



**Instytut
Matki i Dziecka**

ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ

Диагностика

Принципы введения диетотерапии
в период новорожденности

Кормление грудью

**DOROTA KORYCIŃSKA –
CHAABAN**

**ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЁНКА В
ВАРШАВЕ**

ХАРЬКОВ, 23.11.2012



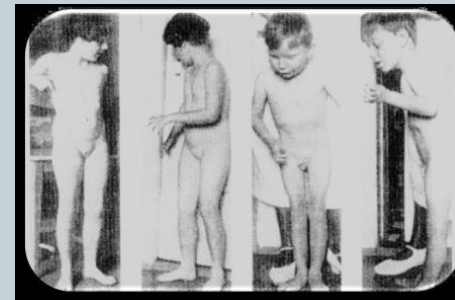


ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ (OMIM 61600)

- аутосомно-рецессивный характер наследования
- фермент фенилаланингидроксилаза (печень) -блок перемена фенилаланина в тирозин (PAH - phenylalanine hydroxylase – 12q22-24, >600 мутации (The Human PAH Mutation Knowledgebase))
- накопление фен и его токсических метаболитов в крови и других тканях организма →повреждение центральной нервной системы → клиническая картина заболевания:

- **умственная отсталость**

- микроцефалия
- расстройства речи
- судороги
- кожные изменения
- рвота
- нарушение поведения и др...



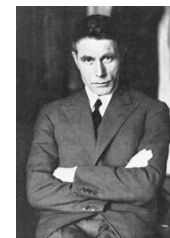
(NIH Consensus Development Program, 2000)





Прошлое...

- 1934 - Asbjørn Følling – первое описание болезни
- 1953 – dr Horst Bickel – лечение диетой с малым содержанием фенилаланина
- 1962 – dr Robert Guthrie – микробиологический тест – основа скрининга
- 1965 – Институт Матери и Ребёнка в Варшаве – начало скрининга новорожденных по ФКУ





Настоящее...

- всенародный скрининг новорождённых
- капля крови с пятки ребёнка – через 48 часов после родов
- фен в скрининге новорождённых (Польша) :
I фильтровальная бумага
 $\geq 6 \text{ мг\%}$ ($\geq 360 \text{ }\mu\text{мол/л}$) - срочный вызов
 $\geq 2,2 \text{ мг\%}$ ($\geq 130 \text{ }\mu\text{мол/л}$) - II фильтр. бумага
II фильтровальная бумага
 $\geq 2,2 \text{ мг\%}$ ($\geq 130 \text{ }\mu\text{мол/л}$) - вызов
- **Госпитализация в метаболическом центре так быстро, как это возможно !**





- Общее обследование новорождённого
- Исключение других причин гиперфенилаланинемии
- Дифференциальная диагностика гиперфениланинемии
- Подтверждение диагноза





Общее обследование новорождённого

- осмотр и обследование врачом
- анализы:
 - общий анализ крови, трансаминазы, креатинин, мочеви́на, ионы-Na, K, Cl
 - фен, тир – сухая капля крови (тандемная спектрометрия мас)
 - активность редуктазы двугидроптеридиновой (DHPR) в сухой капле крови
 - профиль биоптерин в моче
- тест нагрузки ВН₄
- диагностика молекулярная (возможно секвенционирование гена PAH)





Причины гиперфенилаланинемии



- первичный дефицит гидроксилазы фенилаланина (ПАН) – 98% ФКУ
- дефицит ВН4-тетрагидробиптерина – 2% ФКУ



- недоношенность
 - сепсис
 - тирозинемия
 - галактоземия
 - недостаточность печени
-
- полное парентеральное питание

Wybrane choroby metaboliczne u dzieci pod red. B. Cabalskiej.
PZWL- 2002, str.43.



Дифференциальная диагностика гиперфенилаланинемии



- Фенилаланин, тирозин в крови (тандемная спектрометриф мас)

* ↑ фен, ↑ тирозин

тирозиномия?

нарушение функции печени?

* ↑ фен, тирозин – норма

исключить нетипичную (злокачественную) ФКУ:

- активность редуктазы двугидроптеридиновой (DHPR)

в сухой капли крови

- профиль биоптерин в моче

- тест нагрузки ВН₄

- диагностика молекулярная (> 600 мутации) – обязательно

(ИМиР – 109 мутации (20 частых, 89 редких, секвенционирование гена PAH)



R408W -55%

R158Q – 7 %

IVS10 – 5%

IVS12 -3%



КОГО ЛЕЧИТЬ ?

- **О необходимости лечения решают уровни фенилаланина !**
- Диагноз ставится на основании биохимических анализов.
- Генетический анализ – желательный, необходимый, но не решающий
(> 600 мутации в гене PAH!)

Злокачественная ФКУ!



Кого лечить ?

- Классическая фенилкетонурия
–phe > 1200 $\mu\text{мол/л}$ (20 мг%)
- Умеренная фенилкетонурия –
phe – 900 -1200 $\mu\text{мол/л}$ (15 - 20 мг%)
- Мягкая фенилкетонурия –
phe – 600–900 $\mu\text{мол/л}$ (10-15мг%)
- Мягкая гиперфенилаланинемия
(gray zone)
-phe – 360 – 600 $\mu\text{мол/л}$ (6 - 10мг%)
- Мягкая гиперфенилаланинемия-
не нуждающаяся в лечении –
phe – 120 – 360 $\mu\text{мол/л}$ (2 - 6мг%)

*(NIH PKU Conference report: State of the science
and future research needs. Feb.22-23.2012)*

- Классическая фенилкетонурия
–phe > 1200 $\mu\text{мол/л}$ (20 мг%)
- Мягкая фенилкетонурия
–phe – 600–1200 $\mu\text{мол/л}$ (10-20мг%)
- Мягкая гиперфенилаланинемия
-phe – < 600 $\mu\text{мол/л}$ (10мг%)
- Злокачественная
гиперфенилаланинемия –
недостаточность
тетрагидробиоптерина (BH₄)



Кого и как лечить?

- **Дефицит гидроксилазы фенилаланина (РАН)**
 - фенилаланин ≤ 7 мг% (6 мг%) не нуждается в лечении – наблюдение!
 - фенилаланин > 7 мг% (6 мг%) – низкофенилаланиновая диета
- **Дефицит ВН₄**
 - фармакологическое лечение





Принципы диетотерапии в ФКУ

- Исключение продуктов содержащих большое и среднее количество фенилаланина
- Потребление продуктов с низким содержанием фенилаланина
- Синтетическая смесь аминокислот (формула) не содержащая фенилаланина – основной источник белка

(Dixon 1994)



Цель лечения



- Поддержка правильного, безопасного для ЦНС, уровня фенилаланина
- Обеспечение правильного психического и физического развития больных
- Профилактика дефицитов белка, витаминов и минеральных веществ
- Экономическая выгода
- **Низкофенилаланиновая диета
ВСЮ ЖИЗНЬ!**



КОГДА И КОГО ЛЕЧИТЬ ?

* фен >10 мг% (600 цмол/л)

- начало лечения так быстро как это возможно!
- после окончания диф. диагностики!

Не позже 21 дня после рождения!

Не позже 7-10 дня после рождения! (Virginia Schuett. U.S. PKU Screening and Treatment Guidelines)

* фен 7 -10 мг% (420 -600 цмол/л)

- контроль уровня фен несколько раз в течение следующих дней – фен > 7 (6) мг% (420 (360) цмол/л) лечение.

ВАЖНО!

Исключить недостаточность
тетрагидробиоптерина (BH4) !

ПРОГРАММА СКРИНИНГА В ПОЛЬШЕ НА 2009-2014 ГОДЫ



Начинать лечить в любом возрасте – после диагноза ФКУ!

Введение диеты в период новорожденности

3 этапа:

- 1 этап

- начало лечения в больничных условиях
- продолжительность госпитализации 3-14 дней, в среднем 7 дней
- 3,0-3,5 г белка/кг веса
- ежедневный контроль содержания фен в крови
- 4 ± 3 дня – период нормализации уровня фен в крови

* фен > 15 мг% (> 900 μ мол/л)

- 2-3 дня диета не содержащая фенилаланина (только phe-free formula)
- уровень фен < 15 мг% (< 900 μ мол/л) – введение источника фен, в среднем 15-18 мг/кг массы тела (phe-free formula + грудное молоко или молочная смесь)

* фен < 15 мг% (< 900 μ мол/л) - без периода "нулевой" подачи фен

- суточной потребление фен ок. 15-18 мг/кг массы тела (phe-free formula + грудное молоко или молочная смесь)



Введение диеты в период новорожденности

2 этап – постепенное увеличение содержания
фенилаланина в диете

до 40-45 мг/кг веса/сутки)

препараты без фенилаланина с добавлением питания
матери или молочными смесями





Введение диеты в период новорожденности

3 этап

диета с потреблением фенилаланина
устанавливается индивидуально
в зависимости от личной толерантности
фенилаланина.



ПРОГРАММА СКРИНИНГА В ПОЛЬШЕ НА 2009-2014 ГОДЫ



Способы кормления грудью детей с ФКУ



- **Приставлять ребёнка к груди**
 - (**взвешивать** ребёнка до и после кормления – нужен чёткий расчёт количества принятого ребёнком грудного молока)
 - **кормить поочерёдно** – одно кормление грудным молоком, другое – формула
 - каждое кормление разделено на 2 части
в зависимости чего больше ребёнок должен съесть:
формула → грудное молоко
или грудное молоко → формула
 - **время** – длительность кормления
- **Сцеживать грудное молоко и кормить из бутылки** (нет весов дома, страх матери)
 - кормить поочерёдно – одно кормление грудным молоком, другое – формула (в нужных количествах)
 - можно смешивать грудное молоко с формулой





Препараты используемые в лечении детей до 1 года жизни

Содержание 100 г препарата

Препараты	фен	белок (г)	тирозин (г)	энергия (ккал)
PKU Anamix Infant	0	13,0	1,44	462
Milupa PKU-1-Mix	0	10,1	0,92	514
Milupa PKU-1	0	50,0	3,4	272



Рекомендуемое потребление в сутки 0-12 месяцев жизни

- **Белок**
- 2,5 – 3,0 г/кг веса
- **Энергия**
До 6 месяцев жизни – 120 ккал/кг веса
6 - 12 месяцев жизни – 110 ккал/кг веса
- **Фенилаланин**
До 12. месяца жизни – 130- 430 мг
- **Тирозин** (формула)
До 12 месяца жизни – 1,1-3,0 г
Phillis B. Acosta

Запомните:

обычно потребление белка в сутки - 80% из безфенилаланиновой формулы.

Период новорожденности и младенчества – исключение!



Рекомендуемое уровни феилаланина в крови во время лечения

Европейская федерация ФКУ 2000

0-12 год жизни - фен 2 – 6 мг%

> 12 года жизни - фен 2 -15 мг%

желательно 2-10 мг %

NIH PKU Conference report 22-23.02.2012:

диета на всю жизнь

- фен 2 – 6 мг %

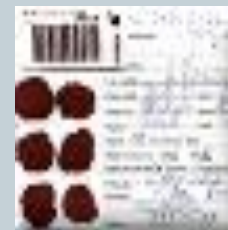




Контроль лечения



- Уровень фен в крови (фильтровальная бумага)
0-12 месяцев жизни – еженедельно



- Периодическая амбулаторная контроль
(врач, диетврач, психолог, биохимические анализы: фен, тир, общий анализ крови, уровень общего белка в крови, оценка физического и психического развития)
0-36 месяцев жизни – каждые 3 месяца



ВСЕГДА ПО НЕОБХОДИМОСТИ



Клинические проявления злокачественной ФКУ



- тяжелые и быстро прогрессирующие неврологические нарушения (несмотря на правильный уровень фен в крови вследствие диетотерапии)
 - гипотония
 - спастический синдром
 - атаксия
 - нарушение глотания
 - беспокойство
 - прогрессирующая умственная отсталость
- тяжело купирующиеся приступы судорог – наиболее характерные (до 3 мес. жизни признаки заболевания могут отсутствовать!)





Клинические проявления злокачественной ФКУ



- Уровни фенилаланина нехарактерные!
 - высокие — как в классической ФКУ
 - низкие - как в мягкой гиперфенилаланинемии.

Прогрессирующее повреждение нервной системы в злокачественной ФКУ может вести к смерти ребёнка, если заболевание не будет обнаружено и не будет применено соответствующее лечение.

Blau N, PKU and BH4: Advances in Phenylketonuria and Tetrahydrobiopterin. SPS Publications, Heilbronn, 2006

Metabolic derangement	Therapy		Number of administrations/day		
Hyperphenylalaninemia	Low-Phe diet (according to the individual tolerance)	or	Tetrahydrobiopterin 2–10 mg/kg/day (PTPS, GTP-CH) 8–20 mg/kg/day (DHPR)	1 3–4 PTPS, GTP-CH DHPR	
Neurotransmitter deficiency	Hydroxylated precursors	and/or	Tetrahydrobiopterin 10–20 mg/kg/day	1 3–4 PTPS, GTP-CH DHPR	
	L-Dopa	{	initially: 1–2 mg/kg/day	3	{ eventually: ● fractionation into 6–8 administrations ● addition of dopamine agonists
			< 2 years: 5 mg/kg/day	3	
			> 2 years: 5–8 mg/kg/day	3	
	5-OH-Tryptophan	{	initially: 1–2 mg/kg/day	3	
			< 2 years: 5 mg/kg/day	3	
			> 2 years: 5–8 mg/kg/day	3	
	Carbidopa		1 mg/kg/day	1	
	Benserazide		1 mg/kg/day	1	
Monoamine oxidase inhibitors		L-Deprenyl: 0.3 mg/kg/day	1		
Catechol-O-methyl transferase inhibitors		Entacapone: 10–15 mg/kg/day	2–3		
Tetrahydrofolate depletion	Folinic acid		10–20 mg/day	1	

Table 3: Different options to be evaluated for the treatment of patients suffering from BH₄ deficiency.



Лечение злокачественной ФКУ



L-dopa и 5-ОН tryptofan
необходимо вводить очень медленно,
постепенно увеличивая дозу
не более чем 1 мг/кг в течение ряда
дней/недель.

Лечение начинать после определения
содержания нейротрансмитеров
в спинномозговой жидкости.



Наш опыт (X' 2012)



- В Поликлинике Метаболических Заболеваний ИМиР наблюдается
 - * В общем – ок. 850 больных
 - мягкая гиперфенилаланинемия – 196 человек
 - классическая фенилаланинемия - 642 человек
 - злокачественная гиперфенилаланинемия - дефицит ВН4 – 12 человек
- Вне контроля ок. 114 человек





Наш опыт

дети с ХФА рождённые в 2012 году

- В общем – 20 новорождённых

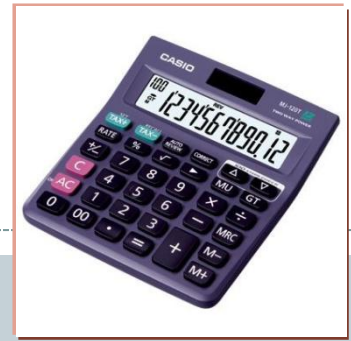
(полная диагностика: общие анализы крови, фен/тир; двугидроптериновая редуктаза DHPK, тест нагрузки ВН4, профиль выделенных из мочи биоптеринов)

- 12 детей – классическая ФКУ
- 2 детей - мягкая ФКУ
- 6 детей – мягкая ХФА





Задача 1



- Назначить низкофенилаланиновую диету для новорождённого ребёнка, 9 суток жизни, вес 3кг, **фен 36 мг%** (диагноз классической ФКУ подтверждён)

XP Anamix Infant (в 100 г) (1 м = 5,0 г/30 мл воды)

Белок – 13,1г

Фен – 0

Энергия – 457 ккал

PAM Universal

Белок – 75 г

Фен – 0

Энергия – 300 ккал

Грудное молоко

Белок – 1,1 г

Фен – 45 мг

Энергия – 70 ккал

Bebilon 1 (1 м – 4,5 г; 1м/30 мл воды)

Белок – 1,3 г

Фен – 53 мг

Энергия – 66 ккал

Bebiko 1 (1 м – 4,5 г; 1м/30 мл воды)

Белок – 1,3 г

Фен – 53 мг

Энергия – 66 ккал



Пример диеты



- Новорождённый, 9 суток жизни, **вес 3кг, фен 36 мг%**

XP Anamix Infant

10 x 60 мл = 600 мл → 200 мл/кг веса/сутки

1 мерка – 30 мл 1 мерка = 5 г препарата

100 мл – 3 мерки

6 x 3 = 18 мерных ложечек → 18 x 5,0 г = 90 г препарата

0,9 x 13,1 г белка = 11,79 г белка = **3,93 г Б/кг веса**

0,9 x 457 ккал = 411,3 ккал = **137,1 ккал/кг веса**



Пример диеты



- Новорождённый, 9 суток жизни, **вес 3кг,**
фен 36 мг%

Milupa – PKU- 1 Mix

$10 \times 60 \text{ мл} = 600 \text{ мл} \rightarrow 200 \text{ мл/кг веса}$

$1 \text{ мерка} = 4,3 \text{ г препарата} \rightarrow 30 \text{ мл воды}$

$100 \text{ мл} = 3 \text{ мерки}$

$10 \times 8,6 \text{ г (2 мерки)} = 86 \text{ г препарата}$

$0,86 \times 10,1 \text{ г белка} = 8,686 \text{ г белка} = 2,9 \text{ г Б/кг веса}$

$0,86 \times 514 \text{ ккал} = 442,04 \text{ ккал} = 147,35 \text{ ккал/кг веса}$



Пример диеты



- Новорождённый, 9 суток жизни, **вес 3,4 кг, фен 36 мг%**

PKU Anamix Infant

10 x 60 мл = 600 мл → 176,5 мл/кг веса/сутки

100 мл – 3 мерки

6 x 3 = 18 мерных ложечек → 18 x 5,0 г = 90 г препарата

0,9 x 13,1 г белка = 11,79 г белка = **3,47 г Б/кг веса**

0,9 x 457 ккал = 411,3 ккал = **120,97 ккал/кг веса**



Задача 2



Назначить низкофенилаланиновую диету

- Младенец, классическая ФКУ, лечённый,
5 недель жизни, вес 4,2 кг, **фен 3,9мг%**

Потребность в белке – 2,5 – 3,0 г/кг

в энергии – 120-130 ккал/кг

в фен – 130- 430 мг



Пример диеты



- Младенец, 5 недель жизни, вес 4,2 кг, **фен 3,9мг%**

	количество	Белок (г)	Фенилаланин (мг)	Калории (ккал)
PKU Anamix infant	50 г (10 м) 330 мл	6,6	0,0	228
Грудное молоко	400 мл	4,4	180,0	272
В итоге	730 мл	11,0	180,0	500
На кг веса в сутки	173,8 мл	2,62	42,86	119,05



Задача 3



- Назначить низкофенилаланиновую диету
- Младенец, классическая ФКУ, лечённый, 5 недель жизни, вес 4,2 кг, **фен 6,9мг%**

Потребность в белке – 2,5 – 3,0 г/кг

в энергии – 120-130 ккал/кг

в фен – 130 – 430 мг



Пример диеты



- Младенец, 5 недель жизни, вес 4,2 кг, **фен 6,9мг%**

	количество	Белок (г)	Фенилаланин (мг)	Калории (ккал)
PKU Anamix infant	60 г (12 м) 400 мл	7,86	0,0	274,2
Грудное молоко	330 мл	3,63	148,5	224,4
В итоге	730 мл	11,49	148,5	498,6
На кг веса в сутки	173,8 мл	2,74	35,35	118,71



Мягкая фенилкетонурия



Фен 7 (6) – 10 мг%

- частичная суплементация аминокислотной смесью

1-2 дозы формулы в сутки

небольшое ограничение фен в диете

- Цель: фен < 7 (6) мг%



- Необходимость проведения скрининга всей популяции новорожденных.
- Проведение диагностики разными методами в каждом случае гиперфенилаланинемии.
- Начало диеты с низким содержанием фенилаланина как можно раньше, оптимально до исполнения 21 суток жизни ребенка.
- Начало лечения сразу при уровнях фенилаланина > 10 мг %, или после нескольких дней ежедневного контроля, если концентрация фенилаланина удерживается в пределах 7-10 мг %
- Проведение лечения на основе современных препаратов без фенилаланина согласно определенным схемам, с учетом в каждом случае индивидуальной толерантности фенилаланина.





Рекомендации



- Регулярный мониторинг избранных биохимических показателей в крови больного (например, концентрации фенилаланина, тирозина, цельного белка), а также психического и физического развития больных.
- Лечение всю жизнь всех больных ФКУ, а в частности девушек и женщин до зачатия и в период всей беременности (МФКУ).
- Мониторинг лечения больных с ФКУ.



Спасибо за внимание

