

Федеральные клинические рекомендации
по диагностике и лечению
фенилкетонурии

Москва

2013

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению фенилкетонурии**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.

Детская психиатрическая больница №6. 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.

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

ГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)»: к.м.н. Л.В. Лязина

ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН: к.м.н. Т.В. Бушуева.

ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава РФ: д.м.н. Е.А.Николаева

ОГЛАВЛЕНИЕ	
Методология	4
Определение	5
Эпидемиология	5
Этиология, тип наследования	6
Патогенез	7
Классификация	7
Диагностика	9
Биохимические методы диагностики	9
Молекулярно-генетические методы диагностики	14
Клинические проявления	15
Дифференциальная диагностика	17
Лечение	18
Лечение классической ФКУ	18
Лечение птерин-зависимых форм ФКУ	24
Тактика диетотерапии при сопутствующих заболеваниях	24
Контроль за адекватностью диетотерапии	25
Прогноз	26
Профилактика	26
Материнская ФКУ	27
Профилактика материнской ФКУ	28
Подготовительный этап	29
Первый этап	31
Второй этап	32
Приложение 1	35
Приложение 2	38
Приложение 3	40

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств.

Клинические методические рекомендации составлены на основе методологии SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network; URL: <http://www.sign.ac.uk>). Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в MEDLINE, EMBASE, ORPHANET, Кокрановскую библиотеку, базу данных OMIM. Были использованы интернет данные, представленные на международных (<http://newenglandconsortium.org>) и национальных сайтах обществ редких болезней и общественных организаций. Глубина поиска составила с 1994 по 2013 гг.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств.

Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой для оценки силы рекомендаций: качественно проведенные мета-анализы, систематические или рандомизированные контролируемые исследования с низким риском систематических ошибок; высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований; высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи. Уровень доказательности 2++ - 1+. Сила рекомендаций оценивалась по Оксфордской шкале. Для оценки качества, силы доказательств и формулирования рекомендаций использовался консенсус экспертов.

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

Экономический анализ и публикации по фармакоэкономике не анализировались. Валидизация 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 вводу, 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

Фенилкетонурия (phenylketonuria; ФКУ) – группа аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленных нарушением обмена незаменимой аминокислоты фенилаланина (ФА), поступающей в организм человека с белковой пищей. ФКУ объединяет несколько генетически гетерогенных форм нарушения обмена фенилаланина, сходных по клиническим признакам: классическая ФКУ (ФКУ I типа), обусловленная дефицитом фенилаланин-4-гидроксилазы (ФАГ) и птерин-зависимые формы гиперфенилаланинемии, связанные с дефектом птеринового кофактора (ФКУ II и III типов).

КОД по МКБ-10 E70.0, E70.1

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 по регионам 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, при которой диетотерапия является единственным эффективным методом лечения, на долю птерин-зависимых форм приходится 1- 3% случаев.

ЭТИОЛОГИЯ, ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ

Классическая фенилкетонурия (фенилкетонурия I типа) обусловлена дефицитом фермента фенилаланингидроксилаза (ФАГ), ведущим к накоплению фенилаланина и продуктов его распада в биологических жидкостях. Заболевание вызвано мутацией гена фенилаланингидроксилазы (*PAH*), локализующегося на длинном плече хромосомы 12, участке 12q22-q24.1.

Фенилкетонурия II типа 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 для цитозольной дигидроптеридинредуктазы *QDPR*. Ген *QDPR* локализован на хромосоме 4p15.3.

Фенилкетонурия III типа связана с недостаточностью 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтазы (*PTPS*), участвующей в процессе синтеза тетрагидробиоптерина из дигдронеоптерин трифосфата. Заболевание вызвано мутацией структурного гена для цитозольной 6-пирувоилтетрагидроптерин синтазы *PTS*, что приводит к ее недостаточности в печени и эритроцитах. Ген *PTS* расположен на длинном плече хромосомы 11 в районе q22.3-23.3.

Тип наследования всех форм заболевания – аутосомно-рецессивный.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез заболевания связан с нарушением обмена незаменимой аминокислоты фенилаланина. В результате метаболического блока превращения фенилаланина в тирозин происходит значительное накопление фенилаланина и его токсических метаболитов (фенилпировиноградной, фенилмолочной, фенилуксусной кислот, фенилэтиламина и др.) в биологических жидкостях больного организма, что оказывает токсическое действие на центральную нервную систему.

Несмотря на многие научные исследования, патогенез дисфункции головного мозга до сих пор не полностью выяснен. Предполагается, что поражение нервной системы при ФКУ является результатом влияния ряда неблагоприятных факторов, в частности, прямого токсического действия на центральную нервную систему фенилаланина и его дериватов, нарушений в обмене белков, липо- и гликопротеидов, расстройств мембранного транспорта аминокислот, нарушений метаболизма гормонов. В последнее время все большее значение в патогенезе ФКУ придается нарушениям обмена моноаминовых нейромедиаторов (катехоламинов и серотонина), играющих исключительно важную роль в созревании и функционировании центральной нервной системы.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящее время ведутся дебаты по классификации ФКУ. До расшифровки генома считалось, что тяжесть заболевания и степень поражения интеллекта зависят только от уровня ФА в крови, тесно связанного со степенью активности фермента. На этой основе был предложен ряд классификаций гиперфенилаланинемии (ГФА) без учета степени умственной отсталости или других клинических проявлений заболевания. Однако клинические проявления у больных с одинаковым уровнем ФА крови могут

быть неоднородны и терапевтический эффект тоже различным. Поэтому классификацию ФКУ можно назвать условной.

В практике медико-генетического консультирования принята условная классификация ФКУ, предложенная С.Р. Scriver и S. Kaufman (2001).

Классическая форма ФКУ (тип I, дефицит ФАГ) - ФА выше 20 мг/дл (1200 мкмоль/л).

Средняя форма ФКУ - заболевание с уровнем ФА 10,1 - 20 мг/дл (600 - 1200 мкмоль/л), а также при уровне ФА 8,1 - 10 мг/дл, если он устойчив в крови ребенка на фоне физиологической нормы белка в рационе.

Легкая (доброкачественная) ГФА - уровень ФА 2,1 – 8,0 мг/дл (126 - 480 мкмоль/л). Эта форма ГФА обычно не требует специального лечения, однако такие дети должны находиться под наблюдением врача в течение первого года жизни с ежемесячным контролем уровня ФА крови.

Таблица 1. Рабочая классификация ФКУ, обусловленной дефицитом ФАГ, в зависимости от уровня фенилаланина крови*

Форма заболевания	Уровень фенилаланина в сыворотке крови**	
	мкмоль/л	мг/дл
Здоровые дети	0-120	0-2
Легкая гиперфенилаланинемия (ГФА)	120-600	2-10
Легкая ФКУ	600-900	10-15
Среднетяжелая форма ФКУ	900-1200	15-20
Классическая форма ФКУ	>1200	>20

* -PKU: Closing the Gaps in Care. 2011

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

Птерин-зависимая форма ФКУ (тип II, III и др.) составляет около 2% всех случаев ГФА. Эти состояния обусловлены дефицитом ферментов, участвующих в синтезе или восстановлении тетрагидробиоптерина (BH4), являющегося кофактором ФАГ, а также тирозингидроксилазы и

триптофангидроксилазы. Птерин-зависимые формы ФКУ имеют сходные с классической ФКУ клинические проявления. При этих формах основную роль в патогенезе играет резкая недостаточность нейромедиаторов катехоламинового и серотонинового ряда, что делает изолированную диетотерапию бесперспективной и требует иного принципа лечения. В комплекс лечения таких больных должны входить ВН4 или его синтетические аналоги.

Транзиторная форма ГФА в период новорожденности. Это временное повышение уровня ФА в крови ребенка, в большинстве случаев обусловленное незрелостью ферментативных систем новорожденного, например, при глубокой недоношенности или функциональной незрелости. К временному увеличению фенилаланина в сыворотке крови могут приводить тирозинемические состояния. 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.

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 гиперфенилаланинемии (рис.1).

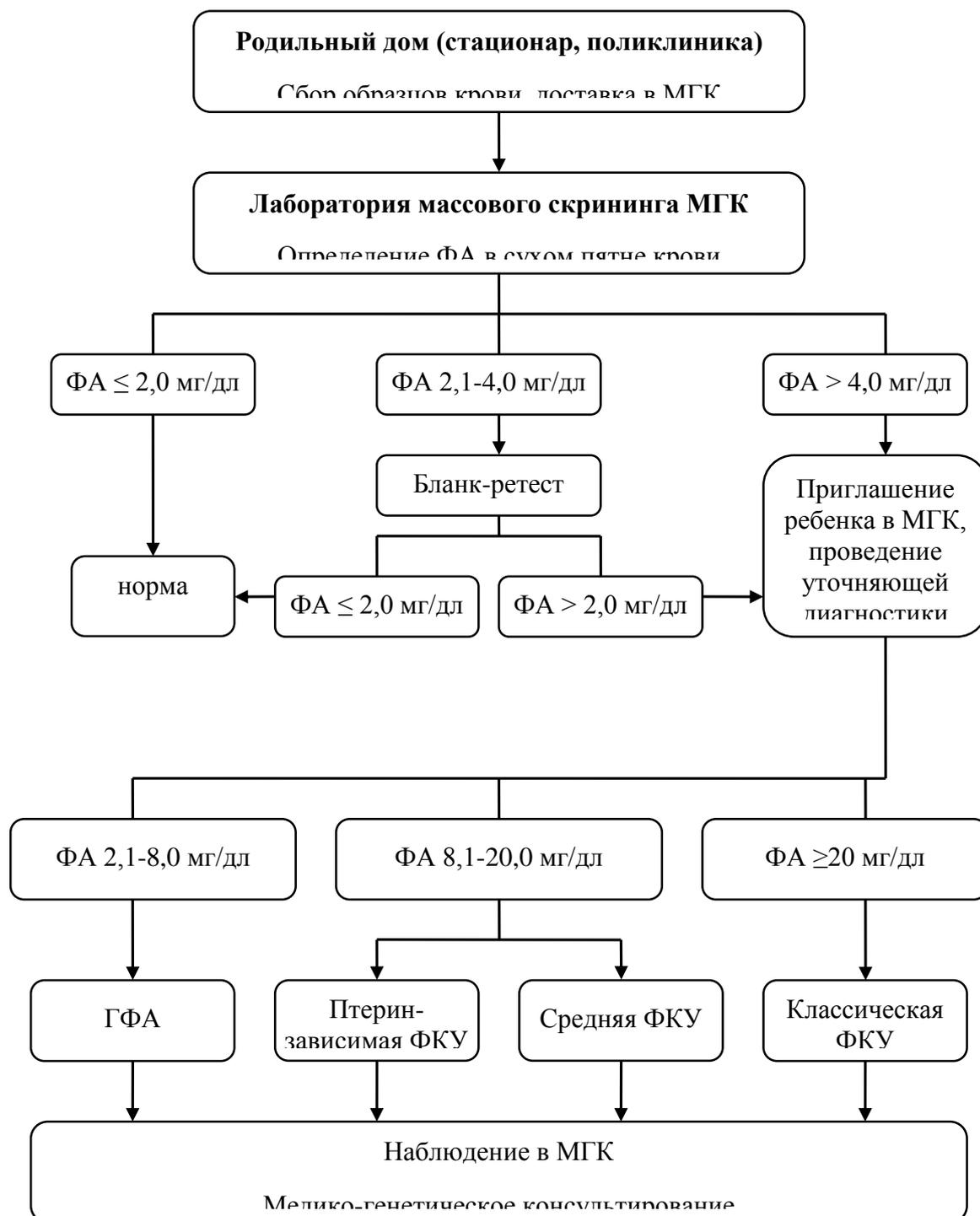


Рис. 1. Схема неонатального скрининга на фенилкетонурию. МГК – медико-генетическая консультация

В практике массового обследования новорожденных на фенилкетонурию используются разные методические подходы:

1. **Тест Гатри** – полуколичественный микробиологический тест для определения концентрации фенилаланина в крови. В его основе лежит ингибирование бактериальной культуры *Bacillus subtilis*. Тормозящее влияние ингибитора устраняется при повышенных концентрациях фенилаланина в крови обследуемого. Содержание ФА в крови определяется путем измерения зон роста микроорганизмов и сравнения их с соответствующими стандартами. Тест Гатри до настоящего времени используется во многих странах для проведения скрининга новорожденных. По данным W.B.Hanley (1997) чувствительность теста Гатри составляет 99,2%. В РФ метод не применяется.

2. **Хроматография** – полуколичественный биохимический метод определения фенилаланина с помощью тонкослойной хроматографии аминокислот плазмы крови и мочи. В РФ в качестве массового скрининга метод не применяется.

3. **Флюориметрия** – количественный биохимический метод определения фенилаланина в крови методом хроматографии с помощью современных автоматических флюориметров. Используется во многих развитых странах (в том числе и России) для проведения массового автоматизированного скрининга. Нормальный уровень ФА в сыворотке крови здоровых лиц составляет 0 - 2 мг/дл (0 - 120 мкмоль/л). Уровень ФА в крови человека выше 2 мг/дл квалифицируют как гиперфенилаланинемию. ГФА с уровнем выше 8 мг/дл (480 мкмоль/л) относят к различным формам ФКУ.

4. **Тандемная масс-спектрометрия** – аналитический метод исследования, основанный на масс-спектрометрическом измерении. Внедрен во многих странах, для проведения неонатального скрининга начал применяться и в России. Метод позволяет одновременно определять уровень тирозина и соотношение фенилаланин/тирозин.

Биологическим материалом для исследования служат высушенные пятна капиллярной крови новорожденных на фильтровальной бумаге. Главным критерием диагностики ГФА является повышенное содержание

фенилаланина в крови, нормальный уровень которого в крови у здоровых людей составляет 0-2 мг/дл.

В родильном доме у всех новорожденных на 4-й день жизни (у недоношенных на 7-й день) берется кровь из пятки на тест-бланки (приложение 1), которые доставляются в лабораторию медико-генетической консультации, осуществляющей определение содержания ФА в крови.

Значение фенилаланина выше 2,0 мг/дл классифицируется как ГФА, которая требует проведения уточняющей диагностики. Это более сложная процедура, иногда многоэтапная. Во-первых, необходимо подтвердить гиперфенилаланинемию и, во-вторых, установить ее причину. ГФА может быть обусловлена классической (типичной) ФКУ, связанной с недостаточностью фенилаланингидроксилазы, птерин-зависимыми (кофакторными) формами болезни, резистентными к диетотерапии, наследственной гиперфенилаланинемией (доброкачественной ГФА), другими формами нарушения метаболизма (тирозинемия, галактоземия и др.).

На уточняющем этапе проводится повторное обследование всех детей с первичной гиперфенилаланинемией. При содержании ФА в крови от 2,1 до 8,0 мг/дл предполагается доброкачественная ГФА. Ребенок наблюдается в медико-генетической консультации в течение первого года жизни с ежемесячным контролем уровня ФА крови.

При концентрации ФА в крови выше 8,0 мг/дл диагностируется фенилкетонурия, назначается диетотерапия, на основании эффективности которой планируются мероприятия по уточнению диагноза и выбору дальнейшей тактики необходимого лечения.

Для уточнения нозологической формы ГФА в некоторых странах проводится фенилаланин-нагрузочный тест с определением концентрации тирозина и активности ФАГ. Повышенная концентрация тирозина в нагрузочном тесте свидетельствует о доброкачественном или транзиторном характере ГФА. Необходимо учитывать, что при определении активности

ФАГ в половине случаев классической ФКУ обнаруживается остаточная активность ФАГ, составляющая до 6% от нормы, что связано с изменением вторичной структуры фермента вследствие однонуклеотидных замен и точковых делеций в гене. В РФ данный метод не применяется.

Следующим этапом для уточнения классической фенилкетонурии является молекулярно-генетическая диагностика. В большинстве лабораторий существуют наборы, позволяющие определять частые мутации в гене ФАГ, имеющиеся у 80% больных ФКУ. При отсутствии исследуемых мутаций у пациента рекомендуется проведение секвенирования гена *PAH*.

Для исключения птерин-зависимых форм ФКУ во многих развитых странах у лиц с гиперфенилаланинемией исследуются птерины в моче. В РФ при подозрении на данные формы диагноз подтверждается молекулярно-генетическим методом.

Следует отметить, что при определенных мутациях в гене *PAH* при введении кофактора ВН 4 активность фермента ФАГ восстанавливается, в таком случае соблюдение диеты не требуется или диета расширяется с увеличением в рационе белковых продуктов. При подозрении на ВН4-чувствительную форму в ряде стран проводится нагрузка с ВН4 при употреблении белковых продуктов под контролем уровня фенилаланина в крови. Отсутствие нарастания уровня ФА в крови позволяет подтвердить данную форму патологии.

На заключительном этапе проводится медико-генетическое консультирование семьи, планируется пренатальная диагностика.

При отсутствии данных неонатального скрининга диагностика заболевания основывается на совокупности генеалогического анамнеза, результатов клинического и биохимического обследования, возможна молекулярная диагностика. Главным биохимическим критерием для

установления диагноза остается высокое содержание фенилаланина в сыворотке крови.

Молекулярно-генетические методы диагностики

Для уточнения клинического диагноза используются *молекулярно-генетические методы* диагностики генного дефекта. Проводится *прямой* поиск наиболее часто встречающихся мутаций гена *PAH* с помощью синтетических олигонуклеотидных зондов. Если исследуемые мутации не выявлены, рекомендуется секвенирование гена *PAH*.

В случае невозможности получения прямых генетических данных о гене *PAH* методом секвенирования, используется более доступное косвенное подтверждение наследования мутантного локуса *PAH* в одной или двух копиях, идентифицируемое по ПДРФ (полиморфизм длины рестрикционных фрагментов) или VNTR (вариабельные по количеству тандемные повторы) в ДНК пробанда и его родителей. Данный метод позволяет выявить не саму мутацию, а факт передачи потомству хромосомы, несущей полиморфный маркер, тесно связанный с мутантным геном.

В настоящее время известно более 600 мутаций в гене *PAH*, спектр и распространенность которых имеет межпопуляционные и этнические особенности. Для жителей Европы, в т.ч. для РФ, мажорной 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: IVS12nt1, R261Q, R252W, R158Q, P281L, IVS10nt546, I65T.

Большинство генетических изменений гена *PAH* – это миссенс-мутации, но с сайтами сплайсинга, нонсенс-мутации и мутации в неструктурных генах; могут происходить и сдвиги рамки и более крупные удаления и вставки. Разные мутации влияют на работу фермента *PAH* в различной степени – этим может объясняться большое разнообразие показателя ФА в крови больных

ФКУ. Местоположение и вид мутаций в гене *PAH* пока нельзя использовать для полного прогноза клинического фенотипа, и в настоящее время генотипирование гена *PAH* имеет лишь ограниченную ценность при диагностике фенотипов ФКУ.

Молекулярно-генетические методы позволяют также выявить гетерозиготное носительство генного дефекта и провести пренатальную диагностику.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Классическая фенилкетонурия (фенилкетонурия I типа).

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. Отчетливо формируется задержка статикомоторного и психоречевого развития, возможно формирование микроцефалии и гидроцефалии. Характерны такие фенотипические особенности как гипопигментация кожи, волос, радужной оболочки глаз. Обращает внимание своеобразный «мышинный» запах мочи больных.

Эпилептические приступы занимают важное место в клинической картине фенилкетонурии. Они 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 стереотипии, насильственные движения, психопатоподобные или шизофреноподобные нарушения.

В случае если у ребенка с гиперфенилаланиемией, выявленного при проведении неонатального скрининга и находящегося на диете с ограничением фенилаланина, отмечается нарушение неврологического статуса, необходимо исключать птерин-зависимые формы ФКУ.

Фенилкетонурия II характеризуется манифестацией на первом году жизни. Клинические проявления включают нарушение психомоторного развития, повышенную возбудимость, гипотонию, сухожильную гиперрефлексию, спастический тетрапарез, миоклоническую эпилепсию, микроцефалию, гиперслюнотечение, лихорадки. Особенности ФКУ-II являются гибель нейронов, кальцификация и анормальная васкуляризация в центральной коре, белом веществе, базальных ганглиях и таламусе, а также нарушение метаболизма фолатов. Течение болезни прогрессирующее и нередко приводит к смерти в возрасте 2-3 лет.

Фенилкетонурия III. Основные проявления дефицита пирувоилтетрагидроптеринсинтетазы напоминают таковые при болезни Паркинсона, что свидетельствует о нехватке допамина в базальных ганглиях. Признаки экстрапирамидной недостаточности включают постуральную нестабильность, гипокинезию, трудности походки, гиперсаливацию, нарушения глотания, окулогирные кризы. Существуют два различных фенотипа недостаточности 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтетазы. 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 (нетипичная) форма сопровождается нормальным содержанием медиаторов и умеренной ГФА.

Несмотря на то, что раннее вмешательство с целью снижения концентрации ФА в крови может предотвратить серьезные последствия, не соблюдение рекомендаций по диетотерапии, недостаточный контроль за уровнем ФА в крови могут иметь отдаленные последствия, такие 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 таких проблем, как депрессия, неврозы и тревожность.

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

У детей, родившихся у женщин, страдающих ФКУ и не получавших диетического лечения до зачатия и во время беременности, имеется высокий риск (до 90% в зависимости от уровня ФА в крови женщины) **синдрома материнской фенилкетонурии**. Клинически синдром проявляется дизморфией лица, выраженной задержкой умственного и физического развития, микроцефалией, врожденными пороками сердца.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика фенилкетонурии проводится с транзиторной гиперфенилаланинемией недоношенных, тирозинемией, галактоземией, другими заболеваниями, связанными с нарушением функции печени.

ЛЕЧЕНИЕ

Симптоматическое лечение больных любой формой ГФА неэффективно, в связи с чем основной метод лечения – 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. Выбор тактики лечения детей с ГФА зависит от первичного биохимического нарушения. Для каждой формы существуют свои особенности диетотерапии. Необходимо учитывать, что эффективность лечения зависит от времени его начала.

Лечение классической ФКУ

Диетотерапия – патогенетически обоснованный и наиболее эффективный метод лечения классической ФКУ; ее основной целью является предупреждение развития повреждения ЦНС, нарушений физического и интеллектуального развития. Диетотерапия должна быть начата не позднее первых недель жизни ребенка.

Согласно современным данным, диетическое лечение назначают при уровне ФА 360 - 480 мкмоль/л (6 - 8 мг%) и выше, при этом проводят молекулярно-генетическое исследование для уточнения формы заболевания. Такой подход позволяет повысить эффективность скрининга, не допустить ложноотрицательных результатов, избежать развития клинических симптомов заболевания. При подтверждении диагноза легкой ГФА 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.

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. 2, 3), 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 2. 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 3. 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. 4).

Таблица 4. 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, частично или полностью лишенных фенилаланина, и малобелковых продуктов питания. Аминокислотные смеси различаются по содержанию белка (от 13 г до 75 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 белка в 100 г сухой смеси предназначены для детей до 1 года. Детям более старшего возраста назначаются смеси с большим содержанием белка.

Необходим ежедневный подсчет уровня 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 - количество белка 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.3): 54,0 г*

2. *Допустимое суточное количество фенилаланина (см. табл.4):*

$$25 \times 14,5 = 363 \text{ мг}$$

3. *Допустимое количество белка естественных продуктов (1г белка содержит 50 мг фенилаланина):*

$$363 : 50 = 7,3 \text{ г}$$

4. *Количество белка за счет смеси «МДмил ФКУ 1»:*

$$54,0 - 7,3 = 46,7 \text{ г}$$

5. *Суточное количество смеси «МДмил ФКУ 1» (100 г смеси содержит 20 г белка):*

$$46,7 \times 100 : 20 = 233 \text{ г}$$

6. *Необходимое суточное количество жира в рационе (см. табл.3): 60 г.*

7. *Необходимое суточное количество углеводов (см. табл.3): 261 г.*

В большинстве стран натуральные продукты, на которых строится рацион, по содержанию в них белка делят на три группы, составляющие так называемый «пищевой светофор» больного ФКУ (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 также должны равномерно распределяться в течение дня.

Зеленый список – продукты, содержащие незначительное количество фенилаланина, которые могут применяться совершенно свободно в обычных количествах.

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 некоторых количеств круп, кисломолочных и ряда других продуктов, белок которых не содержит высоких концентраций ФА. Такие диетические «ослабления» должны проходить на фоне регулярного контроля уровня ФА в крови и при сохранении использования в диете высокобелкового продукта без ФА на основе смеси аминокислот в количестве не менее 50% от суточного белкового эквивалента. 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, содержащими ФА.

Для женщин, больных ФКУ, в предконцептуальный 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.

Лечение птерин-зависимых форм ФКУ

В комплекс лечения больных ФКУ II типа, помимо диеты с ограничением ФА, входят препараты L-дофы (10-15 мг/кг/сут) в сочетании с карбидофой (1-1,5 мг/кг/сут), 5-окситриптофан (10 мг/кг/сут), 5-формилтетрагидрофолат в средней дозе 25 мг/сут. Дополнительно назначается тетрагидробиоптерин (10-20 мг/кг/сут).

При тяжелой центральной (типичной) форме ФКУ-III рекомендуется назначение тетрагидробиоптерина (или его синтетических аналогов, которые лучше проникают через гематоэнцефалический барьер) и предшественников нейромедиаторов - препараты L-дофы в сочетании с карбидофой, 5-окситриптофан (дозы указаны выше). При умеренной периферийной (нетипичной) форме ФКУ-III назначается монотерапия тетрагидробиоптерином, чтобы поддерживать нормальные плазменные уровни ФА.

Положительный эффект лечения отмечен не у всех больных. В связи с этим ведутся поиски более активного птеринового аналога, обсуждается вопрос раннего, возможно, пренатального начала терапии.

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.

Контроль за адекватностью диетотерапии

Диетическое 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 и ниже (2 мг/дл и ниже) или превышает 6 мг/дл (360 мкмоль/л), 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 не менее 2-х раз в месяц, от 3-х месяцев до 6 лет – 1 раз в месяц, при необходимости -2 раза в месяц, с 7 до 12 лет - не менее 1 раза в 2 месяца, после 12 лет - 1 раз в 3 месяца, у беременных с ФКУ 1 раз в 7- 10 дней. Содержание ФА в сыворотке крови, допустимое для больных с ФКУ различного возраста представлено в табл. 5.

Таблица 5. Рекомендуемый уровень ФА в сыворотке крови у больных ФКУ, получающих диетотерапию

Возраст и периоды жизни пациентов	Уровень ФА	
	мкмоль/л	мг%
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

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 клинико-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.

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.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактику фенилкетонурии можно разделить на три уровня.

I Проспективное медико-генетическое консультирование пар, планирующих беременность с рекомендацией обследования на гетерозиготное носительство частых мутаций в гене *PAH*. При выявлении

ФКУ в семье – обследование родственников для уточнения гетерозиготного носительства мутации.

II В семье, где имеется ребенок с ФКУ, при следующей беременности проведение пренатальной диагностики для уточнения наличия патологии у плода.

III Проведение неонатального скрининга с практическим охватом 100% новорожденных, позволяющего рано выявить заболевание, своевременно начать лечение и избежать тяжелых проявлений патологии.

МАТЕРИНСКАЯ ФКУ

Начало лечения ФКУ в доклиническую стадию путем проведения гипофенилаланиновой диеты предотвращает развитие тяжелой инвалидности, что определяет высокую медицинскую и экономическую эффективность неонатального скрининга на эту патологию. Вероятность родить ребенка с ФКУ у женщины, страдающей данным заболеванием, может быть только в том случае, если муж страдает тем же заболеванием (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, вступающим в брак с женщинами, больными ФКУ, желательно провести молекулярно-генетический анализ.

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. Начиная с подросткового возраста, диета становится более расширенной и допускающей большее количество ФА. Большинство женщин детородного возраста уже не соблюдают, либо не строго соблюдают гипофенилаланиновую диету с применением белковых заменителей, 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. Описаны также лицевые дизморфии: гипертелоризм, широкое переносье, вывернутые ноздри.

Тяжесть поражения плода коррелирует с уровнем ФА в плазме матери. Установлена прямая зависимость между окружностью головы у новорожденного, а также его массой и концентрацией ФА в плазме у матери в период зачатия [Smith I. et al. 1990]. По данным Levy H.L. (1996) у женщин с классической ФКУ, чей уровень ФА во время беременности превышает 20 мг/дл риск рождения ребенка с микроцефалией составляет 73%, с умственной отсталостью – 92%, с врожденным пороком сердца - 12%, с низкой массой при рождении – 40%. По зарубежным данным, риск развития микроцефалии у плода при уровне ФА более 15мг/дл на 8 неделе беременности составляет около 85%. Риск возникновения у плода пороков сердца возникает при уровне ФА в крови беременной на 8 неделе беременности более 10 мг/дл.

ПРОФИЛАКТИКА МАТЕРИНСКОЙ ФКУ

Частота отдельных проявлений патологии резко снижается при уменьшении концентрации ФА в крови беременной женщины. Единственным методом предотвращения нарушений в аминокислотном обмене у беременной женщины с ФКУ является ограничение поступления ФА в организм с пищей. Это достигается традиционным методом строго соблюдаемой диетотерапии, принцип которой ничем не отличается от диетотерапии детей, больных ФКУ.

Адекватная терапия способна предотвратить все или большинство проявлений материнской ФКУ. Так как эмбрион особенно чувствителен к тератогенным воздействиям, рекомендуется начинать диету еще до наступления беременности.

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 4 мг/дл. Исследование, проведенное в Великобритании (Lee et al.) 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).

Таблица 6. Влияние сроков начала диетической терапии у женщин с ФКУ на физическое состояние и психическое развитие родившихся у них детей (Levy H.L. et al., 2001, 1996)

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, необходимо периодически напоминать о необходимости посещения консультации по достижению пациенткой фертильного возраста для беседы о будущем потомстве и необходимости индивидуального подбора гипофенилаланиновой диеты до зачатия и во время беременности.

Девочкам с ФКУ необходимо поддерживать содержание ФА в крови на уровне до 4 мг/дл независимо от возраста, так как вновь перейти на более жесткую диету в старшем возрасте, а тем более во время беременности (с учетом особенностей психо-эмоционального статуса беременных) гораздо сложнее.

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 между моментом, когда достигнут допустимый уровень ФА в крови, и моментом зачатия должен быть минимальным. Удлинение этого периода может привести к нежелательным последствиям: снижению массы женщины, ухудшению нутритивного статуса, обострению хронических заболеваний.

При организации диетотерапии женщинам с ФКУ необходимо учитывать:

- 1) клиническую форму заболевания,
- 2) индивидуальную толерантность женщины к ФА,
- 3) уровень ФА в крови до начала диеты.

Желательно для каждой женщины подобрать наиболее оптимальную по вкусовым качествам лечебную аминокислотную смесь. В последние годы в качестве лечебного продукта использовались «ПАМ-универсальный», «ХР Максимум» и «МД мил ФКУ-3». Препараты подбирались с учетом пищевых пристрастий. Преимущественно будущие матери выбирают тот препарат, к которому привыкли в детстве. В настоящее время в фирме Нутриция существует препарат «ПАМ для мам», который имеет аминокислотный, витаминный, минеральный и микроэлементный состав, сбалансированный для полного покрытия потребностей будущей мамы и ее растущего малыша во время беременности. 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), 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 малобелковых продуктов. В таблице 7 приводится потребность в пищевых ингредиентах у женщин с ФКУ при подготовке к беременности.

Таблица 7. Потребность в основных пищевых веществах у женщин с ФКУ при подготовке к беременности

	Белок, г	ФА, мг (в зависимости от клинической формы и индивидуальной толерантности)	Жиры, г	Углеводы, г	Калории, ккал
На кг массы	1-1,2	4-10	1,5	6,5-7	40-50
Среднесуточная потребность	65-75	200-600	100	400	2500-3000

Уровень ФА в крови должен контролироваться в указанный период еженедельно. После достижения уровня ФА 3-4 мг/дл можно разрешить 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. 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.

В табл. 8 приведена одна из наиболее оптимальных схем наблюдения за беременными с ФКУ (Maillot F. et al., 2007), на которую в своей работе опирались врачи Московского центра неонатального скрининга, в котором родились уже 17 здоровых детей от матерей, страдающих ФКУ. Согласно этой схеме, начиная со второго триместра, потребность в фенилаланине возрастает в связи с увеличением толерантности к нему плода.

Таблица 8. Схема наблюдения за женщинами с ФКУ во время беременности (Maillot F. et al., 2007).

	Период беременности		
	1 триместр	2 триместр	3 триместр

Допустимый уровень ФА крови, мг%	1,6 - 4,2	1,6 - 7,5	1,6 - 10
Кратность контроля за уровнем ФА в крови	2-3 раза в неделю	еженедельно	1 раз в 2 недели
Контроль массы тела	1 раз в неделю		
Общий анализ крови	1 раз в 1,5-2 месяца		
Развернутый биохимический анализ крови с определением уровней электролитов и витаминов	1 раз в 1,5-2 месяца		
Определение уровня тирозина в крови	1 раз в триместр		

Согласно 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).

В таблице 9 приведены потребности в основных пищевых веществах у женщин во время беременности.

Таблица 9. Потребность в основных пищевых веществах у женщин с ФКУ во время беременности

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

Дети 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.

Приложение 1

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 2-5мм, 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 примешивание 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.

Приложение 2

Метод введения специализированных продуктов лечебного питания

Специализированные продукты на основе смеси аминокислот без ФА вводят в рацион постепенно, в течение 7-14 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 (900-1200 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. Длительное вскармливание только специализированной смесью недопустимо, так как может привести к дисбалансу аминокислот в организме, снижению иммунного статуса, 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).

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.

«ПИЩЕВОЙ СВЕТОФОР»

КРАСНЫЙ СПИСОК (продукты не использовать!)	
Мясо и мясные изделия	Баранина, говядина, свинина, мясо птиц (куры, утки, индексы 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	<p>Молоко, кефир, йогурт (с содержанием белка не более 2,8 г/100 мл) – 30 мл</p> <p>Молоко сгущенное с сахаром – 15 мл</p> <p>Пахта – 30 мл</p> <p>Сыворотка творожная – 120 мл</p> <p>Сметана-35 мл</p> <p>Сливки 35% жирности – 45 мл</p> <p>Сливки 10% жирности – 30 мл</p>
Крупа и крупяные изделия	<p>Рис отварной – 45 г</p> <p>Кукурузная крупа вареная (мамалыга) – 35 г</p> <p>Кукурузные хлопья – 15 г</p>
Овощи	<p>Картофель вареный в мундире – 80 г</p> <p>Картофель-фри или жареный – 55 г</p> <p>Чипсы – 45 г</p> <p>Картофельное пюре быстрого приготовления – 10 г</p> <p>Капуста цветная вареная – 30 г</p> <p>Брокколи сырая, вареная – 30 г</p> <p>Брюссельская капуста, вареная – 35 г.</p>
Овощные консервы	<p>Икра баклажанная – 60 г</p> <p>Икра кабачковая – 50 г</p> <p>Шпинат-пюре – 50 г</p> <p>Горошек консервированный – 30 г</p>

ЗЕЛЕНЬ 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), лярд (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), щербет 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.**