

Гиперфенилазаниномия (ГФА) — группа врожденных заболеваний обмена веществ, обусловленных нарушением обмена фенола и его метаболитов. Врожденная ГФА характеризуется наличием в моче фенола и его метаболитов. ГФА характеризуется наличием в моче фенола и его метаболитов. ГФА характеризуется наличием в моче фенола и его метаболитов.

классическая фенилкетонурия (ФКУ), **врожденная дефицитная фенилазанин-4-гидроксилаза (ФАГ)** и **гиперфенилазаниномия (ГФА)** относятся к нарушениям обмена аминокислот фенилаланина (Phe) и тирозина (Tyr).

КОД по МКБ-10 E70.0 Врожденная фенилкетонурия

E70.1 Другая форма гиперфенилазаниномии

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота ФКУ значительно варьирует в зависимости от популяции от 1:4000 в Турции до 1:25000 в Японии. Наибольшая распространенность наблюдается у лиц европейской расы, однако, и у них есть частота существенной варьировать в различных регионах и этнических группах. По данным европейского центра скрининга фенилкетонурии, частота выявления в скрининговой популяции ниже, чем в популяции общего населения. Так, частота ФКУ в Ирландии составляет 1:4000 новорожденных, в Исландии 1:7000, тогда как в Италии 1:12000, Франции 1:12000. В Скандинавских популяциях частота ФКУ незначительно ниже, особенно в Финляндии (1:7000) и Швеции (1:43000). В России по данным неонатального скрининга частота фенилкетонурии составляет 1:7000 и варьируется по регионам от 1:4000 в Курганской области до 1:12000 в Республике Татарстан. В Санкт-Петербурге частота ФКУ 1:7000 новорожденных, в Москве 1:6000. Наибольшая частота выявляется классическая форма ФКУ, на долю вторично-выявленных форм приходится 1-3% случаев гиперфенилазаниномии.

УДИШАТОРЕНИЕ

Фенилкетонурия (в сокращенной классификации — ФАГ) относится к 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 ВН4 дефицитных ГФА:

- ВН4-дефицитная ГФА (тип А) обусловлена недостаточностью 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтазы (*PTPS*), участвующей в процессе синтеза тетрагидробиоптерина из дигидронеоптерин трифосфата. Заболевание вызвано мутацией структурного гена *PTS* цитозольной 6-пирувоилтетрагидроптерин синтазы, что приводит к ее недостаточности в печени и эритроцитах. Ген *PTS* расположен на длинном плече хромосомы 11 в районе q22.3-23.3;

- ВН4-дефицитная ГФА (В) вследствие недостаточности гуанозин-трифосфат-циклогидролазы I (*GTPCH I*), кодирующий ген расположен на хромосоме 14q22.2;

- ВН4-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;

- ВН4-дефицитная ГФА (D) развивается вследствие недостаточности птерин-4-альфа-карбиноламиндегидратазы (*PCBD*), которые встречаются реже;

- ВН4-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 является 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, необходимых для синтеза белка, 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, нарушением образования или стабилизации полирибосом, снижением синтеза миелина и недостаточным синтезом норадреналина и серотонина, имеющих 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 (BH₄), молекулярного кислорода. Наибольшее значение из

них имеет тетрагидробиоптерин. Функция этого кофактора заключается в доставке кислорода к активному центру ФАГ, в котором происходит реакция гидроксилирования 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 – дигидробиоптерин.

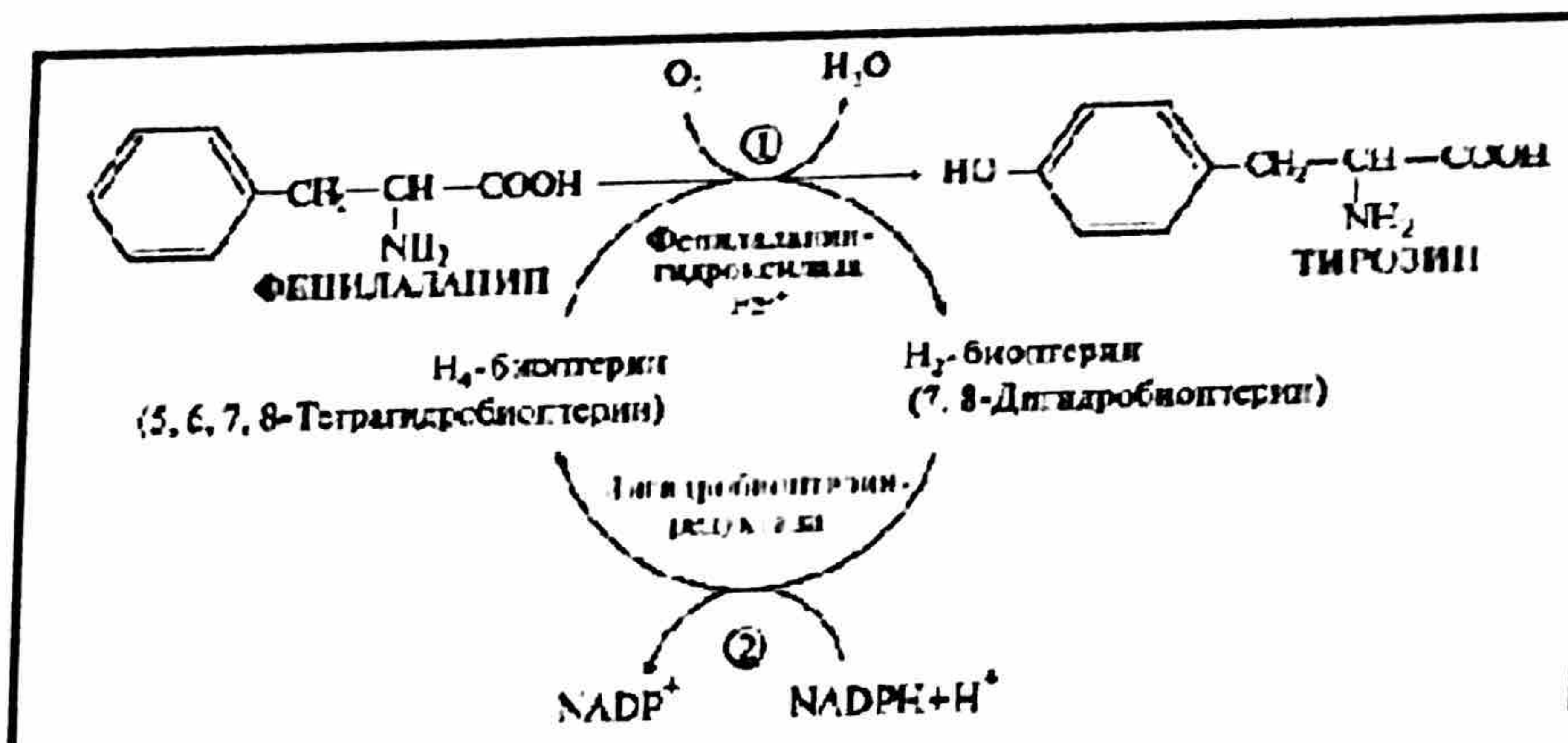


Рис.1 1- преобразование ФА в тирозин под действием фермента фенилаланингидроксилазы (ФАГ); 2-Тетрагидробиоптерин (в присутствии Fe^{2+} под действием фермента дигидробиоптеринредуктазы окисляется до образования дигидробиоптерина).

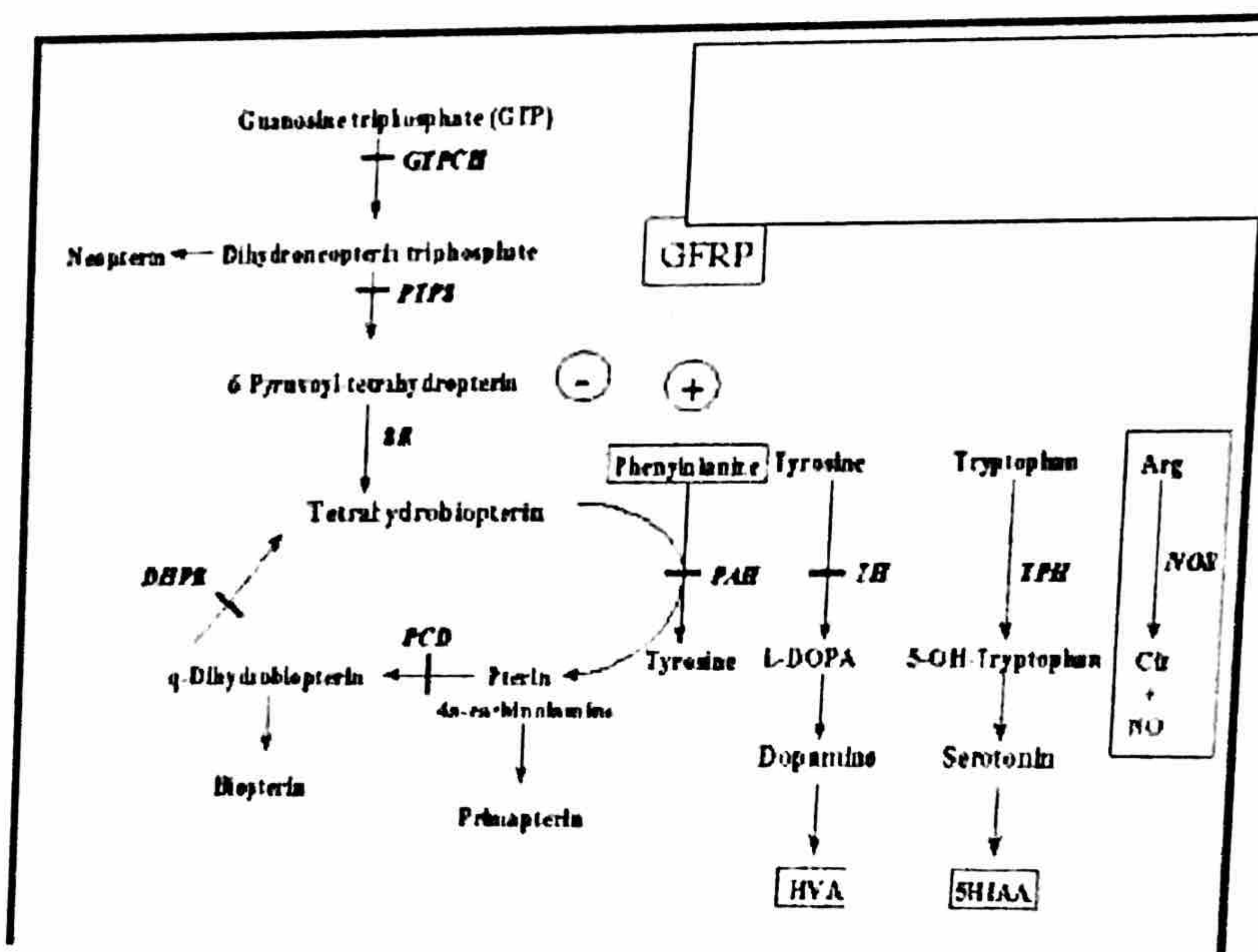


Рис.2 Метаболизм тетрагидробиоптерина.

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.1).

Таблица 1. Рабочая классификация ФКУ, обусловленной дефицитом ФАГ, в зависимости от уровня ФА крови до лечения

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

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.

Классическая (тяжелая) ФКУ обусловлена минимальной активностью

фермента, требует назначения строгой гипофенилаланиновой диеты, а также проведения теста на чувствительность к терапии синтетическим аналогом тетрагидробиоптерина.

На основе результатов молекулярно-генетических исследований создана современная классификация, представленная в медицинской базе данных OMIM, которая хорошо отражает этиопатогенез ГФА и ФКУ (таблица 2).

OMIM	Название патологии	Фермент	Ген	Локализация гена
261600	ФАГ зависимая ФКУ(ФКУ, дефицит)	фенилаланин-4-гидроксилаза	PAH	12q22-q24.2
261640	Гиперфенилаланинемия, дефицит, А (лкетонурия III типа)	6-пирилтетрагидроптеринсинтаза (PTS)	PTS	11q22.3-q23.3
233910	Гиперфенилаланинемия, дефицит, В	гуанозинтрифосфатциклогидролаза (GCHI)	GCHI	14q22.1-q22.2
261630	Гиперфенилаланинемия, дефицит, С (лкетонурия II типа)	дигидроптеридинредуктаза (QDPR)	QDPR	4p15.31
264070	Гиперфенилаланинемия, дефицит, D	птерин-4-альфа-иноламиндегидратаза (PCBD)	PCBD	10q22
182125	Гиперфенилаланинемия, дефицит	сепиаптеринредуктаза (SR)	SPR	1.1.1.153

Фенилкетонурия, обусловленная дефицитом фермента ФАГ, встречается в большинстве случаев гиперфенилаланинемий, выявленных в ходе неонатального скриннга (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 (BH4). BH4 является кофактором нескольких важных ферментов, в первую очередь фенилаланингидроксилазы, а также тирозингидроксилазы, триптофангидроксилазы и синтазы оксида азота.

BH4-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 ВН4 – 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.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Манифестация *фенилкетонурии* вследствие дефицита ФАГ при отсутствии лечения развивается 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 атопического дерматита. В психоневрологическом статусе отмечаются задержка статико-моторного и психоречевого развития, возможно формирование микроцефалии, симптоматической эпилепсии, а 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 исключать ВН4-зависимые формы ГФА.

Клинические особенности ВН4 дефицитных состояний

ВН4-дефицитная ГФА (А) вследствие недостаточности 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтазы (PTPS), ВН4-дефицитная ГФА (В) вследствие недостаточности GTP циклогидролазы (GTPSH), ВН4-дефицитная ГФА (С) вследствие недостаточности дигидроптеридинредуктазы (DHPR), ВН4-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-пирувоилтетрагидроптеринсинтетазы (PTPS). Наиболее часто (80%) встречающаяся 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 нормальным содержанием медиаторов, умеренной ГФА и умеренно выраженной клинической симптоматикой.

Для ВН4-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).

ДИАГНОСТИКА

Биохимические методы

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 (А).

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:

- *флюориметрия* — количественный биохимический метод определения фенилаланина в крови с помощью современных автоматических флюориметров. Широко используется для проведения массового автоматизированного скрининга

(А).

- *тандемная масс-спектрометрия* – аналитический метод исследования, основанный на определении отношения массы к заряду ионов, образующихся при ионизации исследуемых компонентов пробы, осуществляет качественную и количественную идентификацию аминокислот. Метод позволяет одновременно определять уровень фенилаланина и тирозина, соотношение концентраций позволяет косвенно оценить степень снижения активности фенилаланингидроксилазы (А).

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 диагностики ГФА является повышенное содержание фенилаланина в крови. Для всех указанных методов уровень ФА в крови человека выше 2,0 мг/дл (120 мкмоль/л) квалифицируют как

гиперфенилаланинемию. ГФА с уровнем выше 10,0 мг/дл (600 мкмоль/л) относят к различным формам ФКУ.

Дифференциальная диагностика (II-й этап) проводится с целью выявления ВН4-зависимых форм ГФА и для определения потенциально чувствительных больных с ФАГ зависимой ГФА (фенилкетонурией). После подтверждения у новорожденного ФАГ-зависимой гиперфенилаланинемии проводят тест на потенциальную чувствительность к сапроптерина дигидрохлориду, после чего назначают лечение. Уровень фенилаланина в крови до начала тестирования должен быть ≥ 450 мкмоль/л.

Дополнительную информацию для дифференциальной диагностики можно получить при исследовании птеринов мочи, сыворотки крови и спинномозговой жидкости (таблица 3).

Таблица 3. Диагностические показатели фенилаланина и птеринов в крови, моче и спинномозговой жидкости (N. Blau et al. 2014) *.

Показатели	Phe (К)	Neo (К,М)	Bio (К,М)	Pri (К,М)	Neo (СМЖ)	Bio (СМЖ)	SHIAA (СМЖ)	HVA (СМЖ)	SMTHF (СМЖ)	Активность DHPR (К)
AdGTPSH	n	n	n	n	↓	↓	n-↓	↓	n	n
ArGTPSH	↑	↓	↓	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-↓	↓

* - AdGTPSH-аутосомно-доминантный дефицит гуанозин-трифосфат-циклогидролазы I; ArGTPSH-аутосомно-рецессивный дефицит гуанозин-трифосфат-циклогидролазы I; PTPS-6-пирувоилтетрагидроптеринсинтаза, SR-септаптеринредуктаза, 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.

Молекулярно-генетическая диагностика является важным этапом обследования. Существующие наборы позволяют 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 (*PTPS*, *DHPR*, *PCD* и др.), кодирующих известные ферменты различных стадий метаболизма тетрагидробиоптерина.

В настоящее время известно более 800 мутаций в гене *PAH*, спектр и распространенность которых имеет этнические особенности. 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: IVS12nt1, R261Q, R252W, R158Q, P281L, IVS10nt546, 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 BH4 или его синтетических аналогов в терапию приводит к повышению или восстановлению активности фенилаланингидроксилазы, что позволяет расширить диету с увеличением в рационе квоты натурального белка.

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.

ПРИМЕРЫ ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗОВ

- Классическая фенилкетонурия
- Фенилкетонурия
- Гиперфенилаланинемия, обусловленная нарушением обмена тетрагидробиоптерина (с указанием конкретной формы).

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 является 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 (А).

Для ВН4-дефицитных форм ГФА патогенетическим методом лечения является синтетический аналог ВН4 – сапроптерина дигидрохлорид и гипофенилаланиновая диета.

Диетотерапия – патогенетически обоснованный и до настоящего времени наиболее эффективный метод лечения классической ФКУ. Диетотерапия должна быть начата не позднее первых недель жизни ребенка.

Согласно современным данным, диетическое лечение назначают при уровне ФА на скрининге ≥ 360 мкмоль/л (≥ 6 мг/дл).

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, яйца, 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 допускается уменьшение количества суточного белка (не более 10%) в зависимости от толерантности больного к пище и к фенилаланину, а также от состояния нутритивного статуса.

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 (таблица

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 - смесей аминокислот без фенилаланина и низкобелковых продуктов питания. Аминокислотные смеси различаются по содержанию белка (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 белка в 100 г

сухой смеси предназначены для детей первого года жизни. Детям более старшего возраста назначаются смеси с более высоким содержанием белка.

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

Расчет суточной дозы специализированного продукта производится по формуле:

$$(P_s - P_n) \times 100$$

Р,
где P_s - суточное количество белка, P_n -
белок естественных продуктов,
Р - 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.5): 54,0г
2. Допустимое суточное количество фенилаланина (см. табл.6):

$$25 \times 14,5 = 363 \text{ мг}$$

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

$$363:50 = 7,3 \text{ г}$$

4. Количество белка за счет 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.

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.

Для больных ФКУ независимо от возраста, сохраняется запрет на продукты, наиболее богатые ФА, такие как мясо, рыба и изделия из них. Творог, твердые 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.

Тактика диетотерапии при сопутствующих заболеваниях

(выраженная гипертермия, интоксикация, различные диспепсические явления), а также при отказе от приема аминокислотной смеси заключается в кратковременном (на 2-3 дня) прекращении 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 с ФКУ не отказывается от пищи во время болезни, то лечение сопутствующих соматических проводится по общепринятой схеме и не требует прекращения диетотерапии.

Медикаментозная терапия ГФА и ФКУ

Синтетический аналог ВН4 – сапроптерина дигидрохлорид (торговое название Куван) является патогенетическим методом лечения для ВН4-

дефицитных форм ГФА и вспомогательным методом лечения чувствительных к ВН4 терапии форм классической ФКУ.

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

Ответ на лечение препаратом сапроптерина дигидрохлоридом оценивается по степени снижения концентрации фенилаланина в крови больного при соблюдении стабильной гипофенилаланиновой диеты. 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.

При необходимости длительная медикаментозная терапия у больных ФКУ, отвечающих на лечение сапроптерина дигидрохлоридом снижением уровня ФА в крови, проводится в комбинации с диетой при использовании аминокислотных смесей, количество которых определяет врач.

Медикаментозная терапия при ВН4-дефицитных состояниях с ГФА и без ГФА: начальная доза сапроптерина дигидрохлорида у больных 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 также 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, в некоторых случаях диета с ограничением ФА и фолиевая кислота (таблица 5).

Таблица 5. Схема терапии при различных ВН4 дефицитных состояниях (с ГФА и без ГФА)*

больного, физическим и интеллектуальным развитием. Большинство детей с ФКУ находятся на этапе амбулаторно-поликлинического наблюдения, где осуществляется контроль за состоянием их здоровья 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. Консультация психолога для больных ФКУ подросткового возраста является обязательной и должна проходить ежегодно. 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.

Девочкам с ФКУ рекомендуется поддерживать содержание ФА в крови на уровне до 4 мг/дл (240 мкмоль/л) независимо от возраста с целью профилактики в дальнейшем синдрома «материнской фенилкетонурии» у будущего потомства.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика фенилкетонурии и гиперфенилаланинемии проводится в нескольких направлениях:

- 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;
- в семье, где имеется ребенок с ФКУ, при последующей беременности проведение пренатальной диагностики для определения наличия патологии у плода;
- проведение неонатального скрининга с охватом 100% новорожденных, позволяющего рано выявить заболевание, своевременно начать лечение и избежать тяжелых проявлений патологии;
- профилактика рождения детей с синдромом «материнской фенилкетонурии» от

женщин, больных ФКУ, путем организации психологической помощи девочкам-подросткам по вопросам необходимости соблюдения строгой гипофенилаланиновой диеты в пубертатный период, а также консультативной помощи по вопросам планирования семьи и беременности.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

Прогноз заболевания зависит от своевременной диагностики, максимально раннего назначения диетотерапии и адекватного ее выполнения и контроля. Большое значение имеет приверженность лечению всех членов семьи больного, а в дальнейшем - и самого пациента, для этого необходимо организовать психолого-педагогическую поддержку, которая должна начинаться с момента рождения больного ребенка.

В случае несоблюдения рекомендаций по диетотерапии и недостаточном контроле за уровнем ФА в крови могут иметь место такие отдаленные последствия, как сниженный коэффициент интеллекта, нарушения речи и памяти, проблемы с концентрацией внимания, расстройства поведения.

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 витаминов, макро- и микроэлементов и других эссенциальных факторов.

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.

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.

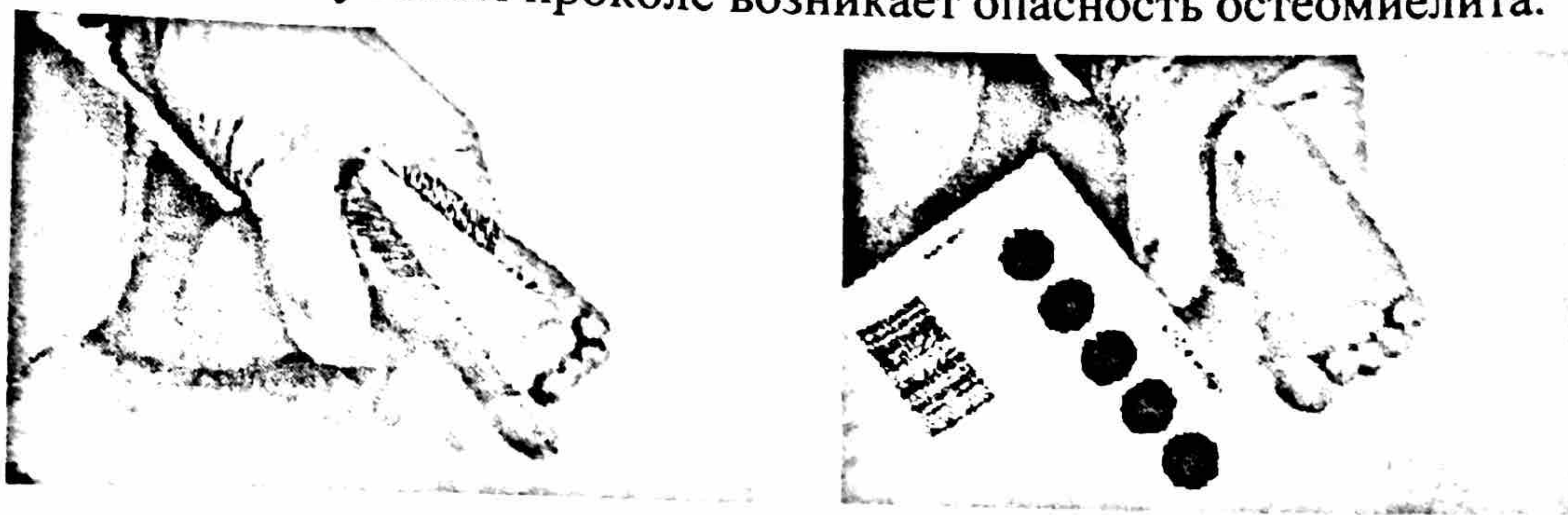


Рис. 2. Забор образца крови из пятки новорожденного

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 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 ($15-22^{\circ}\text{C}$). 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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 Inher 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 О.И., Кузенкова Л.М., Студеникин В.М., Звонкова Н.Г. и др. Специализированные продукты лечебного питания для детей с фенилкетонурией. Методическое письмо. 3-е издание. Москва. 2012. 84с
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.