

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ФЕНИЛКЕТОНУРИИ И НАРУШЕНИЙ
ОБМЕНА ТЕТРАГИДРОБИОПТЕРИНА**

**Клинические рекомендации
по диагностике и лечению
фенилкетонурии и нарушений обмена
тетрагидробиоптерина**

Москва 2014

Данные клинические рекомендации рассмотрены и утверждены на заседании Профильной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по медицинской генетике 21 октября 2014 года и утверждены главным внештатным специалистом по медицинской генетике Минздрава России, д.м.н. Куцевым С.И.

Клинические рекомендации по диагностике и лечению фенилкетонурии и нарушений обмена тетрагидробиоптерина, – «Академиздат», Москва, 2014. 70 стр.

Авторский коллектив:

ГБУЗ «Краевая клиническая больница №1 имени проф. С.В. Очаповского» МЗ Краснодарского края. Кубанская межрегиональная медико-генетическая консультация: д.м.н. С.А. Матулевич, к.м.н. Т.А. Голихина.

ГБУЗ г. Москвы Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков Московский центр неонатального скрининга: к.м.н. Е.В. Денисенкова.

АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр» медико-генетическая консультация: к.м.н. Е.Г. Бакулина, Л.В. Горошко.

ФГБУ «НИИ медицинской генетики» Сибирского отделения РАМН: проф. Л.П. Назаренко.

СПб ГКУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)»: к.м.н. Л.В. Лязина, проф. О.П. Романенко.

ФГБНУ «Научный центр здоровья детей»: академик РАН проф. А.А. Баранов, член-корр. РАН проф. Л.С. Намазова-Баранова, проф. Т.Э. Боровик, проф. К.С. Ладодо, проф. Л.М. Кузенкова, к.м.н. Т.В. Бушуева.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии: проф. П.В. Новиков, д.м.н. Е.А. Николаева; кафедра молекулярной и клеточной генетики: д.м.н. Е.С. Тюменцева.

ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН: проф. А.В. Поляков, д.м.н. Е.Ю. Захарова.

ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, кафедра медицинской генетики с курсом пренатальной диагностики: А.Ш. Латыпов

ISBN 978-5-9906016-8-0

СОДЕРЖАНИЕ

МЕТОДОЛОГИЯ.....	4
Определение	6
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	7
ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ.....	7
КЛАССИФИКАЦИЯ	11
ДИАГНОСТИКА	15
Биохимические методы диагностики	15
Молекулярно-генетические методы диагностики.....	19
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ	21
Отдаленные последствия фенилкетонурии	23
ЛЕЧЕНИЕ	24
Диетотерапия	25
Тактика диетотерапии при сопутствующих заболеваниях.....	31
Медикаментозная терапия ГФА и ФКУ	31
Применение Кувана у больных с VN_4 -дефицитной ГФА.	
Медикаментозная терапия при VN_4 -дефицитных состояниях	
с ГФА и без ГФА	38
Контроль за адекватностью терапии	39
ПРОГНОЗ	41
МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И	
ПРОФИЛАКТИКА	42
МАТЕРИНСКАЯ ФКУ	43
ПРОФИЛАКТИКА МАТЕРИНСКОЙ ФКУ.....	44
Подготовительный этап - период принятия решения о	
деторождении	45
Первый этап - переход на диетотерапию и достижение	
уровня ФА 3-4 мг/дл.....	47
Второй этап - диетотерапия во время беременности	48
Психологические аспекты ФКУ и ГФА	50
Приложение 1	51
Приложение 2	54
Приложение 3	56
Приложение 4	59
Приложение 5	63
Приложение 6	65
ЛИТЕРАТУРА.....	66

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств

Поиск в электронных базах данных

Описание методов использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для публикации являются публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE, а так же Международные клинические рекомендации по диагностике, лечению и ведению больных с метаболическими болезнями. Глубина поиска составляла 5 лет

Методы использованные для оценки качества и силы доказательств

Консенсус экспертов;

Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл.1).

Таблица 1.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендации

Степень рекомендации	Качество доказательства
1A. Сильная рекомендация. Высококачественное доказательство*	Согласующиеся данные хорошо выполненных рандомизированных контролируемых исследований или непроверяемые доказательства в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят уверенность в оценке пользы и риска.
1B. Сильная рекомендация. Доказательство умеренное	Данные рандомизированных контролируемых испытаний с важными ограничениями (противоречивые результаты, методологические недостатки, косвенные или неточные), или очень убедительные доказательства в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на уверенность в оценке пользы и риска и могут изменить оценку.

Окончание таблицы 1.

Степень рекомендации	Качество доказательства
1С. Сильная рекомендация. Низкий уровень доказательства	Данные из наблюдательных исследований, бессистемного клинического опыта или из рандомизированных контролируемых испытаний с серьезными недостатками. Любая оценка эффекта является неопределенной.
2А. Слабая рекомендация. Доказательство высокого качества	Согласующиеся данные хорошо выполненных рандомизированных контролируемых исследований или неопровержимые доказательства в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят уверенность в оценке пользы и риска.
2В. Слабая рекомендация. Умеренное качество доказательства	Данные рандомизированных контролируемых испытаний с важными ограничениями (противоречивые результаты, методологические недостатки, косвенные или неточные), или очень убедительные доказательства в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на уверенность в оценке пользы и риска и могут изменить оценку.
2С. Слабая рекомендация. Доказательство низкого качества	Данные из наблюдательных исследований, бессистемного клинического опыта, или из рандомизированных контролируемых испытаний с серьезными недостатками. Любая оценка эффекта является неопределенной.

*В таблице цифровое значение соответствует силе рекомендаций, буквенное - соответствует уровню доказательности

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points, GPPs) базировались на клиническом опыте рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ и публикации по фармакоэкономике не анализировались. Валидация рекомендаций базировалась на внутренней экспертной оценке. Комментарии, полученные от экспертов, систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно прорецензированы членами рабочей группы, которые пришли к выводу, что все замечания и комментарии приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Сила рекомендации, уровни доказательности и индикаторы доброкачественной практики приводятся по ходу изложения текста рекомендаций.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гиперфенилаланинемия (ГФА) – группа аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленных нарушением обмена незаменимой аминокислоты фенилаланина (ФА), поступающей в организм человека с белковой пищей. ГФА объединяет несколько генетически гетерогенных форм нарушения обмена фенилаланина, сходных по клиническим признакам: **классическая фенилкетонурия (ФКУ)**, обусловленная дефицитом фенилаланин-4-гидроксилазы (ФАГ) и **гиперфенилаланинемии (ГФА)**, связанные с нарушением обмена тетрагидробиоптерина (BH₄).

КОД по МКБ-10

E70.0 Классическая фенилкетонурия

E70.1 Другие виды гиперфенилаланинемии

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота ФКУ значительно варьирует в зависимости от популяции: от 1:4370 в Турции до 1:80500 в Японии. Наибольшую распространенность заболевание получило у лиц европеоидной расы, однако, и у них его частота существенно варьирует в различных регионах и этнических группах. По данным европейских центров скрининга фенилкетонурии, частота заболевания в восточно-европейской популяции выше, чем в популяциях запада и юго-запада Европы. Так, частота ФКУ в Ирландии составляет 1:4500 новорожденных, в Югославии 1:7300, тогда как в Италии 1:12280, Греции 1:18640. В Скандинавских популяциях частота ФКУ исключительно низка, особенно в Финляндии (1:71000) и Швеции (1:43230). В России по данным неонатального скрининга частота фенилкетонурии составляет 1:7000 и колеблется в различных регионах от 1:4735 в Курской области до 1:18000 в Республике Тыва. В Санкт-Петербурге частота ФКУ 1:7600 новорожденных, в Москве 1:6772. Наиболее часто встречается классическая форма ФКУ, на долю птерин-зависимых форм приходится 1- 3% случаев гиперфенилаланинемий.

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ

Фенилкетонурия (в современной классификации - ФАГ зависимая ФКУ) обусловлена дефицитом фермента фенилаланингидроксилазы (ФАГ), приводящим к накоплению в биологических жидкостях фенилаланина (гиперфенилаланинемии) и продуктов его распада. Заболевание вызвано мутацией гена фенилаланингидроксилазы (*PAH*), локализующегося на длинном плече хромосомы 12, участке 12q22-q24.1.

Нарушения обмена тетрагидробиоптерина – гетерогенная группа гиперфенилаланинемических состояний, вызванная дефицитом одного из ферментов, участвующих в цепи биохимических превращений тетрагидробиоптерина. Дефицит или недостаточная активность ферментов являются результатом мутаций в соответствующих генах.

В настоящее время известно несколько форм BH_4 дефицитных ГФА:

1. BH_4 -дефицитная ГФА (тип А) обусловлена недостаточностью 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтазы (PTPS), участвующей в процессе синтеза тетрагидробиоптерина из дигидронеоптеринтрифосфата. Заболевание вызвано мутацией структурного гена *PTS* цитозольной 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтазы, что приводит к ее недостаточности в печени и эритроцитах. Ген *PTS* расположен на длинном плече хромосомы 11 в районе q22.3-23.3.
2. BH_4 -дефицитная ГФА (В) вследствие недостаточности гуанозин-трифосфат-циклогидролазы I (GTPCH I), кодирующий ген расположен на хромосоме 14q22.2.
3. BH_4 -дефицитная ГФА (С) обусловлена дефицитом дигидроптеридинредуктазы (DHPR), вследствие которого развиваются метаболические блоки на путях превращения фенилаланина в тирозин, а также образования предшественников нейромедиаторов катехоламинового и серотонинового ряда L-дофы и 5-окситриптофана. Заболевание вызвано мутацией структурного гена *QDPR* цитозольной дигидроптеридинредуктазы. Ген *QDPR* локализован на хромосоме 4p15.3.
4. BH_4 -дефицитная ГФА (D) развивается вследствие недостаточности птерин-4-альфа-карбиноламиндегидратазы (PCBD), которые встречаются реже.
5. BH_4 -дефицитная ГФА вследствие недостаточности сепиаптеринредуктазы (SP).

Тип наследования всех форм ГФА и ФКУ – аутосомно-рецессивный.

В норме в организме человека основное количество фенилаланина утилизируется путем превращения его в тирозин, который в свою очередь служит субстратом для синтеза биогенных аминов и меланина. Лишь небольшое количество фенилаланина используется для синтеза белка. Превращение L-фенилаланина в L-тирозин осуществляется с помощью фермента фенилаланингидроксилазы (ФАГ).

В основе патогенеза гиперфенилаланинемий лежит блокирование гидроксилирования фенилаланина и превращения его в тирозин. Прямым следствием нарушения гидроксилирования являются накопление фенилаланина в крови и моче и снижение образования тирозина. У нелеченых лиц с фенилкетонурией и ее вариантами, обусловленными недостаточностью тетрагидробиоптерина, концентрация фенилаланина в плазме достигает уровня, достаточно высокого для активации альтернативных путей метаболизма с образованием фенилпирувата, фенилацетата, фениллактата и других производных, оказывающих токсический эффект на различные органы и ткани (рис.1). В наибольшей степени страдают структуры центральной нервной системы.

Выраженное повреждение мозга может быть связано с рядом эффектов избытка фенилаланина: лишением мозга других аминокислот (что объясняется, вероятно, торможением их всасывания в желудочно-кишечном тракте или нарушением реабсорбции из почечных канальцев в условиях избыточного содержания фенилаланина в жидких средах организма), необходимыми для синтеза белка, нарушением образования или стабилизации полирибосом, снижением синтеза миелина и недостаточным синтезом норадреналина и серотонина, играющих исключительно важную роль в созревании и функционировании центральной нервной системы.

Фенилаланин представляет собой конкурентный ингибитор тирозиназы — ключевого фермента на пути синтеза меланина. Блокада этого пути наряду с уменьшением доступности предшественника меланина (тирозина) обуславливает недостаточную пигментацию волос и кожи.

Активность ФАГ зависит от трех основных кофакторов: ФАГС, тетрагидробиоптерина (BH_4), молекулярного кислорода. Наибольшее значение из них имеет тетрагидробиоптерин. Функция этого кофактора заключается в доставке кислорода к активному центру ФАГ, в котором происходит реакция гидроксирования фенилаланина. Иными словами, тетрагидробиоптерин служит восстановителем для молекулярного кислорода в процессах встраивания его в ряд субстратов (фенилаланин, тирозин, триптофан). Биоптерин-зависимыми монооксигеназами также являются тирозиновая и триптофановая гидроксилазы. Реакции, в которых биоптерин играет роль кофактора, представлены на рисунке 2. В процессе этих реакций кофактор переходит в дигидроформу - дигидробиоптеринхинон.

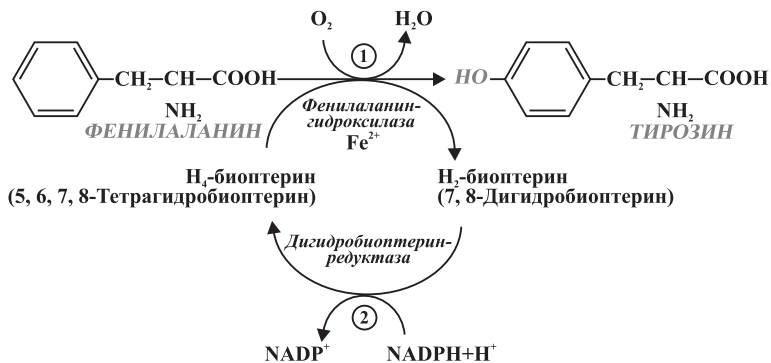


Рис. 1. Реакция (1) – преобразование фенилаланина в тирозин под действием фермента фенилаланингидроксилазы (ФАГ); реакция (2) – тетрагидробиоптерин (в присутствии Fe^{2+}) под действием фермента дигидробиоптеринредуктазы окисляется до образования дигидробиоптерина.

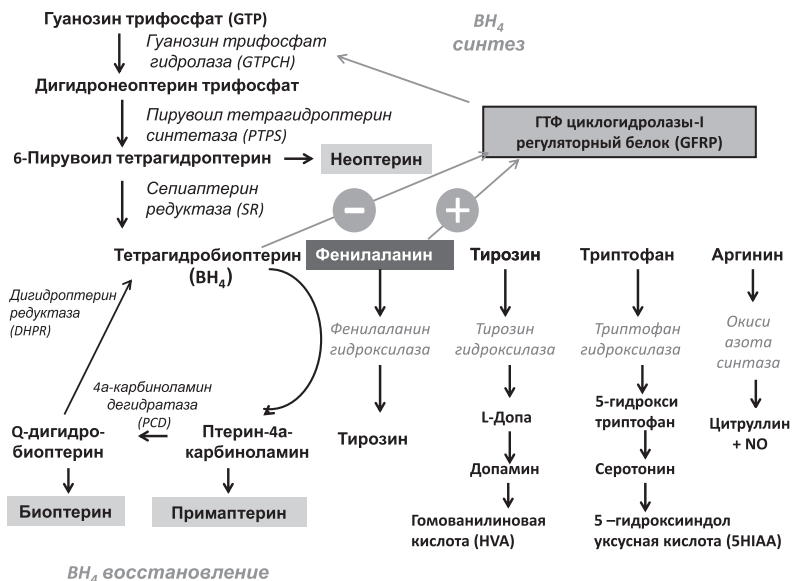


Рис. 2. Роль тетрагидробиоптерина в гидроксировании ароматических аминокислот.

КЛАССИФИКАЦИЯ

До появления данных молекулярно-генетических исследований ГФА считалось, что тяжесть заболевания и степень поражения интеллекта зависят только от уровня ФА в крови, что тесно связано со степенью активности фермента. На этой основе была предложена и внедрена в практику медико-генетического консультирования классификация ГФА, базирующаяся на показателях уровня ФА в крови без учета степени умственной отсталости или других клинических проявлений заболевания (табл. 2).

Таблица 2.

**Рабочая классификация ФКУ,
обусловленной дефицитом ФАГ, в зависимости от уровня
фенилаланина крови до лечения***

Форма заболевания	Уровень фенилаланина в сыворотке крови**	
	мкмоль/л	мг/дл
Легкая гиперфенилаланинемия (ГФА, не ФКУ)	120-600	2-10
Умеренная (мягкая, средняя) ФКУ	600-1200	10-20
Классическая (тяжелая) ФКУ	>1200	>20

* - C.R. Scriver и S.Kaufman 2001, WB Hanley 2004, N Blau 2014.

** - коэффициент пересчета мкмоль/л в мг/дл равен 60.

Легкая гиперфенилаланинемия (ГФА, не ФКУ) требует наблюдения и проведения дифференциальной диагностики. Строгого диетического лечения при этой форме ГФА, как правило, не назначают, хотя в последние годы рекомендуют начинать лечение при уровне ФА в крови ≥ 360 мкмоль/л (N. Blau, 2014). Дети с легкой формой ГФА должны находиться под систематическим наблюдением врача в течение первого года жизни с контролем уровня ФА крови, проведением необходимых диагностических мероприятий с целью исключения птерин-зависимых форм ГФА и выбора дальнейшей тактики лечения.

Умеренная (мягкая, средняя) ФКУ подразумевает сохранение частичной активности фермента фенилаланингидроксилазы, требует назначения гипофенилаланиновой диеты, а также проведения теста на чувствительность к терапии синтетическим аналогом тетрагидробиоптерина – сапроптерина гидрохлоридом с целью его назначения совместно с гипофенилаланиновой диетой или без нее.

Классическая (тяжелая) ФКУ обусловлена минимальной активностью фермента, требует назначения строгой гипофенилаланиновой диеты, а также проведения теста на чувствитель-

ность к терапии синтетическим аналогом тетрагидробиоптерина – сапроптерина дигидрохлоридом с целью его назначения совместно с гипофенилаланиновой диетой.

На основе результатов молекулярно-генетических исследований создана современная классификация, представленная в медицинской базе данных OMIM, которая хорошо отражает этиопатогенез ГФА и ФКУ (табл 3).

Таблица 3.

Этиопатогенетическая классификация ФКУ и ГФА*.

Код OMIM	Название патологии	Фермент	Ген	Локализация гена
261600	ФАГ зависимая фенилкетонурия (ФКУ, ФАГ дефицит)	фенилаланин-4-гидроксилаза (PAH)	PAH	12q22-q24.2
261640	Гиперфенилаланинемия, ВН ₄ -дефицит, А (Фенилкетонурия III типа)	6-пирувоил-тетрагидроптеринсинтаза (PTPS)	PTS	11q22.3-q23.3
233910	Гиперфенилаланинемия, ВН ₄ -дефицит, В	гуанозин-трифосфат-циклогидролаза (GTPCH)	GCHI	14q22.1-q22.2
261630	Гиперфенилаланинемия, ВН ₄ -дефицит, С (Фенилкетонурия II типа)	дигидроптеридин-редуктаза (DHPR)	QDPR	4p15.31
264070	Гиперфенилаланинемия, ВН ₄ -дефицит, D	птерин-4-альфа-карбиноламин-дегидратаза (PCD)	PCBD	10q22
182125	Гиперфенилаланинемия, ВН ₄ -дефицит	сепиаптерин-редуктаза (SR)	SPR	1.1.1.153

*<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/?term=HPA>

Фенилкетонурия, обусловленная дефицитом фермента ФАГ, встречается в большинстве случаев гиперфенилаланинемий, выявленных в ходе неонатального скрининга (97-98%).

Гиперфенилаланинемии, связанные с нарушением обмена тетрагидробиоптерина (ранее называемые «атипичная ФКУ») составляют около 2-3% всех случаев ГФА. Эти состояния обусловлены дефицитом различных ферментов, участвующих в синтезе или восстановлении тетрагидробиоптерина (BH_4). BH_4 является кофактором нескольких важных ферментов, в первую очередь фенилаланин-гидроксилазы, а также тирозин-гидроксилазы, триптофан-гидроксилазы и синтазы оксида азота. BH_4 -зависимые формы ФКУ имеют сходные клинические проявления с нелеченой классической ФКУ. При этих формах основную роль в патогенезе играет резкая недостаточность нейромедиаторов катехоламинового и серотонинового ряда, поэтому монотерапия диетой не дает положительного результата. Патогенетически обоснованной терапией для таких больных является назначение синтетического аналога BH_4 – сапроптерина дигидрохлорида, который используется в комплексе с диетотерапией или без нее (в зависимости от формы болезни) и симптоматической медикаментозной терапией.

Другие гиперфенилаланинемии могут встречаться при различных физиологических и патологических состояниях.

Транзиторная форма ГФА в период новорожденности - временное повышение уровня ФА в крови ребенка, в большинстве случаев обусловленное незрелостью ферментативных систем новорожденного (например, при глубокой недоношенности или функциональной незрелости). Провоцирующими факторами развития этого состояния у младенца являются преждевременные роды (вследствие чего не успевает повыситься активность парагидроксифенилпируватоксидазы) и чрезмерное употребление белковой пищи матерью. В результате наблюдается повышенная продукция субстрата, ингибирующего собственный фермент, вследствие чего уровень тирозина и фенилаланина в крови увеличивается до патологических значений. Впоследствии биохимические показатели нормализуются. Клинические проявления либо отсутствуют, либо очень незначительны.

Гиперфенилаланинемия, сопровождающая поражение печени различной этиологии (вирусное, медикаментозное, токсическое) и другие наследственные нарушения обмена веществ (лейциноз, классическая галактоземия и др.), имеет вторичный характер.

ДИАГНОСТИКА

Биохимические методы диагностики

Все формы ГФА можно диагностировать уже в первые недели или даже дни жизни ребенка, когда клинические проявления еще отсутствуют. Для этого проводят биохимический скрининг новорожденных на наличие гиперфенилаланиемии. Подробная схема проведения неонатального скрининга представлена на рисунке 3.

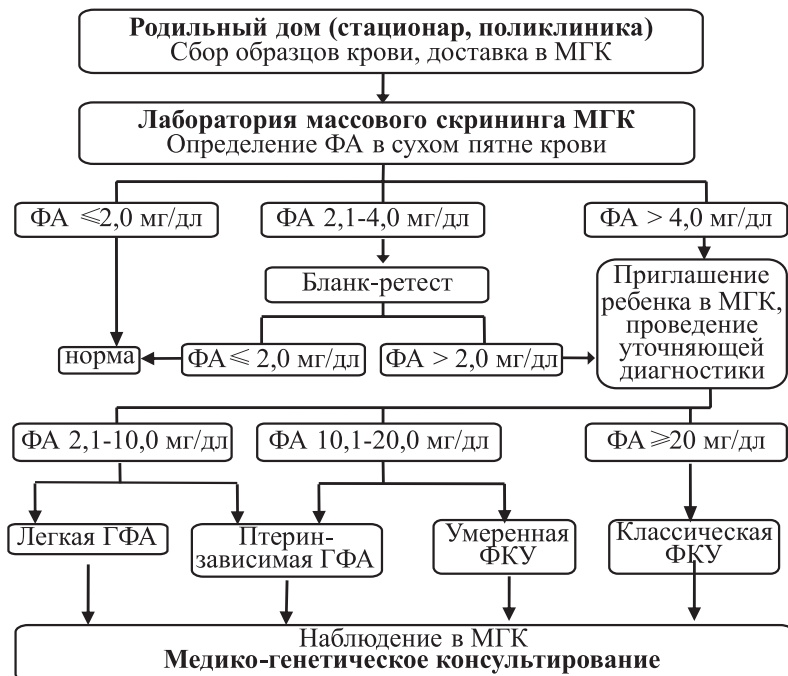


Рис. 3. Схема неонатального скрининга на фенилкетонурию.
МГК – медико-генетическая консультация

В мировой практике массового обследования новорожденных на фенилкетонурию выделяются два этапа: определение уровня фенилаланина (также соотношения фенилаланин/тирозин) в крови и дифференциальная диагностика выявленных форм ГФА. Для определения содержания фенилаланина в крови новорожденного ребенка используются разные методические подходы:

1. **Флюориметрия** – количественный биохимический метод определения фенилаланина в крови с помощью современных автоматических флюориметров. Широко используется для проведения массового автоматизированного скрининга.
2. **Тандемная масс-спектрометрия (ТМС)** – аналитический метод исследования, основанный на определении отношения массы к заряду ионов, образующихся при ионизации исследуемых компонентов пробы, осуществляет качественную и количественную идентификацию аминокислот. Метод ТМС обладает тем преимуществом, что в одной пробе позволяет определять концентрацию и фенилаланина и тирозина. Определение отношения концентрации фенилаланина к концентрации тирозина (при ФКУ более чем 1,5) позволяет значительно снизить число ложноположительных результатов.

Биологическим материалом для всех исследований служат высушенные пятна капиллярной крови новорожденных на тест-бланках. Подробное описание правил забора крови представлено в Приложении 1.

Главным критерием для диагностики ГФА является повышенное содержание фенилаланина в крови (I-й этап). Для всех указанных методов уровень ФА в крови человека выше 2,0 мг/дл (120 мкмоль/л) рассматривают как гиперфенилаланинемию. ГФА с уровнем выше 10,0 мг/дл (600 мкмоль/л) относят к различным формам ФКУ.

Дифференциальная диагностика (II-й этап) ФКУ проводится с доброкачественной ГФА, ВН₄-зависимыми формами

ГФА, тирозинемией, галактоземией, заболеваниями печени. С целью дифференциальной диагностики проводится определение уровня ФА и тирозина в крови методом тандемной масс-спектрометрии. Для ФКУ характерен низкий уровень тирозина. При высоком уровне тирозина необходимо исключить тирозинемию и нарушение функции печени, при нормальном уровне тирозина - биоптерин-зависимую форму ГФА. После подтверждения у новорожденного ФАГ-зависимой гиперфенилаланинемии всем детям рекомендована консультация врача-генетика в МГК для решения вопроса о необходимости проведения теста на потенциальную чувствительность к сапроптерина дигидрохлориду (Куван), после чего назначают лечение. Уровень фенилаланина в крови до начала тестирования должен быть ≥ 450 мкмоль/л.

С целью дифференциальной диагностики проводится определение уровня ФА и тирозина в крови методом тандемной масс-спектрометрии. Для ФКУ характерен низкий уровень тирозина. При высоком уровне тирозина необходимо исключить тирозинемию и нарушение функции печени, при нормальном уровне тирозина - BH_4 -зависимую форму ГФА. Отличить классическую фенилаланинанию от ее доброкачественных вариантов помогают последовательные серийные определения концентрации ФА в плазме. При транзиторной ГФА уровень ФА нормализуется в течение 3-4 мес. При доброкачественной ГФА диетические ограничения сопровождаются более заметным снижением уровня ФА в плазме, чем при классической ФКУ. У каждого ребенка с ГФА, у которого, несмотря на ранний диагноз и диетическое лечение, прогрессируют неврологические признаки, следует подозревать недостаточность тетрагидробиооптерина.

При необходимости для проведения дифференциальной диагностики, определение чувствительности к сапроптерина дигидрохлориду и назначения лечения ребенок может быть госпитализирован.

Для подтверждения диагноза ВН₄-дефицитных форм ГФА у лиц с гиперфенилаланинемией дополнительную информацию можно получить при исследовании птеринов мочи, сыворотки крови и спинномозговой жидкости (табл.4).

Таблица 4.
Диагностические показатели фенилаланина и птеринов в крови, моче и спинномозговой жидкости (N. Blau et al. 2014)*.

показатели / фермент	Phe (К)	Neo (К,М)	Bio (К,М)	Pri (К,М)	Neo (СМЖ)	Bio (СМЖ)	SHIAA (СМЖ)	HVA (СМЖ)	SMTHF (СМЖ)	активность DHPR (К)
AdGTPCH	N	n	n	n	↓	↓	n-↓	↓	n	n
ArGTPCH	↑	↓	↓	n	↓	↓	↓	↓	n	n
PTPS	↑	↑	↓	n	↑	↓	↓	↓	n	N
SR	N	n	n	n	n	↑	↓	↓	n	N
PCD	↑	↑	n-↓	↑	n	N	n	n	n	N
DHPR	↑	n	↑	n	n	↑	↓	↓	n-↓	↓

* AdGTPCH – аутосомно доминантный дефицит гуанозин-трифосфат-циклогидролазы I; ArGTPCH – аутосомно рецессивный дефицит гуанозин-трифосфат-циклогидролазы I, PTPS – 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтаза, SR – сепиаптеринредуктаза, PCD – птерин-4-альфа-карбиноламиндегидратаза, DHPR – дигидроптеридинредуктаза, Phe – фенилаланин, Neo – неоптерин, Bio – биоптерин, Pri – примаптерин, SHIAA – S-гидроксииндолуксусная кислота, HVA – гомованилиновая кислота, SMTHF – 5-метилтетрагидрофолат, К – кровь, М – моча, СМЖ – спинномозговая жидкость.

Важным этапом является молекулярно-генетическая диагностика. В большинстве лабораторий существуют наборы, позволяющие определять частые мутации в гене *PAH*, имеющиеся у 80% больных ФКУ. При отсутствии исследуемых мутаций у пациента рекомендуется проведение секвенирования гена *PAH*. Также проводится ДНК диагностика мутаций и секвенирование генов, кодирующих известные ферменты различных стадий метаболизма тетрагидробиоптерина.

На заключительном этапе проводится медико-генетическое консультирование семьи, обсуждается возможность пренатальной диагностики.

Молекулярно-генетические методы диагностики

Для уточнения клинического диагноза используются молекулярно-генетические методы диагностики генного дефекта по следующей схеме:

1. Проводится поиск 8 наиболее часто встречающихся в РФ мутаций гена *PAH* (R408W, IVS12+1g>a, IVS10-11g>a, P281L, R261Q, R252W, IVS4+5g>t, R158Q).
2. Если у больного исследуемые мутации не выявлены, проводится поиск 10 дополнительных повторяющихся в РФ мутаций в гене *PAH* (R261X, L48S, A403V, Y414C, E280K, E390G, R243Q, R243X, IVS2+5g>a, IVS2+5g>c).
3. В случае отсутствия мутаций на обеих хромосомах рекомендуется проводить поиск трех наиболее частых мутаций в гене *PTS* (S32G, N72K, T106M).
4. В случае отсутствия частых мутаций в гене *PTS* или наличия одной из наиболее частых мутаций в гене *PAH* только на одной хромосоме рекомендуется провести секвенирование гена *PAH*.

В настоящее время известно более 800 мутаций в гене *PAH*, спектр и распространенность которых имеет этнические особенности. Схема молекулярной диагностики может быть изменена с учетом этнического происхождения конкретного больного. Для европеоидной расы мажорной мутацией в гене *PAH* является мутация R408W, в то время как в Японии и Китае данная мутация не найдена. Во многих европейских популяциях с относительно высокой частотой регистрируются следующие мутации: R408W, IVS12+1g>a, IVS10-11g>a, P281L, R261Q, R252W, R158Q, I65T.

Большинство генетических изменений гена *PAH* – это миссенс-мутации во всех 13 экзонах гена или нетранслируемых фланкирующих участках гена, составляющие 59% всех вариантов. Также обнаружены мутации сплайсинга, нонсенс-мутации, мутации сдвига рамки считывания, более крупные делеции и инсерции. Разные мутации влияют на работу фермента *PAH* в различной степени – этим может объясняться большое разнообразие показателя ФА в крови больных ФКУ. Большое количество мутаций гена *PAH* (например, R408W) приводят к резидуальной активности фермента ФАГ. При других мутациях (E390G, Y414C, A300S) толерантность к фенилаланину выше и клиническая картина ФКУ менее выражена. Таким образом, по современным данным (Hentz C. et al., 2013) результаты генотипирования при ФКУ потенциально обладают предиктивным значением.

Следует отметить, что при определенных мутациях в гене *PAH*, обуславливающих остаточную активность фермента ФАГ, введение кофактора ВН₄ или его синтетических аналогов в терапию приводит к повышению или восстановлению активности фенилаланингидроксилазы, что позволяет расширить диету с увеличением в рационе квоты натурального белка, а в некоторых случаях перейти на обычный рацион в соответствии с возрастом больного.

При отсутствии данных неонатального скрининга диагностика заболевания основывается на совокупности генеалогического анамнеза, результатов клинического и биохимического обследования. В этих случаях главным для установления диагноза остается биохимический критерий - высокое содержание фенилаланина в сыворотке крови. В дальнейшем рекомендуется проведение молекулярной диагностики.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Фенилкетонурия вследствие дефицита ФАГ

При отсутствии лечения манифестация заболевания происходит на первом году жизни, обычно в возрасте 2-6 месяцев. Первыми проявлениями болезни служат вялость ребенка, отсутствие интереса к окружающему, иногда повышенная раздражительность, беспокойство, срыгивания, нарушение мышечного тонуса (чаще мышечная гипотония), судороги, признаки аллергического дерматита. В психоневрологическом статусе отмечаются задержка статико-моторного и психоречевого развития, возможно формирование микроцефалии, симптоматической эпилепсии, а в некоторых случаях гидроцефалии. Характерны такие фенотипические особенности как гипопигментация кожи, волос, радужной оболочки глаз. Обращает на себя внимание своеобразный «мышинный» запах мочи больных.

Эпилептические приступы встречаются почти у половины больных и в некоторых случаях могут служить первым признаком болезни. Обычно отмечаются генерализованные пароксизмы по типу инфантильных спазмов в виде «салаамовых» судорог, «кивков», могут наблюдаться абсансы. Приступы носят упорный характер и плохо поддаются антиконвульсантной терапии. При отсутствии специфического лечения болезнь медленно прогрессирует. Умственная отсталость достигает, как правило, глубокой степени, IQ составляет около 20 единиц (норма 85-115 единиц). В психологическом статусе больных отмечают нарушение игровой и предметной деятельности, отсутствие дифференцировки эмоциональных реакций, недостаточность экспрессивной и импрессивной речи. Могут наблюдаться двигательные, психопатоподобные и шизофреноподобные расстройства.

В случае если у ребенка с гиперфенилаланинемией, выявленного на первом этапе неонатального скрининга и находящегося на диете с ограничением фенилаланина, отмечается выраженное нарушение неврологического статуса, необходимо включать VH_4 -зависимые формы ГФА.

Клинические особенности BH_4 -дефицитных ГФА и BH_4 -дефицитных состояний без ГФА

BH_4 -дефицитная ГФА (А) вследствие недостаточности 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтазы (PTPS), BH_4 -дефицитная ГФА (В) вследствие недостаточности GTP циклогидролазы (GTPCH), BH_4 -дефицитная ГФА (С) вследствие недостаточности дигидроптеридинредуктазы (DHPR), BH_4 -дефицитная ГФА вследствие недостаточности сепиаптеринредуктазы (SPR) имеют сходные клинические симптомы, которые манифестируют после 2-х месяцев жизни и достигают максимального проявления к 6-ти месяцам жизни. Характерно прогрессирующее нарушение психомоторного развития, экстрапирамидные расстройства в виде изменения мышечного тонуса (гипотония мышц туловища и гипертонус мышц конечностей), тремор, атаксия, позднее – нарушения походки, патологические рефлексy, гиперсаливация, нарушение терморегуляции, псевдобульбарные расстройства в виде затруднения глотания, поперхиваний во время приема пищи, микроцефалия, судороги, окулогирные кризы (эпизодическое содружественное отклонение глаз обычно направленное вверх и латерально, редко — вниз или строго латерально), экзема, гипопигментация кожи. У таких детей при рождении нередко отмечается низкая масса тела. При длительном отсутствии лечения в базальных ганглиях головного мозга формируются кальцификаты, которые могут быть обнаружены с помощью компьютерной томографии.

Существуют два различных фенотипа вследствие недостаточности 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтазы (PTPS). Наиболее часто встречающаяся (80%) тяжелая центральная (типичная) форма сопровождается резким снижением содержания биогенных аминов в цереброспинальной жидкости, определяемых измерением метаболитов серотонина и катехоламинов в ликворе. Вторая, умеренная, периферийная форма сопровождается умеренным снижением уровня нейромедиаторов, в раннем возрасте может давать симптоматику нейровегетативных кризов, стано-

вится более выраженной при приближении к пубертату. Часто пациенты отмечают резкое ухудшение самочувствия, появление сильных спастических болевых приступов. При отсутствии лечения развиваются различные неврологические отклонения и нейровегетативные кризы, которые могут иметь летальный исход.

Для NH_4 -дефицитной ГФА (D) вследствие недостаточности птерин-4-альфа-карбиноламиндегидратазы (PCBD) также характерны специфические изменения мышечного тонуса: постуральная нестабильность, гипокинезия, мышечная дистония (гипертонус конечностей, сниженный тонус мышц туловища).

Известно также NH_4 зависимое состояние, не связанное с гиперфенилаланинемией – доминантная ДОФА чувствительная торсионная дистония (болезнь Сегавы). Это медленно прогрессирующая дистония, сочетающаяся с признаками паркинсонизма, клинически манифестирует у детей до 10 лет с локальной дистонией, которая в течение нескольких лет распространяется на другие части тела, характерны выраженные колебания симптомов в течение дня.

Отдаленные последствия фенилкетонурии

Несмотря на то, что раннее вмешательство с целью снижения концентрации ФА в крови может предотвратить серьезные последствия, несоблюдение рекомендаций по диетотерапии и недостаточный контроль за уровнем ФА в крови могут иметь такие отдаленные последствия, как более низкий коэффициент интеллекта, замедленная речь, нарушения памяти, проблемы с концентрацией внимания и поведением.

У взрослых пациентов, прекративших соблюдение диеты, возможно ухудшение неврологического и психологического состояния с возникновением поздней эпилепсии, атаксии, тремора и психо-эмоциональных проблем (депрессия, неврозы и др.).

В случае, если пациенты не принимают специализированные аминокислотные смеси без фенилаланина, а находятся на диете с резким ограничением высокобелковых продуктов, возможно развитие симптомов хронической недостаточности питания, нутритивного дефицита по витаминам, микро и макроэлементам.

Женщины, страдающие ФКУ, не соблюдавшие гипофенилаланиновую диету до зачатия и во время беременности, имеют высокий риск (до 90% в зависимости от уровня ФА в крови женщины) рождения ребенка с *синдромом материнской фенилкетонурии*. Клинически синдром проявляется дизморфией лица, выраженной задержкой умственного и физического развития, микроцефалией, врожденными пороками сердца.

ЛЕЧЕНИЕ

Основная цель лечения — снизить ФА крови, повысить толерантность (переносимость) ФА, получаемого с натуральной пищей, избежать тяжелой неврологической симптоматики и улучшить качество жизни.

Патогенетическим методом лечения ФАГ-зависимой ФКУ и ГФА считается диетотерапия, основанная на резком ограничении фенилаланина в рационе больных детей за счет исключения высокобелковых продуктов. Недостающее количество белка восполняется за счет специализированных лечебных продуктов, частично или полностью лишенных фенилаланина.

Для ВН₄-дефицитных форм ГФА патогенетическим методом лечения является синтетический аналог ВН₄ – сапроптерина дигидрохлорид (Куван). Больным ФКУ с подтвержденной чувствительностью к препарату также назначается Куван.

Выбор тактики лечения детям с ГФА зависит от тяжести первичного биохимического дефекта. Для каждой формы ГФА, включая ФКУ, существуют свои особенности диетотерапии и медикаментозного лечения. Важно, что эффективность лечения зависит от времени его начала.

Диетотерапия

Диетотерапия – патогенетически обоснованный и до настоящего времени наиболее эффективный метод лечения классической ФКУ. Диетотерапия должна быть начата не позднее первых недель жизни ребенка, сразу после проведения тестирования на чувствительность к сапроптерина дигидрохлориду (Куван).

Согласно современным данным, диетическое лечение назначают при уровне ФА на скрининге ≥ 360 мкмоль/л (≥ 6 мг/дл). Проведение молекулярно-генетического исследования помогает уточнить форму заболевания и правильно подобрать схему терапии. Такой подход позволяет повысить эффективность скрининга, не допустить ложноотрицательных результатов, избежать развития клинических симптомов заболевания. При подтверждении диагноза легкой ГФА и чувствительности к Кувану диета может быть расширена под наблюдением врача и под контролем биохимических показателей. Главным критерием диагностики и оценки эффективности проводимого лечения служит уровень ФА в крови и толерантность к пищевому ФА.

Рацион больного ФКУ строят по принципу резкого ограничения фенилаланина, поступающего с пищей. Из питания исключают продукты с высоким содержанием белка (соответственно и фенилаланина): мясо, мясопродукты, рыбу, рыбопродукты, творог, яйцо, бобовые, орехи, шоколад и др. Допустимые в диете натуральные продукты, такие как женское молоко, детские молочные смеси (для детей в возрасте до 1 года), овощи, фрукты и некоторые другие продукты с низким содержанием белка вводят в соответствии с подсчетом содержащегося в них фенилаланина.

При расчетах питания рекомендуется ориентироваться на нормы физиологической потребности в основных нутриентах для больных детей различных возрастных групп в соответствии с МР 2.3.1.2432-08 (табл. 5, 6), допускается уменьшение количества суточного белка (не более 10%) в зависимости от толерантности больного к пище и к фенилаланину, а также от состояния нутритивного статуса.

Таблица 5.

**Среднесуточные нормы потребностей в основных пищевых веществах и энергии для детей первого года жизни
(на кг массы тела)**

Возраст (мес.)	Энергия, ккал/ кг	Белок, г/кг	Жиры, г/кг	Углеводы, г/кг
0-3	115	2,2	6,5	13
4-6	115	2,6	6,0	13
7-12	110	2,9	5,5	13

Таблица 6.

**Нормы физиологической потребности
в основных пищевых веществах и энергии
для детей старше года***

Возраст	Энергия, ккал	Белок, г/день**	Жиры, г/день	Углеводы, г/день
от 1 года до 2 лет	1200	36 (28)	40	174
от 2 лет до 3 лет	1400	42 (33)	47	203
от 3 лет до 7 лет	1800	54 (46)	60	261
от 7 лет до 11 лет	2100	63 (54)	70	305
от 11 лет до 14 лет мальчики	2500	75 (64)	83	363
от 11 лет до 14 лет девочки	2300	69 (59)	77	334
от 14 лет до 18 лет юноши	2900	87 (74)	97	421
от 14 лет до 18 лет девушки	2500	76 (64)	83	363

* МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» п.5, табл.5.4.

** В скобках указано ориентировочное потребление белка за счёт специализированной смеси без фенилаланина.

Белок за счет естественных продуктов в диете рассчитывается, исходя из допустимых суточных количеств ФА с учетом, что 1 г белка содержит приблизительно 50 мг ФА. В зависимости от переносимости пищевого фенилаланина допустимое и безопасное количество ФА в сутки составляет от 90 до 35 мг/кг массы тела для детей первого года жизни. В питании детей старше года допустимое количество ФА постепенно снижается от 35 до 10 мг/кг массы тела ребенка (табл. 7).

Таблица 7.

Допустимое количество фенилаланина в питании детей с ФКУ в зависимости от возраста

Возраст детей	Количество фенилаланина (мг/кг массы тела в сутки)
от 0 до 2 месяцев	90-60
2-6 месяцев	55-45
6-12 месяцев	40-35
1-3	35-25
3-7	25-20
7 и старше	20-10

Недостающее количество белка восполняется за счет специализированных лечебных продуктов - смеси аминокислот без фенилаланина и низкобелковых продуктов питания. Аминокислотные смеси различаются по белковому эквиваленту (БЭ) (от 13 г до 77,5 г на 100 г сухого продукта) и других питательных веществ (углеводы, жиры, витамины, микро- и макроэлементы). Все смеси в своем составе не содержат фенилаланин. Аминокислотные смеси с содержанием 13-15 г БЭ в 100 г сухой смеси предназначены для детей первого года жизни. Детям более старшего возраста назначаются смеси с более высоким БЭ (см. приложение 2).

На первом году жизни необходим ежедневный подсчет количества фенилаланина, получаемого с пищей, учет белков, жиров, углеводов, энергии, употребляемой пациентом.

Расчет суточной дозы специализированного продукта производится по формуле:

$$\frac{(P_s - P_n) \times 100}{P},$$

где P_s - суточное количество белка,

P_n - белок естественных продуктов,

P - БЭ в 100 г сухого специализированного продукта

Пример расчета питания ребенку с ФКУ

Ребенок 3 лет, масса тела 14,5 кг

1. *Общее суточное количество белка в рационе больного (см. табл.5):*
54,0г
2. *Допустимое суточное количество фенилаланина (см. табл.6):*
 $25 \times 14,5 = 363 \text{ мг}$
3. *Допустимое количество белка естественных продуктов (1г белка содержит 50 мг фенилаланина):*
 $363:50 = 7,3 \text{ г}$
4. *БЭ специализированного продукта на основе смеси L-аминокислот без фенилаланина:*
 $54,0 - 7,3 = 46,7 \text{ г}$
5. *Суточное количество аминокислотной смеси (100 г содержит 20 г белка):*
 $46,7 \times 100:20 = 233\text{г}$
6. *Рекомендуемое суточное количество жира в рационе (см. табл.5):*
60 г.
7. *Рекомендуемое суточное количество углеводов (см. табл.5):*
261 г.

Для удобства организации лечебного рациона часто используют так называемый «пищевой светофор», в котором натуральные продукты подразделяются на три группы в зависимости от содержания в них белка (приложение 3).

В красный список входят продукты с высоким содержанием ФА, которые полностью исключаются из рациона больных ФКУ.

Желтый список – продукты, которые содержат умеренное количество белка и, следовательно, фенилаланина, и поэтому должны использоваться с осторожностью, в небольших количествах и под систематическим контролем ФА крови. Они должны равномерно распределяться в течение дня.

Зеленый список – продукты, содержащие незначительное количество фенилаланина, которые могут применяться свободно в обычных количествах под контролем уровня ФА в крови.

При организации диетотерапии необходимо учитывать:

- клиническую форму заболевания;
- уровень ФА в крови;
- возраст ребенка;
- нутритивный статус (физическое развитие);
- толерантность ребенка к пищевому ФА;
- количество ФА и натурального белка, получаемого с пищей;
- количество основных пищевых веществ и энергии в лечебном рационе.

При назначении диеты важен индивидуальный и дифференцированный подход к использованию специализированных и натуральных продуктов соответственно возрасту ребенка.

ФА является незаменимой аминокислотой, необходимой для адекватного развития. Установлено, что чем младше ребенок, тем в большем количестве ФА он нуждается, так как, в отличие от взрослых, 40% пищевого ФА у детей первого года жизни расходуется на синтез собственных белков.

Высокий уровень ФА в крови оказывает негативное влияние на развитие мозга, в то время как недостаточное поступление этой незаменимой аминокислоты в организм может явиться причиной отрицательного азотистого баланса. Поэтому очень важно определить безопасное суточное содержание ФА в рационе больного ребенка. Генетическая гетерогенность заболевания определяет степень активности ферментов, участвующих в обмене аминокислот и влияет на индивидуальную толерантность к ФА, которая оценивается в первые дни диетотерапии.

У больных ФКУ старше 18 лет возможно смягчение диетических ограничений за счет включения в рацион небольшого количества натуральных круп, кисломолочных и других продуктов, в которых содержание ФА относительно не велико. Такие диетические «ослабления» должны проходить на фоне регулярного контроля уровня ФА в крови и при сохранении использования в диете продукта с высоким БЭ без ФА на основе смеси аминокислот в количестве не менее 50% от суточной потребности в белке. Цель назначения специализированного продукта в данной возрастной группе, помимо обеспечения больных адекватным количеством белка, состоит в увеличении потребления так называемых «больших нейтральных аминокислот», то есть тирозина, триптофана, лейцина, изолейцина и валина, обладающих физиологическим эффектом торможения транспорта фенилаланина и аномальных продуктов его обмена через гематоэнцефалический барьер в мозг.

Для больных ФКУ, независимо от возраста, сохраняется запрет на продукты, наиболее богатые ФА, такие как мясо, рыба и изделия из них. Творог, твёрдые сыры, бобовые, куриные яйца, орехи могут в ограниченном количестве входить в рацион пациентов старшего возраста с учетом толерантности к ФА. Не рекомендуется употребление пациентами с ФКУ продуктов «fast food», газированных напитков с подсластителями (аспартам или пищевая добавка E951), содержащими ФА.

Для женщин, больных ФКУ, в преконцептуальный период и в течение всей беременности необходим возврат к наиболее строгим диетическим ограничениям с полным исключением продуктов из «красного» и «желтого» списка и равноценным замещением их специализированным продуктом на основе смеси аминокислот без ФА.

Тактика диетотерапии при сопутствующих заболеваниях

При возникновении острых инфекционных заболеваний, выраженной гипертермии, интоксикации, различных диспепсических явлениях и отказе от приема аминокислотной смеси возможно кратковременное (на несколько дней) прекращение диетотерапии с заменой лечебных продуктов на натуральные с невысоким содержанием белка. После стихания острого периода болезни в рацион ребенка вновь вводится специализированный продукт, но за более короткий период, чем в начале лечения. Если ребенок не отказывается от пищи во время болезни, приостанавливать диетотерапию не следует.

Лечение сопутствующих соматических заболеваний у детей с ФКУ проводится по общепринятой схеме и не требует прекращения диетотерапии.

Медикаментозная терапия ГФА и ФКУ

Синтетический аналог ВН_4 – сапроптерина дигидрохлорид является патогенетическим методом лечения для ВН_4 -дефицитных форм ГФА и применяется для лечения чувствительных к ВН_4 терапии больных с ФАГ зависимыми ГФА, включая ФКУ.

В настоящее время данный лекарственный препарат зарегистрирован в России под торговым наименованием Куван, регистрационное удостоверение от 15.07.2014 №ЛП-002533.

Международное непатентованное название (МНН): сапроптерин. Код АТХ: А16АХ07

Лекарственная форма: диспергируемые таблетки 100 мг (эквивалентно 76,8 мг сапроптерина).

1 таблетка содержит: *действующее вещество* - сапроптерина дигилрохлорид -100 мг (эквивалентно 76,8 мг сапроптерина); *вспомогательные вещества*: аскорбиновая кислота – 5,00мг, кросповидон -13,5мг, кальция гидрофосфат -6,54 мг, маннитол -171,18 мг, рибофлавин -0,03 мг, натрия стеарилфумарат – 3,75мг.

Показания к применению:

- Гиперфенилаланинемия у взрослых и детей с фенилкетонурией или нарушением обмена тетрагидробиоптерина (в комбинации с диетой).

Противопоказания:

- Повышенная чувствительность к сапроптерину или любому другому компоненту препарата;
- Период грудного вскармливания.

С осторожностью применяется при следующих состояниях:

- Судороги в анамнезе, признаки эпилептиформной активности при ЭЭГ.
- Пожилой возраст (старше 65 лет).
- Почечная или печеночная недостаточность.
- Беременность и детский возраст до 4-х лет.
- Одновременный прием с леводопой, ингибиторами дигидрофолатредуктазы (в т.ч.4-метотрексат, триметоприм), вазодилататорами, (в т.ч. при местном применении нитроглицерин, изосорбида динитрат, натрия нитропруссид, молсидомин, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, миноксидил).

Фармакокинетика и метаболизм

Сапроптерина дигидрохлорид метаболизируется, главным образом в печени до дигидробиоптерина и биоптерина. После приема внутрь растворенной в воде таблетки Куван, активный компонент препарата – сапроптерин абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, при этом максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) натошак достигается через 3-4 ч после приема препарата. Скорость и степень абсорбции сапроптерина зависит от характера принимаемой с ним пищи. Высококалорийная пища с высоким содержанием жиров усиливает абсорбцию сапроптерина, по сравнению с приемом препарата натошак, что через 4-5 ч после приема приводит к повышению его C_{max}, в среднем, на 40-85%.

Данные клинических исследований

Программа клинических исследований III-ей фазы препарата Куван включала в себя 2 рандомизированных плацебо-контролируемых исследования у пациентов с ФКУ. В данных исследованиях была показана эффективность препарата Куван в отношении снижения концентрации фенилаланина в крови и увеличения толерантности к фенилаланину, поступающему с пищей.

Считается, что ВН₄ может выступать в качестве фармацевтического шаперона, приводя к улучшению складывания (тетрамеризации) и увеличению стабильности мутантного белка-энзима. Генотип может служить предиктором ответа на сапроптерин. Однако, на сегодняшний день недостаточно данных для окончательного заключения о связи выявленной мутации и характером ответа на сапроптерин. У пациентов с одинаковыми мутациями чувствительность к терапии сапроптерином может различаться.

Каждому пациенту с недостаточностью ФАГ должно быть предложено тестирование сапроптерином для оценки чувствительности к данному препарату. Тестирование целесообразно проводить до начала диетотерапии, сразу после выявления ГФА или ФКУ.

Перед процедурой родители (или законные представители) пациента должны подписать информированное согласие на проведение тестирования.

Процедура тестирования проводится в амбулаторных условиях, а при невозможности амбулаторного тестирования – в условиях стационара.

Тестирование потенциальной чувствительности к лечению и лечение сапроптерином проводит и контролирует врач-генетик, который осуществляет лечение и наблюдение пациентов с ФКУ.

Тестирование на определение потенциальной чувствительности к препарату Куван начинают при стабильном уровне ФА в сыворотке крови не ниже 450 мкмоль/л (7,5 мг/дл), и при отсутствии у пациента острых воспалительных и других заболеваний (или обострения хронических заболеваний). При тестировании младенцев рекомендуется, чтобы уровень ФА крови установился на значениях 480-600 мкмоль/л (8-10 мг/дл).

Для подтверждения необходимого уровня ФА у пациента перед тестированием в течение как минимум двух суток рекомендуется осуществление мониторинга уровня ФА в крови ежедневно, а для учета физиологических суточных колебаний ФА - каждые 8 часов (3 раза в сутки).

В 1-е сутки тестирования чувствительности, после забора анализа крови натощак или через два и более часов после кормления (для грудных детей) (ориентировочно в 8-00 утра) для определения исходного уровня ФА, пациент принимает рассчитанную дозу Кувана во время завтрака вместе с едой (ориентировочно в 8-30 утра). Затем ежедневно в течение 7 дней утром (в одно и то же время) вместе с завтраком пациент получает рассчитанную дозу Кувана и придерживается рассчитанной диеты без изменений. На 8-е сутки тестирования утром натощак берут кровь на ФА и анализируют полученные результаты. В случае отсутствия ответа на лечение на 8 сутки тестирование может быть пролонгировано до 28 дней при еженедельном контроле концентрации фенилаланина в крови.

Способ применения и дозы

Таблетки следует принимать один раз в день в одно и то же время, предпочтительно с утра, во время еды для увеличения абсорбции. Рекомендованное количество таблеток растворяют в воде, помешивая раствор. Время растворения может составлять несколько минут. Для ускорения растворения таблетки можно измельчить. В полученном растворе могут быть видны небольшие частицы, их присутствие не оказывает влияния на эффективность препарата. После приготовления раствор следует выпить в течение 15-20 минут.

Приготовление раствора препарата для детей грудного и раннего возраста

Для доз менее 100 мг одну таблетку растворяют в 100 мл воды. соответственно, в 1 мл раствора будет содержаться 1 мг сапроптерина. Для приема рекомендованной дозы (в мг) нужно взять соответствующее количество мл полученного раствора. Для приготовления раствора точно в соответствии с необходимым объемом следует использовать подходящую емкость с градуировкой в мл.

Применение у детей

Назначенное врачом количество таблеток растворяют не более чем в 120 мл воды и размешивают до полного растворения.

Применение у подростков и взрослых

Назначенное врачом количество таблеток растворяют в 120-240 мл воды и размешивают до полного растворения.

Расчет дозы препарата производится на основе массы тела пациента исходя из 10-20мг/кг. Тестирование на чувствительность к Кувану целесообразнее сразу начинать с дозы 20мг/кг, так как проведение тестирования в дозах <20 мг / кг может привести к неправильной оценке ответа пациента. Суточная доза должна округляться к ближайшему числу, кратному 100, соглас-

но математическим законам. Например, дозы от 401 до 450 мг следует округлять до 400 мг, что соответствует 4 таблеткам, а дозы от 451 до 499 мг следует округлять до 500 мг, т.е. до 5 таблеток.

Важным условием в период тестирования является соблюдение стабильного рациона питания.

Ответ на лечение препаратом Куван оценивается по степени снижения концентрации фенилаланина в крови больного. Пациент считается чувствительным, если разница уровня ФА, полученного по окончании периода оценки ответа на лечение, и исходного уровня ФА перед началом приема препарата составляет 30% и более.

Если в ходе тестирования уровень ФА снижается на 85% и более, необходимо проводить дифференциальную диагностику с NH_4 -дефицитными формами ГФА.

Ответ на лечение сапроптерином можно рассчитать по формуле:

$$\frac{(\Phi\text{A}_1 - \Phi\text{A}_2) \times 100}{\Phi\text{A}_1}$$

где ΦA_1 – исходный уровень фенилаланина (до начала приема препарата),

ΦA_2 - уровень фенилаланина по окончании периода оценки ответа на лечение.

Пример проведения тестирования на чувствительность к Кувану

Ребенку 5 лет с ФАГ-зависимой ФКУ, масса тела 18 кг.

1. Дни 1-й и 2-й: забор крови из пальца в 8.00. Средний результат ФА стабильный – 7,5-9мг/дл. В течение последующих дней тестирования диета ребенка сохраняется без изменений.
2. Расчет дозы препарата: $18 \text{ кг} \times 20 \text{ мг/кг} = 360 \text{ мг}$, округляется до 400 мг, что эквивалентно 4 таблеткам сапроптерина.

3. День 3-й: забор крови в 8.00 (ΦA_1), прием препарата во время завтрака в 8.30.
4. День 10-й: забор крови в 8.00 (ΦA_2), расчет ответа на лечение препаратом:

$$\Phi A_1 = 9 \text{ мг/дл}, \Phi A_2 = 6 \text{ мг/дл}$$

$$(9 - 6) \times 100 : 9 = 33,3\%$$

Заключение: снижение уровня ФА в течение 7 дней тестирования потенциальной чувствительности к препарату Куван составило 33,3% - пациента можно считать потенциально чувствительным к лечению сапроптерином.

Долговременная (истинная) чувствительность к препарату оценивается в процессе лечения при систематическом мониторинге уровня ФА в крови и оценке изменения толерантности к пищевому ФА.

Коррекция дозы

Лечение препаратом Куван необходимо начинать как можно раньше для предупреждения развития у детей необратимых неврологических нарушений, а у взрослых - когнитивной недостаточности и психических нарушений вследствие длительного повышения концентрации фенилаланина в крови.

При приеме препарата Куван концентрация фенилаланина в крови может снизиться ниже целевого терапевтического уровня. Для поддержания концентрации фенилаланина в крови в пределах рекомендованного терапевтического диапазона может понадобиться коррекция дозы сапроптерина или изменение поступления фенилаланина с пищей. Через 1-2 недели после каждой коррекции дозы препарата, особенно у детей, рекомендуется определять концентрацию фенилаланина и тирозина в крови, а также регулярно контролировать эти показатели в дальнейшем под наблюдением лечащего врача. При невозможности достижения целевой концентрации фенила-

ланина в крови на фоне лечения препаратом Куван, следует проверить точность соблюдения пациентом терапевтического режима и диеты перед принятием решения о коррекции дозы препарата. Прекращать прием препарата Куван можно только под наблюдением лечащего врача. Поскольку концентрация фенилаланина в крови после прекращения приема препарата Куван может возрасти, необходим более частый ее контроль в период изменения схемы лечения, а также коррекция диетических рекомендаций. В настоящее время рекомендуется поддерживать уровень ФА крови в диапазоне 120-360 мкмоль/л у пациентов всех возрастов.

Длительная медикаментозная терапия у больных ФКУ, отвечающих на лечение сапроптерином снижением уровня ФА в крови, проводится в комбинации с диетой при использовании аминокислотных смесей, количество которых определяет врач.

**Применение Кувана
у больных с ВН₄-дефицитной ГФА.
Медикаментозная терапия
при ВН₄-дефицитных состояниях с ГФА и без ГФА**

Начальная доза препарата Куван у взрослых и детей с недостаточностью ВН₄ составляет от 2 до 5 мг/кг массы тела при приеме 1 раз в день. Доза может быть увеличена до 20 мг/кг массы тела в день. Для достижения оптимального терапевтического эффекта суточная доза препарата может быть разделена на 2 или 3 приема в течение дня.

В комплекс лечения больных также входят препараты L-допы (10-15 мг/кг/сут) в сочетании с карбидопой (1-1,5 мг/кг/сут), 5-окситриптофан (10 мг/кг/сут), 5-формилтетрагидрофолат в средней дозе 25 мг/сут, в некоторых случаях диета с ограничением ФА и фолиевая кислота.

**Схема терапии при различных
ВН₄ дефицитных состояниях (с ГФА и без ГФА)***

Ферменты	Средства терапии					
	ВН ₄	L-допа	Карбидопа	5-гидрокситриптофан**	Диета с низким ФА	Фолиевая кислота
GTPCH	+	+	+	+	-	-
DRD/аутосомно-доминантный тип GTPCH	-	+	+	-	-	-
PTPS умеренная форма	+	-	-	-	-	-
PTPS тяжелая форма	+	+	+	+	-	-
DHPR	-	+	+	+	+	+
SR	-	+	+	+	-	-
PCBD	+	+	+	+	-	-

*-таблица составлена по данным N.Blau 2014.

** - препарат не зарегистрирован в Российской Федерации

Прогноз пациентов с нарушениями обмена тетрагидробиоптерина в значительной степени зависит от своевременной диагностики и возраста начала лечения. При раннем старте терапии (на первом году жизни ребенка) при многих формах удается добиться полной компенсации, однако терапия у данных больных назначается пожизненно и корректируется в соответствии с индивидуальной потребностью.

Контроль за адекватностью терапии

Лечение больных ФКУ необходимо проводить под строгим контролем содержания ФА в сыворотке крови. Этот показатель является главным критерием эффективности диетотерапии. У

больных ФКУ он должен находиться в средних пределах 180-240 мкмоль/л (3-4 мг/дл). Если уровень ФА составляет 120 мкмоль/л (2 мг/дл) и ниже или превышает 360 мкмоль/л (6 мг/дл), необходима коррекция белка в рационе ребенка.

В России рекомендуется следующая схема контроля за содержанием ФА в крови у детей и взрослых, больных ФКУ:

- в возрасте до 3-х месяцев - 1 раз в неделю (до получения стабильных результатов) и далее 1 раз в 10 дней,
- с 1 года до 6 лет – 1-2 раз в месяц,
- с 7 до 12 лет - не менее 1 раза в месяц,
- после 12 лет - 1 раз в 2 месяца,
- для беременных с ФКУ - 1 раз в 7 дней.

Терапевтический диапазон уровня ФА в сыворотке крови может быть расширен в зависимости от возраста и ослабления диетических ограничений. Уровень ФА, допустимый для больных с ФКУ различного возраста, представлен в таблице 9. Однако, с появлением новых терапевтических возможностей медикаментозного лечения рекомендуется придерживаться уровня ФА в крови 120-360 мкмоль/л (2-6мг/дл) для всех возрастов.

Таблица 9.

Рекомендуемый уровень ФА в сыворотке крови у больных ФКУ, находящихся на лечении

Возраст и периоды жизни пациентов	Уровень ФА	
	мкмоль/л	мг/дл
0-6 лет	120-360	2-6
7-9 лет	120-360	2-6
10-12 лет	120-360	2-6
13-15 лет	120-600	2-10
16-18 лет	120-900	2-15
18 лет и старше	120-900	2-15
Предконцептуальный период и период беременности	120-240	2-4

Для женщин репродуктивного возраста с ФКУ в прекоцепционный период и во время беременности рекомендуемый уровень составляет 120-240 мкмоль/л (2-4мг/дл).

На фоне лечения необходимо проводить контроль за нутритивным статусом больного, физическим и интеллектуальным развитием, осуществлять наблюдение за состоянием здоровья детей с привлечением врачей специалистов, использованием функциональных методов исследования (УЗИ, ЭЭГ, МРТ), а также контроль клиничко-лабораторных показателей (общие анализы крови и мочи, общий белок и его фракции, по показаниям липидный профиль, глюкоза, ферритин, креатинин, сывороточное железо и др.), 1 раз в году рекомендуется исследовать аминокислотный спектр крови. Общий анализ крови рекомендуется делать не реже 1 раза в 6 месяцев, биохимический – 1 раз в год. Для оценки интеллекта и других видов психической деятельности больных ФКУ используют соответствующие программы и тесты. Показана консультация медицинского психолога. Контроль фосфорно-кальциевого обмена (кальций, фосфор, остеокальцин, паратгормон и др.) должен проводиться с 1 года жизни. Пациентам старше 13 лет рекомендуется проведение денситометрии 1 раз в год.

ПРОГНОЗ

Прогноз состояния и уровня психического развития больных зависит от многих факторов: формы заболевания и связанной с ней тяжести энзимного дефекта, сроков начала и адекватности специализированного лечения. Большое значение имеет приверженность лечению всех членов семьи больного, а в дальнейшем – и самого пациента.

Для классической ФКУ, выявленной в первые недели жизни ребёнка, при соблюдении рекомендаций врачей по лечению, прогноз по заболеванию благоприятный. Дети посещают массовые детские и образовательные учреждения, занимаются в дополнительных кружках, в дальнейшем поступают в высшие учебные заведения.

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Вероятность рождения ребенка с ФКУ у женщины или мужчины, страдающих данным заболеванием, реализуется в случае, если отец ребенка также страдает ФКУ (риск 100%) или является гетерозиготным носителем мутантного гена (риск 50%). В связи с тем, что на клиническом уровне носительство мутантного гена выявить невозможно, всем здоровым мужчинам и женщинам, вступающим в брак с больным ФКУ, желательно провести молекулярно-генетический анализ на наличие мутаций в гене *PAH*.

Молекулярно-генетические методы позволяют выявить гетерозиготное носительство генного дефекта, что облегчает медико-генетическое консультирование и проведение пренатальной диагностики.

Профилактику ГФА можно разделить на три уровня.

1. Проспективное медико-генетическое консультирование пар, планирующих беременность с рекомендацией обследования на гетерозиготное носительство частых мутаций в гене *PAH*. При выявлении ГФА в семье – обследование родственников для уточнения гетерозиготного носительства мутации.
2. В семье, где имеется ребенок с ГФА, при следующей беременности проведение пренатальной диагностики для уточнения наличия патологии у плода.
3. Проведение неонатального скрининга с охватом 100% новорожденных, позволяющего рано выявить заболевание, своевременно начать лечение и избежать тяжелых проявлений патологии.

МАТЕРИНСКАЯ ФКУ

Начало лечения ФКУ в прекоцепционный период путем стабилизации уровня ФА до рекомендованных цифр 2-4 мг/дл предотвращает развитие внутриутробного поражения плода вследствие гиперфенилаланиемии матери.

Патогенетический подход к лечению ФКУ не устраняет основного генетического, а, следовательно, и биохимического дефекта, что имеет большое значение для женщин, больных ФКУ, желающих иметь детей. Большинство женщин детородного возраста с ФКУ находятся на расширенной диете, что приводит к повышению уровня ФА в крови. Высокая концентрация этой аминокислоты в крови и околоплодных водах беременной, страдающей ФКУ, обладает серьезным тератогенным воздействием на плод. Данный феномен получил наименование *материнской ФКУ*. Появление признаков патологии у потомства не зависит от наличия или отсутствия умственной отсталости у женщины и не обусловлено развитием у детей ФКУ.

Клинические признаки патологии включают повышенную частоту спонтанных абортс у больных женщин, снижение массы и роста детей при рождении, умственную отсталость, микроцефалию, врожденные пороки сердца, орофациальные расщелины, экстрофию мочевого пузыря и других пороков развития. Описаны также лицевые дизморфии: гипертелоризм, широкое переносье, вывернутые ноздри.

Тяжесть поражения плода коррелирует с уровнем ФА в плазме матери. Smith I. et al. (1990г.) установлена прямая зависимость между окружностью головы у новорожденного, а также его массой и концентрацией ФА в плазме у матери в период зачатия. По данным Levy H.L. (1996), у женщин с классической ФКУ, чей уровень ФА во время беременности превысит 20 мг/дл, риск рождения ребенка с микроцефалией и последующей умственной отсталостью составляет от 75 до 90%, с врожденным пороком сердца около 15%, с низкой массой тела при рождении – 40%. Согласно

другим литературным данным, риск развития микроцефалии у плода при уровне ФА более 15 мг/дл на 8 неделе беременности составляет около 85%, риск возникновения у плода пороков сердца повышается, если в крови беременной на 8-й неделе уровень ФА составлял более 10 мг/дл.

ПРОФИЛАКТИКА МАТЕРИНСКОЙ ФКУ

Частота отдельных проявлений патологии плода резко снижается при уменьшении концентрации ФА в крови беременной женщины, что достигается за счет строгих диетических ограничений, а именно ограничения поступления ФА с пищей. Принцип организации диеты для беременных ФКУ не отличается от таковой у детей, больных ФКУ.

Адекватная, своевременно начатая диетотерапия при хорошей комплаентности пациенток способна предотвратить развитие клинических симптомов материнской ФКУ. Чувствительность эмбриона к тератогенным воздействиям особенно высока в первые дни и недели его развития, поэтому рекомендуется начинать диету еще до наступления беременности.

Применение Кувана при беременности и в период грудного вскармливания:

Вопрос о назначении препарата Куван беременной женщине должен рассматриваться в том случае, если строгое соблюдение диеты не обеспечивает адекватного снижения концентрации фенилаланина в крови. Препарат следует назначать беременным женщинам с осторожностью. Целесообразно проводить тестирование на чувствительность к Кувану до наступления беременности с целью выявления потенциально чувствительных пациенток, при этом используется стандартная процедура тестирования. Это позволит женщинам с ФКУ начать прием сапроптерина при наступлении беременности и повысить толерантность к пищевому фенилаланину.

Подтвержденные данные клинических исследований о поступлении сапроптерина или его метаболитов в грудное молоко женщин отсутствуют. Поэтому препарат Куван не рекомендуется применять женщинам с ФКУ и ГФА, кормящим своих детей грудью.

Подготовительный этап - период принятия решения о деторождении

На подготовительном этапе желательно провести обследование будущего отца для исключения возможного носительства мутаций гена *PAH*, оценить физическое развитие и здоровье будущей матери, проконсультировать ее у гинеколога.

Проводится беседа с женщиной с диагнозом ФКУ, желающей стать матерью, о возможности тератогенного влияния ФА на плод при несоблюдении оптимального уровня ФА до зачатия и во время всей беременности. Уровень ФА сыворотки крови будущей матери не должен превышать 120-240 мкмоль/л (2-4 мг/дл), особенно в первый и второй триместры беременности, когда в организме плода еще не вырабатываются собственные ферменты. Это связано с тем, что содержание ФА в околоплодных водах в 1,5-2 раза выше, чем в сыворотке крови.

Особенно важно, чтобы наступление беременности происходило при уровне ФА в крови, не превышающем 240 мкмоль/л (4 мг/дл). Исследование, проведенное Lee P.J. et al. в Великобритании показало, что у женщин, начавших соблюдать диету уже после наступления беременности дети рождались с меньшей массой и окружностью головы, среди них чаще отмечались пороки сердца и ниже был индекс интеллектуального развития (IQ) (табл.10).

Таблица 10.

Влияние сроков начала диетической терапии у женщин с ФКУ на физическое состояние и психическое развитие родившихся у них детей (Lee P.J. et al. 2005).

Состояние здоровья родившихся детей	Матери начали диету до наступления зачатия	Матери начали диету после наступления беременности
Масса тела (г)	3160 (\pm 612)	2818 (\pm 711)
Окружность головы (см)	33,6 (\pm 1,9)	32,7(\pm 2)
Наличие пороков сердца	2,4%	17%
IQ в 8-ми летнем возрасте	108,9 (\pm 15)	86,5 (\pm 13)

Особенно важно помнить о необходимости зачатия ребенка на фоне низкого уровня ФА в крови женщинам с ГФА до 8 мг/дл, у которых отсутствовала необходимость соблюдать диету в детстве.

Исследование канадского ученого W.B.Hanley, обобщившего мировой опыт и собственные наблюдения, показали, что женщины с мягкими формами ФКУ и ГФА с нормальным интеллектом могут родить детей с серьезными пороками развития. Выходом из создавшейся ситуации автор считает проведение скрининга на ФКУ у женщин фертильного возраста.

Поскольку в России подобный скрининг не проводится, родителям девочек с ГФА, наблюдающихся в медико-генетических консультациях, следует периодически напоминать о необходимости получения консультации по достижению пациенткой фертильного возраста о планировании беременности и необходимости индивидуального подбора гипофенилаланиновой диеты до зачатия и во время беременности.

С учетом особенностей психо-эмоционального и физиологического состояния беременных, возобновление и поддержание строгой диеты может вызвать серьезные проблемы, с целью предупреждения которых девочкам с ФКУ рекомендуется поддерживать содержание ФА в крови на уровне до 4 мг/дл независимо от возраста.

Первый этап - переход на диетотерапию и достижение уровня ФА 3-4 мг/дл

Женщинам, не соблюдавшим строгую диету, до наступления беременности необходимо вернуться на гипофенилаланиновую диету. По возможности, период от момента достижения допустимого уровня ФА в крови до момента зачатия должен быть минимальным. Удлинение этого периода может привести к нежелательным последствиям: снижению массы тела женщины, ухудшению нутритивного статуса, обострению хронических заболеваний.

При организации диетотерапии женщинам с ФКУ необходимо учитывать:

- 1) ранее приобретенный опыт соблюдения диеты,
- 2) индивидуальную толерантность женщины к ФА,
- 3) уровень ФА в крови на момент планирования беременности.

Целесообразно для каждой женщины подобрать наиболее оптимальную по вкусовым качествам лечебную аминокислотную смесь. Предпочтительнее использовать смеси с высоким содержанием белкового эквивалента (от 69 до 77 г на 100г сухого продукта), которые предназначены для диетотерапии подростков и взрослых с ФКУ. Несмотря на то, что большинство лечебных смесей содержат адекватное количество витаминов и минеральных веществ, необходимо контролировать уровень белка, гемоглобина, минеральных веществ (железа, меди, кальция, фосфора, селена, цинка), витамина В12, фолиевой кислоты в крови женщины. При выявлении дефицита перечисленных веществ необходимо добавлять их в виде витаминно-минеральных комплексов. Для повышения калорийности рациона рекомендуется активное применение низкобелковых продуктов.

Уровень ФА в крови в период подготовки к беременности должен контролироваться не реже 1 раза в неделю. После достижения уровня ФА 3-4 мг/дл можно прекратить контрацепцию.

Второй этап - диетотерапия во время беременности

Основной задачей данного периода является поддержание уровня ФА в крови беременной в допустимых, в зависимости от триместра, пределах путем диетотерапии. Согласно наблюдениям Maillot F. et al., уровень ФА в крови в течение 1-го триместра беременности контролируется у женщин 2-3 раза в неделю, во 2-м триместре - еженедельно, в 3-м - в среднем 1 раз в 2 недели; анализы крови общий и биохимический с определением уровня электролитов и витаминов проводятся 1 раз в 1,5-2 месяца, контроль тирозина в сыворотке крови – 1 раз в триместр, мониторинг прибавки массы тела - еженедельно в I-м и II-м триместрах беременности, 1 раз в две недели – в III-м триместре. Уровень фенилаланина в I и II триместрах следует поддерживать в пределах 2-4 мг/дл, в III триместре беременности – до 6 мг/дл.

По наблюдениям Московского центра неонатального скрининга, у женщин с ФКУ во время беременности имеется общая тенденция - практически все женщины во время первого триместра теряли в массе в среднем 4,5 кг. Приблизительно с 15-17 недель беременности начиналась прибавка в массе различной степени (в среднем 10 кг). Расчет белка осуществлялся исходя из рекомендуемых норм потребностей для взрослых женщин с учетом дополнительного количества белков, жиров, углеводов и энергии в периоде беременности.

В таблице 11 приведены потребности в основных пищевых веществах у женщин с ФКУ, наблюдавшихся во время беременности в Московском центре неонатального скрининга.

Женщинам, забеременевшим без соответствующего контроля ФА, потребуется значительная поддержка для своевременного достижения рекомендуемого уровня ФА, который должен быть снижен не позднее 8-ми недель беременности. Может потребоваться интенсивное лечение, в том числе госпитализация, для введения диетического контроля.

Таблица 11.

Потребность в основных пищевых веществах у женщин с ФКУ во время беременности (данные Московского центра неонатального скрининга, не опубликованы)

Период беременности	Потребность в основных пищевых веществах	Белки, г	Белки естественных продуктов, г	Жиры, г	Углеводы, г	Калории, ккал
1 триместр	на кг массы	1-1,6	0,11- 0,13	1,5	6,5-7	40-50
	среднесуточная потребность	70-80	6,6-9,2	90-100	400	2400-3500
2 триместр	на кг массы	1,2-1,7	0,15-0,2	1,6	7-7,5	45-55
	среднесуточная потребность	80	9- 14	96-110	420-520	2700-3800
3 триместр	на кг массы	1,2-1,9	0,25-0,33	1,6	7-7,5	45-55
	среднесуточная потребность	85 г	15- 20	96-110	420-520г	2700-3800

После родов потребность матери в ФА снижается по сравнению с увеличенными анаболическими требованиями в третьем триместре, поэтому для профилактики негативных послеродовых состояний следует продолжать тщательный метаболический и пищевой мониторинг. Использование лечебных продуктов может обеспечить энергетические и белковые потребности, необходимые для поддержки грудного вскармливания. Противопоказаний к грудному вскармливанию у женщин с ФКУ нет, так как младенцы, не имеющие недостаточности ФАГ, способны самостоятельно метаболизировать фенилаланин, содержащийся в грудном молоке матери.

Дети женщин с ФКУ сразу после рождения должны пройти полное неврологическое обследование и исследование Эхо-КГ, в возрасте 1, 4, 8 и 14 лет - обследование невролога и психолога, включающее определение интеллектуального уровня.

Психологические аспекты ФКУ и ГФА

Переход к взрослой жизни — период высокого риска для больных с ФКУ и ГФА. Как и все подростки, они сталкиваются с проблемами периода полового созревания, которые проявляются в стремлении к независимости, мятежном поведении, подверженности влиянию со стороны сверстников. Трудности усугубляются необходимостью соблюдения диетотерапии, возникает риск потери метаболического контроля и высокий риск полной утраты медицинского наблюдения. В связи с этим необходима организация психолого-педагогической поддержки семьям больных, которая должна начинаться с момента появления в семье больного ребенка. Во время переходного периода подросткам особенно необходима психологическая помощь по вопросам коммуникации в семье и обществе, профессиональной ориентации, для женщин с ФКУ акцент следует делать на вопросах, связанных с беременностью. Консультация психолога для больных ФКУ подросткового возраста является обязательной и должна проходить ежегодно. Без эффективной поддержки больных с ФКУ и ГФА в переходном периоде многие преимущества, достигнутые в ходе раннего лечения, могут быть утрачены.

Правила забора крови у новорожденного для скрининга на наследственные болезни обмена

Забор крови у новорожденного проводится на 4-5-й день жизни (у недоношенных детей на 7-й день жизни), но не ранее чем через 2 дня после начала энтерального питания. Забор крови ранее 4-х дней жизни нежелателен из-за большого числа ложноположительных и ложноотрицательных результатов тестирования.

Образец крови берут из пятки новорожденного ребенка через 3 часа после кормления. Предварительно необходимо согреть стопу ребёнка, обернув её в полотенце, смоченное теплой водой (не выше 42 градусов) на 1-2 минуты, затем протереть область пункции стерильной салфеткой, смоченной 70% спиртом. Во избежание гемолиза крови обработанное место следует промокнуть сухой стерильной салфеткой.

Место прокола расположено медиально от линии, проведенной от большого пальца до пятки, или латерально от линии, проведенной от мизинца до пятки (заштрихованная область на рис. 2). Глубина пунктирования не должна превышать 2-5 мм, т.к. при более глубоком проколе возникает опасность остеомиелита.

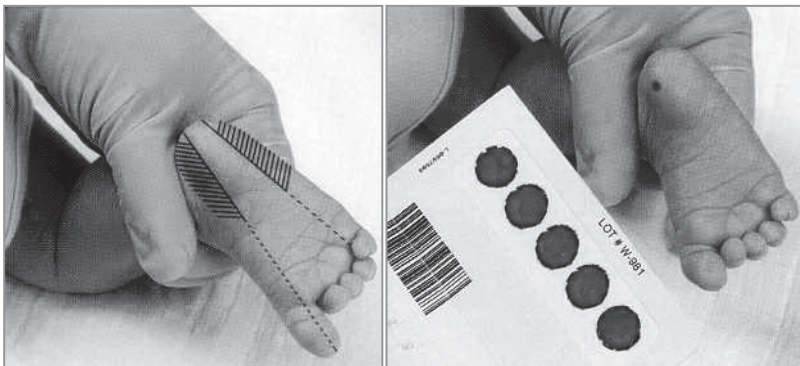


Рис. 2. Забор образца крови из пятки новорожденного

Прокол осуществляется одноразовым скарификатором, первая капля крови снимается стерильным сухим тампоном. Вторая капля крови наносится на тест-бланк, пропитываемый кровью полностью и насквозь в указанных местах (кружки). Чрезмерное сдавливание места прокола может вызвать гемолиз или при смешивание к образцу тканевой жидкости.

Кровь наносится только на лицевую сторону бланка. На каждую область кровь наносится только один раз. Запрещено наслаивать на уже нанесенную кровь второй слой, это искажает результаты исследования. Если крови мало, лучше правильно заполнить меньше областей, чем все, но неправильно.

В связи с тем, что скрининг проводится на несколько болезней обмена, пятен должно быть не менее пяти. Вид пятен должен быть одинаковым с обеих сторон тест-бланка.

Бланк с кровью высушивается в горизонтальном положении на чистой обезжиренной поверхности в течение 3 часов при комнатной температуре (15-22 градуса Цельсия). Не допускается соприкосновение бланков между собой во время сушки. Нельзя использовать любые виды нагрева бланка для ускорения сушки (солнечный свет, фен, батарея и т.п.).

В обменной карте новорожденного делается отметка о проведенном заборе крови. В случае отсутствия в документации новорожденного ребенка отметки о заборе образца крови, при его поступлении под наблюдение в детскую поликлинику по месту жительства или переводе по медицинским показаниям в больничное учреждение забор образца крови осуществляется в указанных медицинских учреждениях в соответствии с рекомендациями. Высушенный тест-бланк с образцом крови отправляется с соблюдением температурного режима в лабораторию неонатального скрининга.

Неправильная подготовка пациента к взятию крови, нарушение техники взятия пробы, правил хранения и транспортировки биологического материала, может привести к ошибочным

результатам лабораторных исследований. Ложноположительные результаты скрининга приводят к увеличению количества необходимых повторных исследований и расхода реактивов, к неоправданному психологическому стрессу у родителей. Ложноотрицательные результаты могут привести к пропуску скринируемого заболевания. В процессе наблюдения за ребенком педиатр может выявить клинические симптомы, характерные для наследственных болезней обмена, даже при отрицательных результатах скрининга. В этом случае следует провести углубленное обследование ребенка.

**Химический состав специализированных продуктов
лечебного питания для больных ФКУ (в 100 г сухого продук-
та, для жидких продуктов указано отдельно)**

Наименование продукта	Белок (эквивалент), г	Жир, г	Угле- воды, г	Энергетическая ценность, ккал
Продукты для детей первого года жизни				
Афенилак 13 ¹	13	25	52	485
Афенилак 15 ¹	15	23	51,7	474
Нутриген 14 – phe PREMIUM ¹	14	23 в т.ч. ДЦПНЖК	52	460
Анамикс XP LCP MD мил ФКУ-0	13	23 в т.ч. ДЦПНЖК	59	495
COMIDA-ПКУ А формула + LCP	11,8	27,4 в т.ч. ДЦПНЖК	52,6	506
Продукты для больных ФКУ старше 1 года				
Афенилак 20 ¹	20	18	50,4	444
Афенилак 40 ¹	40	13,5	31	405
Нутриген 30 ¹	30	0	54	336
Нутриген 70 ^{1,2}	70	0	6,9	308
Нутриген 75 ^{1,2}	75	0	1,3	305
Нутриген 20 – phe PREMIUM ¹	20	18	48	434
Нутриген 40 – phe PREMIUM ¹	40	13,5	28	393
Нутриген 70 – phe PREMIUM ^{1,2}	70	0	0-12	280
П-АМ 1	75	0	0	300
П-АМ 2	75	0	0	300
П-АМ 3 ²	75	0	0	300
XP Максамейд	39	менее 0,5	34	297
XP Максимум	25	менее 0,5	51	309

Наименование продукта	Белок (эквивалент), г	Жир, г	Углеводы, г	Энергетическая ценность, ккал
Изифен (100 мл)	6,7	2,0	5,1	65
Лофлекс (62,5мл)	10	-	4,4	58
П-АМ материнский ²	77,5	0	0	310
МД мил ФКУ-1	20	0	73	372
МД мил ФКУ-2	40	6,1	46,9	402
МД мил ФКУ-3 ²	69,1	0	23	368
МД мил ФКУ Премиум ²	69,1	1,9	23	385
СОМІДА-РКУ В формула	31,1	15	40,6	422
СОМІДА-РКУ В формула Клубника	31,1	14,2	40,5	419
СОМІДА-РКУ В формула Карамель	31,1	14,8	40,6	422
СОМІДА-РКУ В формула Шоколад	31,1	14,2	38,7	415
СОМІДА-РКУ В формула Апельсин-Лимон	31,1	13,1	41,1	412
СОМІДА-РКУ В ²	73	0	0,5	296
СОМІДА-РКУ С формула	45	0	38,9	335
СОМІДА-РКУ С формула Апельсин-Лимон	45	0	36	331
СОМІДА-РКУ С ²	75	0	0,4	302
СОМІДА-РКУ С ² капсулы	75	0	0,4	302

1. специализированные продукты отечественного производства.
2. специализированные продукты, которые могут использоваться в диетотерапии женщин с ФКУ в период преконцепционной подготовки и во время беременности

Метод введения специализированных продуктов лечебного питания

Специализированные продукты на основе смеси аминокислот без ФА вводят в рацион постепенно, в течение 5-7 дней, начальные дозы составляют 1/5-1/10 часть от их необходимого суточного количества. Одновременно в рационе уменьшают долю грудного молока или адаптированной смеси. Специализированный продукт добавляют в каждый прием пищи к сцеженному женскому молоку или адаптированной молочной смеси, которые до введения прикорма служат для ребенка, больного ФКУ, единственным источником натурального (естественного) белка.

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

Возможны и другие подходы к назначению диеты грудному ребенку. Если уровень ФА в крови очень высок (≥ 1200 мкмоль/л), при переводе на лечебную диету рекомендуют кормить больного в течение 2-3 дней только специализированным продуктом на основе смеси аминокислот без ФА. Это позволяет более интенсивно снизить уровень ФА крови. После его нормализации в рацион постепенно возвращают сцеженное женское молоко или адаптированную молочную смесь в соответствии с допустимым количеством натурального белка и под контролем ФА крови. Длительное вскармливание только специализированной смесью без фенилаланина недопустимо, так как может привести к дисбалансу аминокислот в организме, снижению иммунного статуса, серьезному нарушению развития и т.д.

В некоторых случаях нецелесообразно отменять грудное вскармливание с последующим кормлением сцеженным молоком, это, как правило, приводит к снижению лактации вплоть до полного исчезновения молока у матери и существенно нарушает психоэмоциональный статус матери и ребенка). Вопрос о такти-

ке грудного вскармливания (кормления сцеженным молоком или путем прикладывания к груди после кормления аминокислотной смесью) обсуждается и решается вместе с врачом.

При переводе ребенка на лечебную диету производят ориентировочный расчёт количества специализированного продукта и продуктов с натуральным белком (женское молоко или детская смесь, в дальнейшем блюда прикорма), подсчет химического состава рациона, который должен соответствовать возрастным потребностям ребенка.

При назначении диеты и выборе лечебного продукта для больных ФКУ старше одного года важно учитывать возраст детей, их вкусы, индивидуальные особенности. В этом возрастном периоде рекомендуется осуществлять постепенный переход в течение 1-2-х недель со специализированной смеси для детей первого года жизни на лечебную смесь для детей старшего возраста. Объем предыдущей смеси уменьшают на 1/4-1/5 часть и добавляют эквивалентное по белку количество нового продукта, далее постепенно увеличивают количество лечебного продукта до необходимого объема. Специализированный продукт предпочтительно давать дробно 3-4 раза в день, запивать соками или водой. Количество его рассчитывают в зависимости от массы тела, исходя из допустимых количеств ФА.

В процессе длительного лечения новая аминокислотная смесь вводится в рацион пациента с ФКУ неоднократно. В эти переходные периоды могут отмечаться срывы в диетотерапии, отказы от приема нового лечебного продукта, появление других нежелательных реакций.

Во избежание подобных явлений переход от одного специализированного продукта без фенилаланина к другому должен проводиться постепенно и последовательно с учетом индивидуальных особенностей пациента. Возможны два варианта замены специализированных продуктов без фенилаланина:

- 1. замена смесей без ФА с одинаковым белковым эквивалентом (рис. 5);*
- 2. замена смесей без ФА с различным белковым эквивалентом (рис. 6).*

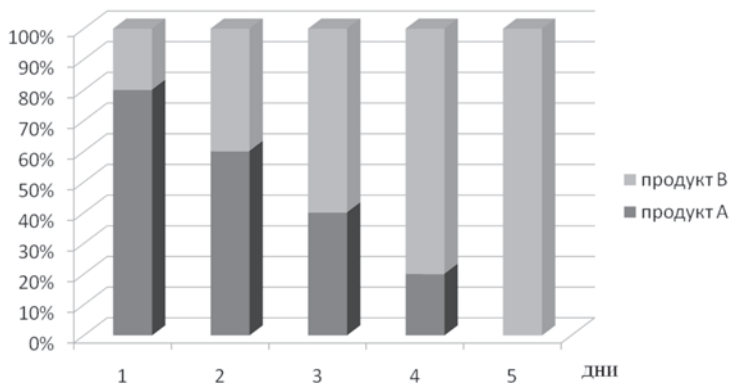


Рис. 5. Схема замены смесей с одинаковым белковым эквивалентом в течение 5 дней (в % выражается суточное количество сухого вещества АК смеси).

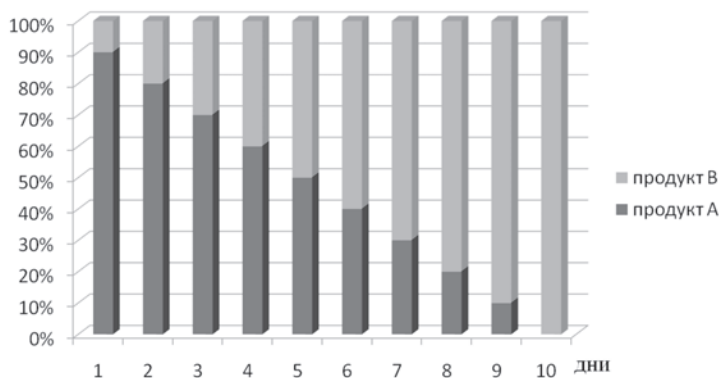


Рис.6. Схема замены смесей с различным белковым эквивалентом в течение 10 дней (в % выражается суточное количество белка АК смеси).

Замена смесей с одинаковым белковым эквивалентом может осуществляться путем простого количественного замещения одной смеси на другую в течение 5 дней. Если смеси имеют различный белковый эквивалент, то их замена происходит в соответствии с содержанием в них белка, такой переход может быть более длительным (до 10 дней).

«ПИЩЕВОЙ СВЕТОФОР»

КРАСНЫЙ СПИСОК (продукты не использовать!)	
Мясо и мясные изделия	Баранина, говядина, свинина, мясо птиц (куры, утки, индейка и т.п.), колбасы, паштеты, сардельки, сосиски, субпродукты (печень, почки, сердце и т.п.), мясные деликатесы (карбонат, буженина и т.п.).
Рыба и рыбные продукты	Рыба морская и речная свежая и замороженная, рыбные консервы, икра, крабовые и рыбные палочки, креветки, моллюски, пасты и паштеты, раки.
Творог и сыры	Творог, творожки, творожные массы и сырки, брынза, сыры твердые и мягкие, сыры и сырки плавленые, сырные пасты.
Хлеб и хлебобулочные изделия	Мука (пшеничная, ржаная, овсяная, гречневая), хлеб белый и черный, хлебные палочки, баранки, булочки, печенье пирожные, сушки, торты.
Крупа и хлопья	Крупа гречневая, пшено, толокно, крупа манная, ячневая, хлопья овсяные «Геркулес».
Соевые продукты	Мука соевая, продукты из сои (заменители мяса и т.п.), широко распространенные в вегетарианском питании, поп-корн.
Яйца	Все виды яиц.
Орехи	Все виды орехов.
Аспартам (код по европейской классификации E-951)	Низкокалорийные напитки и жевательные резинки, содержащие искусственный подсластитель аспартам.

ЖЕЛТЫЙ СПИСОК (применять с ограничениями) Основа перечня – количество продукта, обеспечивающее потребление 50 мг фенилаланина	
Молоко и молочные продукты	Молоко, кефир, йогурт (с содержанием белка не более 2,8 г/100 мл) – 30 мл Молоко сгущенное с сахаром – 15 мл Пахта – 30 мл Сыворотка творожная – 120 мл Сметана-35 мл Сливки 35% жирности – 45 мл Сливки 10% жирности – 30 мл
Крупа и крупяные изделия	Рис отварной – 45 г Кукурузная крупа вареная (мамалыга) – 35 г Кукурузные хлопья – 15 г
Овощи	Картофель вареный в мундире – 80 г Картофель-фри или жареный – 55 г Чипсы – 45 г Картофельное пюре быстрого приготовления – 10 г Капуста цветная вареная – 30 г Брокколи сырая, вареная – 30 г Брюссельская капуста, вареная – 35 г.
Овощные консервы	Икра баклажанная – 60 г Икра кабачковая – 50 г Шпинат-пюре – 50 г Горошек консервированный – 30 г

ЗЕЛЕНЬЙ СПИСОК (продукты, применяемые свободно, но это не отменяет необходимости учета потребления фенилаланина)	
Фрукты и ягоды	Свежие и консервированные (или приготовленные в сахаре) фрукты: абрикосы, айва, ананас, апельсины, арбуз, виноград, гранат, груши, грейпфрут, гуава, дыня, ежевика, изюм, инжир (свежий, но не сушеный), киви, клубника, крыжовник, лимон, малина, манго, мандарины, нектарины, оливки, персик (свежий, но не сушеный), слива, смородина свежая (черная, красная, белая), терн, черника, чернослив, шелковица, яблоки, фруктовые салаты, засахаренные ягоды и фрукты.
Овощи и зелень	Артишок, баклажаны, брюква, кабачки, кресс-салат, капуста бело- и краснокочанная, каперсы, корнишон, лук-порей и репчатый, морковь, огурцы, пастернак, патиссоны, перец (красный, зеленый, желтый и оранжевый), помидоры, петрушка и любая зелень, ревень, редис, репа, свекла, сельдерей, салат-латук, тыква, фенхель, маринованные лук, чеснок, овощи, зелень.
Крупа и зерновые	Мука рисовая и кукурузная, крахмал тапиоки, кукурузный и картофельный, тапиока, саго.
Жиры и масла	Сливочное масло (содержание жира 82%, но не маргарины и низкожирное «масло», содержащее пахту), топленое масло, растительные масла всех видов (жидкие и твердые), ляд (внутренний свиной жир), топленые жиры (говяжий, свиной, куриный), сало свиное (шпиг, но не бекон).
Сахар и сладости	Сахар, фруктоза, глюкоза, молочный сахар, мальтодекстрин, солодовый экстракт, варенье, джемы, конфитюры, сиропы, мед, мармелад, леденцы, прозрачная карамель, сахарная вата, фруктовое мороженое (замороженный сок), шербет фруктовый.
Напитки	Питьевая вода, в том числе бутилированная и газированная, минеральные воды, газированные напитки (но не с аспартамом), соки, нектары, чай, черный кофе.
Разное	Желирующие вещества (агар-агар, желатин, пектин, растительные смолы – камеди), пищевые ароматизаторы и красители (ваниль, ванилин, миндальная эссенция, перечная мята, шафран), горчица, душистые травы, перец, специи, уксус.

Внимание родителям!

- **Бананы, сухофрукты, бобовые значительно увеличивают поступление фенилаланина. Следует ограничить их потребление только одним продуктом и только один раз в день, предпочтительно во фруктовых или овощных салатах с учетом содержания в них белка.**
- **Всегда внимательно читайте этикетку на упаковке.**
- **Необходимо обращать внимание на содержание белка в продукте, жира в сливочном масле, или на присутствие аспартама. Если четкие сведения отсутствуют, то лучше воздержаться от приобретения такого продукта.**

Информированное согласие
на проведение тестирования препаратом
Куван®

Я, _____ (ФИО),
паспорт № _____, выдан _____

проинформирован (-а) о том, что препарат Куван® (сапроптерина дигидрохлорид) является синтетическим аналогом природного тетрагидробиоптерина и является средством для лечения больных с наследственными нарушениями обмена веществ (нужное подчеркнуть) – фенилкетонурии, чувствительной к лечению Куваном®, и нарушений обмена тетрагидробиоптерина (атипичная, кофакторная, тетрагидробиоптерин-зависимая форма фенилкетонурии), которым страдает мой ребенок (ФИО) _____, _____ *с.р.*

Я информирован(-а) о том, что для подтверждения чувствительности к лечению Куваном®, необходимо провести тестирование, целью которого является подтвердить снижение уровня фенилаланина в крови на фоне применения Кувана® в соответствии с имеющимися международными стандартами (30% и более).

Я информирован(-а) о том, что в случае подтверждения чувствительности к терапии Куваном®, данное лечение будет предоставлено моему ребенку только после подтверждения государственного финансирования.

Я информирован(-а) лечащим врачом о том, что в процессе применения Кувана® могут развиваться побочные эффекты, наиболее частыми из которых являются:

- Незначительная головная боль
- Насморк, заложенность носа
- Боль в горле
- Кашель
- Желудочно-кишечные расстройства: понос, рвота, боли в животе
- Гипофенилаланинемия
- Могут быть другие побочные эффекты, о которых пока не известно.

Я обязуюсь обеспечить моему ребенку стабильную диету и не вносить в нее никаких изменений в период проведения тестирования.

Я обязуюсь сообщать лечащему врачу обо всех побочных эффектах, нежелательных явлениях и изменениях в состоянии моего ребенка, развившихся во время применения Кувана®.

Я информирован(-а) о том, что я имею право отказаться от лечения препаратом в любое время, о чем обязуюсь уведомить лечащего врача в течении суток.

Я информирован(-а) о рекомендуемой дозе препарата, схеме лечения и ожидаемых результатах терапии.

Моя подпись под данным согласием означает, что текст данного согласия прочитан, в нем все понятно, на все вопросы я получил(-а) удовлетворившие меня ответы, с предложенным планом лечения согласен(-а).

_____ (число, месяц, год)

Законный представитель (мать/отец/другой родственник)

_____ (подпись)

_____ (Ф.И.О.)

Лечащий врач _____ (подпись)

_____ (Ф.И.О.)

ЛПУ: _____

Список сокращений

Ad GTPCH	аутосомно доминантный дефицит гуанозин-трифосфат-циклогидролазы I
ArGTPCH	аутосомно рецессивный дефицит гуанозин-трифосфат-циклогидролазы I
BH ₄	кофактор тетрабиоптерин
DHPR	фермент дигидроптеридинредуктаза
GTPCH	фермент гуанозинтрифосфатциклогидролаза
OMIM	on-line mendelian inheritance of man - электронная база данных "Менделевское наследование у человека"
PCD	фермент птерин-4-альфа-карбиноламиндегидратаза
PTPS	фермент 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтаза
SR	фермент сепиаптеринредуктаза
БЭ	белковый эквивалент
ГФА	гиперфенилаланинемия
МГК	медико-генетическая консультация
ФА	фенилаланин
ФАГ	фермент фенилаланингидроксилаза
ФКУ	фенилкетонурия

ЛИТЕРАТУРА

1. Blau N, Burton BK, Thony B., F J van Spronsen, S.Waisbren. Phenylketonuria and BH₄ Deficiencies. UNI-MED Verlag AG. Bremen-London-Boston. 79p.
2. Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH₄) deficiencies. *Mol Genet Metab* 2011;104:S2–S9.
3. Burton BK, Grange DK, Milanowski A, et al. The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label, screening study. *J Inherit Metab Dis* 2007;30: 700–707.
4. Chace DH, Millington DS, Terada N, Kahler SG, Roe CR, Hofman LF. Rapid diagnosis of phenylketonuria by quantitative analysis of phenylalanine and tyrosine in neonatal blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1993;39:66–71.
5. Cunningham A, Bausell H, Brown M, et al. Recommendations for the use of sapropterin in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2012;106:269–276.
6. Hanley WB. Adult Phenylketonuria. *Am J Med*. 2004;117:590
7. Howell RR. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: phenylketonuria: screening and management, October 16–18, 2000. *Pediatrics* 2001;108(4):972–982.
8. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *pediatrics* 1963;32:338–343
9. Gordon P, Thomas JA, Suter R, Jurecki E. Evolving patient selection and clinical benefit criteria for sapropterin dihydrochloride (Kuvan®) treatment of PKU patients. *Mol Genet Metab* 2012;105:672–676.

10. Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, et al.; Sapropterin Research Group. Efficacy of sapropterin dihydrochloride tetrahydrobiopterin, 6R-BH₄) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2007;370: 504–510.
11. Lee PJ, Ridout D, Walter JH, Cockburn F. Maternal phenylketonuria: report from the United Kingdom Registry 1978-97. *Arch Dis Child* 2005;90:143–146
12. Matalon KM, Acosta PB, Azen C. Role of nutrition in pregnancy with phenylketonuria and birth defects. *Pediatrics* 2003;112(6 Pt 2):1534–1536.
13. Ng TW, Rae A, Wright H, Gurry D, Wray J. Maternal phenylketonuria in Western Australia: pregnancy outcomes and developmental outcomes in offspring. *J Paediatr Child Health* 2003;39:358–363.
14. Singh RH, Rohr F, Frazier D, et al. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med*, e-pub ahead of print 2 January 2014.
15. Tessier R, Nowak E, Assoun M, et al. Maternal phenylketonuria: low phenylalanine might increase the risk of intra uterine growth retardation. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35:993–999.
16. Баранов А.А., Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Бушуева Т.В., Маслова, Кузенкова Л.М., Студеникин В.М., Звонкова Н.Г., Тимофеева А.Г., И.Я.Конь, П.В.Новиков Специализированные продукты лечебного питания для детей с фенилкетонурией. Методическое письмо. 3-е издание. Москва. 2012.84 с.
17. Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Грибакин С.Г., Скворцова В.А., Бушуева Т.В., Вознесенская Т.С., Заплатников А.Л., Захарова И.Н., Звонкова Н.Г., Картамышева Н.Н., Коровина Н.А., Кураева Т.Л., Кутафина Е.К., Мазанкова Л.Н., Макарова С.Г., Мухина Ю.Г., Нетребенко О.К., Потапов А.С., Рославцева Е.А., Рыбакова Е.П. и др. Клиническая диетология детского возраста. Руководство для врачей // Под редакцией Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо. Москва, 2008.

18. Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Бушуева Т.В., Тимофеева А.Г., Конь И.Я., Круглик В.И., Волкова И.Н. Диетотерапия при классической фенилкетонурии: критерии выбора специализированных продуктов без фенилаланина Вопросы современной педиатрии 2013; 12 (5): 40–48).
19. Бушуева Т.В. Современный взгляд на проблему фенилкетонурии у детей: диагностика, клиника, лечение. Вопросы современной педиатрии 2010, том 9, №11, с. 57-162.
20. Бушуева Т.В., Кузенкова Л.М., Боровик Т.Э., Назаренко Л.П., Сеитова Г.Н., Филимонова М.Н., Пичкур Н.А., Самоненко Н.В., Шкурко Т.А., Ахмадеева Э.Н., Марданова А.К., Гарифуллина Э.Р., Ковтун О.П., Баженова Ю.Л., Алимova И.Л., Костякова Е.А., Минайчева Л.И., Салюкова О.А., Сивоха В.М., Розенсон О.Л.. Открытое несравнительное клиническое исследование III фазы по оценке частоты ответа и безопасности сапроптерина у пациентов с фенилкетонурией и гиперфенилаланинемией. Вестник Российской академии медицинских наук .-2014-№ 7–8 стр. 69-77.
21. Голихина Т.А., Люманова Э.Р. Психологический статус личности детей с фенилкетонурией, получающих диетотерапию с раннего возраста // Кубанский научный медицинский вестник. - 2011. - №8(122).– С.50-53.
22. Денисенкова Е.В. Кузнецова Л.И. Влияние материнской фенилкетонурии на исход беременности и родов. Вопросы детской диетологии 2009.т.7, №3, стр.55-59.
23. Ладодо К.С., Рыбакова Е.П., Соломадина Л.В. Специализированное лечебное питание для детей с фенилкетонурией. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Клиническая генетика. Под ред. Царегородцева А.Д., Таболина В.А., Москва, 2002, с.132-138.
24. Матулевич, С.А. Компьютеризация и программное обеспечение неонатального скрининга на наследственные болезни обмена / С.А. Матулевич // Медицинская генетика. - 2009. –Т.8, №3 (81). - С.35-38.

25. Матулевич С.А., Голихина Т.А. Глава 32. Неонатальный скрининг на наследственные болезни (с.853-887). / Наследственные болезни: национальное руководство / под ред. акад. РАМН Н.П. Бочкова, акад. РАМН Е.К.Гинтера, акад. РАМН В.П.Пузырева. – М.:ГЭОТАР-Медиа. 2012.-936 с.
26. МР 2.3.1.2432-08 "Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации" (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.).
27. Bushueva T.V., Vinyarskaya I.V., Chernikov V.V., Borovik T.E., Kuzenkova L.M. Quality of life in russian children with phenylketonuria/ Journal inherited metabolic disease Vol.37.Suppl.1 september 2014 S60-61.

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ФЕНИЛКЕТОНУРИИ И НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА
ТЕТРАГИДРОБИОПТЕРИНА**

Компьютерная верстка,
дизайн обложки,
оригинал-макет «Академиздат»

Подписано в печать 20.12.2014
Формат 60 x 84/16. Печать офсетная. Бумага офсетная.
Гарнитура Times. Усл.-изд. л. 3,2. Усл.-печ. л. 4,38.
Тираж 1000 экз. Заказ № 314

ООО "Академиздат"
630090, г. Новосибирск,
Пр-т ак. Лаврентьева, 6/1, оф. 622
Тел. (383) 380-65-20
E-mail: lenin@academizdat.ru

