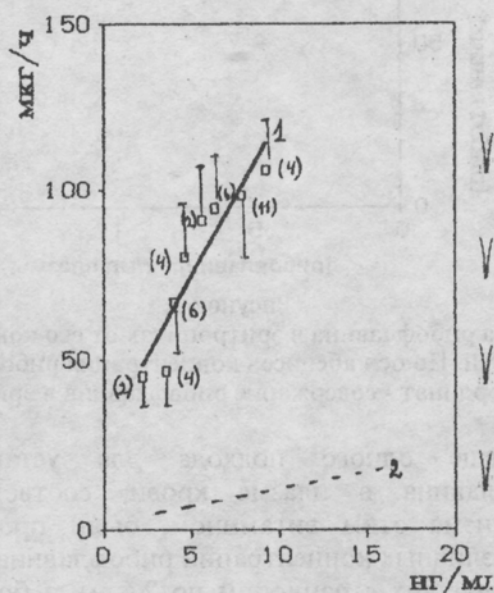


Рисунок 2.

Зависимость экскреции рибофлавина с мочой от его концентрации в плазме крови для больных ФКУ детей (1). Пунктирной линией нанесена соответствующая кривая (2) для здоровых детей [18]. По оси абсцисс - концентрация рибофлавина в плазме крови, нг/мл; по оси ординат - экскреция рибофлавина, мкг/ч.

Суточная экскреция рибофлавина у этих детей составила $2,34 \pm 0,13$ мг (или $5,52 \pm 0,32$ мг/г креатинина). Поскольку в суточном рационе содержалось около 2,6 мг витамина В₂, то с мочой выводится приблизительно 88% от потребленного витамина. Увеличенное выведение витамина В₂ у здоровых людей наблюдается при недостатке белка в рационе [23]. Однако в данном случае уровень сывороточного белка у всех больных находился в пределах нормы, что, вероятно, отражает достаточное потребление белка с рационом ($51,9 \pm 0,5$ г белка в сут, в том числе белка

естественных продуктов $13,3 \pm 0,3$ г/сут), сопоставимое с описанным в литературе для больных ФКУ ($44,2 \pm 10$ г/сут [5]). Таким образом, повышенная экскреция рибофлавина с мочой и его ускоренный оборот, по-видимому, являются особенностью обмена витамина В₂ при ФКУ. Это еще раз подтверждает, что при использовании для оценки обеспеченности больных ФКУ детей критерия, принятого для здоровых детей (экскреция более 9 мкг/ч [18]), выявить дефицит витамина В₂ оказалось бы невозможным, поскольку минимальная по группе величина экскреции у обследованных детей составила 23 мкг/ч.

На рис. 3 представлена кривая взаимосвязи концентрации рибофлавина в плазме крови и эритроцитах, характер которой (кривая насыщения) позволяет предположить, что хорошей обеспеченности витамином В₂ соответствуют концентрации, превышающие 5-6 нг рибофлавина в 1 мл плазмы и 100 нг в 1 мл эритроцитов.

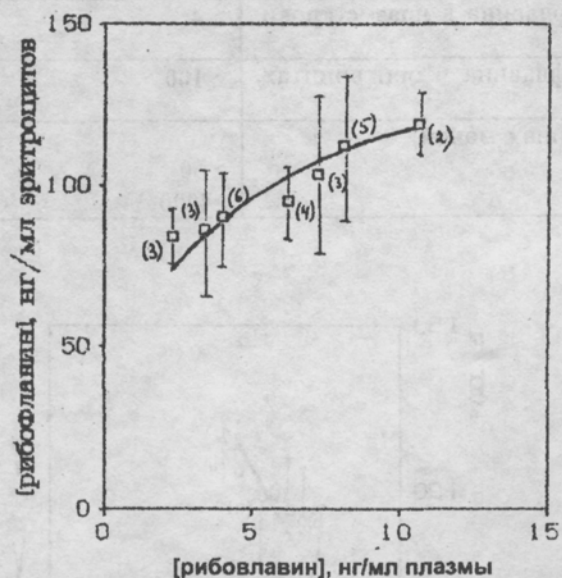


Рисунок 3.

Зависимость содержания рибофлавина в эритроцитах от его концентрации в плазме крови для больных ФКУ детей. По оси абсцисс - концентрация рибофлавина в плазме крови, нг/мл; по оси ординат - содержание рибофлавина в эритроцитах, нг/мл.

В качестве еще одного подхода для установления минимальной концентрации рибофлавина в плазме крови, соответствующей достаточной обеспеченности организма этим витамином, были проанализированы частоты встречаемости (в %) различных концентраций рибофлавина в плазме крови больных детей, ежедневно получавших с рационом по 2,6 мг и более витамина В₂. Таким образом, суточная доза этого витамина превышала размер рекомендуемого потребления для здоровых детей.

Гистограмма (рис. 4) представляет собой асимметричное распределение со средней по группе концентрацией рибофлавина 7,6 нг/мл, $Me=6,5$ нг/мл и $Mo=6,6$ нг/мл. Левая часть этой вариационной кривой достаточно хорошо воспроизводит кривую распределения для здоровых людей. При этом обращают на себя внимание различия в ее правой части, проявляющиеся в более низкой частоте встречаемости больных с уровнем рибофлавина в плазме крови выше 10 нг/мл (показатель оптимальной обеспеченности витамином В₂ здоровых людей). Так, среди обследованных больных ФКУ детей концентрация рибофлавина, превышающая эту величину, обнаруживалась только у 15%. Если предположить, что при указанном выше потреблении витамина В₂ адекватный уровень рибофлавина в крови

встречается, по крайней мере, у 80% обследованных, то в качестве минимальной нормы, в соответствии с гистограммой, следует принять величину 4 нг/мл.

Этот вывод получил дальнейшее подтверждение при обследовании детей, ежедневно получавших дополнительно к указанной диете по 2 мг рибофлавина, что обеспечивало суммарное поступление около 4,6 мг витамина В₂. Оказалось, что такое почти двукратное повышение уровня витамина в диете сопровождалось увеличением содержания витамина В₂ в эритроцитах на 39%, возрастанием экскреции рибофлавина с мочой в 1,5 раза и практически не отражалось на концентрации этого витамина в плазме крови (табл. 3).

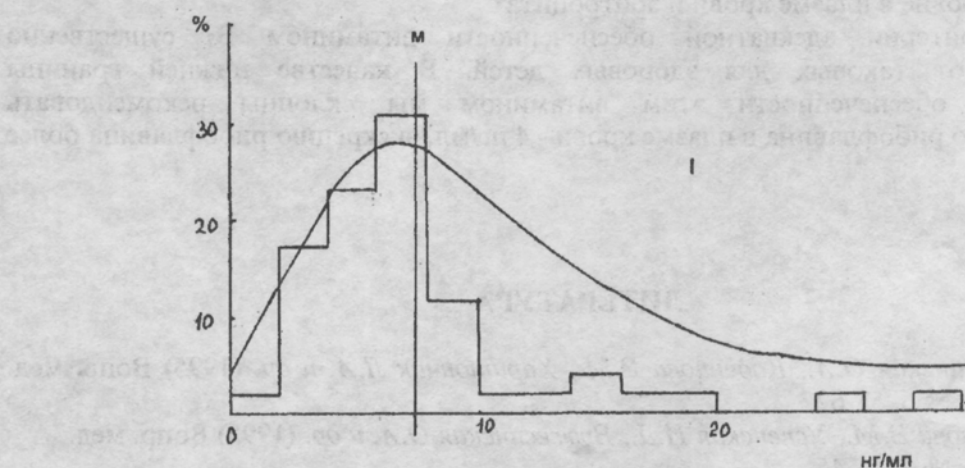


Рисунок 4.

Гистограмма распределения частот встречаемости данной концентрации рибофлавина в плазме крови больных ФКУ детей. По оси абсцисс - концентрация рибофлавина в плазме крови, нг/мл; по оси ординат - относительное количество лиц с данным уровнем рибофлавина в плазме крови, %. Сплошной вертикальной линией отмечен средний по группе уровень. Сплошной кривой линией обозначено распределение частот встречаемости данной концентрации рибофлавина в плазме крови здоровых адекватно обеспеченных витамином В₂ людей.

Таблица 3. Влияние 3-недельного дополнительного употребления 2 мг рибофлавина в день на показатели обеспеченности организма больных ФКУ детей витамином В₂.

Исследуемый показатель	Критерий адекватной обеспеченности	n	Обследование	M ± m	Пределы колебаний	Количество обследованных с уровнем ниже нормы, %
Рибофлавин, нг/мл плазмы	≥ 4	16	1	5,9±1,3	1,7-19,6	56
			2	7,0±0,9	2,5-15,5	44
Рибофлавин, нг/мл эритроцитов	≥ 100	10	1	84±4	72-107	80
			2	117±13*	51-174	30
Экскреция рибофлавина, мкг/ч	≥ 50	14	1	62±9	23-139	71
			2	94±8*	46-150	36

Совокупность представленных данных свидетельствует о том, что критерии оценки достаточной обеспеченности витамином В₂ организма больных ФКУ детей (особенно по экскреции с мочой) существенно отличаются от таковых для здоровых (табл. 2).

В целом, на основании представленных данных по исследованию взаимосвязи между концентрацией витаминов в крови и экскрецией их метаболитов с мочой, а также статистического анализа выявлены особенности и сделаны

некоторые заключения о величинах критериев достаточной обеспеченности витаминами В₁ и В₂ детей, страдающих ФКУ. Однако требуются дальнейшие исследования по установлению оптимальных уровней потребления витамина В₂ при данном заболевании.

Таким образом, результаты настоящего исследования показали: 1. Критерии адекватной обеспеченности организма больного ФКУ ребенка витамином В₁ не отличаются от таковых для здоровых детей.

2. Для страдающих ФКУ детей характерно повышенное по сравнению со здоровыми детьми того же возраста выведение с мочой рибофлавина при более низком его уровне в плазме крови и эритроцитах.

3. Критерии адекватной обеспеченности витамином В₂ существенно отличаются от таковых для здоровых детей. В качестве нижней границы достаточной обеспеченности этим витамином мы склонны рекомендовать концентрацию рибофлавина в плазме крови - 4 нг/мл, экскрецию рибофлавина более 50 мкг/ч.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Харитончик Л.А. и др. (1995) *Вопр. мед. химии*, № 6, 58-62.
2. Коденцова В.М., Успенская И.Д., Вржесинская О.А. и др. (1995) *Вопр. мед. химии*, № 4, 41-45.
3. Копылова Н.В., Рыбакова Е.П., Тарабанько В.М. (1979) *Вопр. питания*, № 2, 24-26.
4. Кастрикина Л.Н., Чурдалева Е.В., Спиричев В.Б. и др. (1975) *Вопр. питания*, № 5, 12-18.
5. Prince A.P., Leklem J.E. (1994) *Am. J. Clin. Nutr.*, 60, 262-268.
6. Lipinska L. J. (1994) *Inherit. Metab. Dis.*, 17, 242-245.
7. Hanley W.B., Feigenbaum A., Clarke J.T.R., et.al. (1993) *Lancet.*, 343, P.997.
8. Anderson K. (1986) *Nutr. Rep. Int.*, 34, 387-392.
9. Ладодо К.С., Денисова С.Н., Бушуева Т.В. и др. (1997) *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.*, № 2, 62-63.
10. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Рисник В.В. и др. (1994) *Прикл. биохим. микробиол.*, № 4-5, 603-609.
11. Чернышов В.Г. (1985) *Лаб. дело*, № 3, 171-173.
12. Сокольников А.А., Коденцова В.М., Исаева В.А. (1993) *Вопр. мед. химии*, № 3, 50-53.
13. Методы оценки витаминной обеспеченности населения: Теоретические и клинические аспекты науки о питании. (1987) (ред. Волгарева М.Н.) М., 87-120.
14. Гублер Е.В., Генкин А.А. (1973) *Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях*. Л., Медицина.
15. Лакин Г.Ф. (1990) *Биометрия*. - М., Высшая школа, 264-266.
16. Horwitt M.K. (1986) *Am. J. Clin. Nutr.*, 44, 973-985.
17. Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Харитончик Л.А. и др. (1994) *Вопр. мед. химии*, № 6, 41-44.
18. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Денисова С.Н. и др. (1993) *Вопр. мед. химии*, № 4, 27-31.
19. Lewis J.S., Bunker M.L., Getts S.S., Essien R. (1975) *Am. J. Clin. Nutr.*, 8, 310-315.
20. Хмелевский Ю.В., Усатенко О.К. (1987) *Основные биохимические константы человека в норме и при патологии*. Киев, Наукова думка, 160.

21. Pearson W.N. (1962) *Am. J. Clin. Nutr.*, **180**, 49-56.
22. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Харитончик Л.А. и др. (1997) *Клин. лаб. диагн.*, № 1, 6-8.
23. Mookerjee S., Hawkins W.W. (1960). *Br. J. Nutr.*, **14**, 231-238.

Поступила 9.09.97 г.

VITAMIN B₁ AND B₂ METABOLISM IN PHENYLKETONURIC PATIENTS

V.M.KODENTSOVA, O.A.VRZHESINSKAYA, S.N.DENISOVA, V.B.SPRICHEV

Institute of Nutrition at Russian Medical Academy, Moscow

Vitamin level in blood plasma and erythrocytes and a rate of urinary excretion of vitamin metabolites were analysed in children suffering from phenylketonuria. It has been shown that vitamin B₁ metabolism and therefore the criteria of the adequate sufficiency with this vitamin does not differ from those for healthy people. Increased riboflavin urinary excretion under its decreased plasma and erythrocyte levels has been demonstrated for PKU children. In consequence of this the indexes of sufficiency significantly differ from those of the healthy adequately supplied with this vitamin children and are equal to 4 ng of riboflavin per 1 ml of blood plasma and its urinary excretion more than 50 mg/h. The necessity for the redetermination of vitamin B₂ diet optimal content under this disease and its biochemical validation are discussed.

Key Words: vitamin B₁, vitamin B₂, criteria of vitamin sufficiency, vitamin metabolism, phenylketonuria.