

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я
21 грудня 2012 року № 1118

**УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ
ПЕРВИННОЇ ТА ВТОРИННОЇ
СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ
ФЕНІЛКЕТОНУРІЯ**

2014

Перелік скорочень, що використовуються в протоколі

АГС – адреногенітальний синдром
АК – амінокислоти
АФ – амілофени
ВГ – вроджений гіпотиреоз
ВНАК- великі нейтральні амінокислоти
ГРХ-МС – газорідні хроматографія – мас-спектрометрія
ГФА – гіперфенілаланінемія
ДОФА – декарбоксилаза – 4 – дігідроксифенілаланін
КОМТ – катехол-0-метилтрансфераза
МАО – моноаміноксидаза
МБ – малобілкові продукти
МВ – муковісцидоз
ПОФ – порушення обміну фенілаланіну
СН – скринінг новонароджених
ТИР - тирозин
ТШХ – тонкошарова хроматографія
ФКУ – фенілкетонурія
ФА – фенілаланін
ВН₄ – тетрагідробіоптерин
DHPR – дігідроптерідінредуктаза
DRD – ДОФА-залежна дистонія
GTPCH I – гуанозин-5-тріфосфатціклогідролаза I
5-НТ – 5-гідрокситриптофан
РАН – фенілаланін-4-гідроксилаза
PCD – птерін-4-а-карбіноламіндегідратаза
PTPS – пірувоіл-терагідроптерансінтаза
SR – сепіаптеринредуктаза

РОЗДІЛ 1

Паспортна частина

1.1 Діагноз - Класична фенілкетонурія (ФКУ)

Інші види гіперфенілаланінемії (ГФА)

1.2 Шифр МКХ-10 - E 70.0 - Класична фенілкетонурія

E70.1 Інші види гіперфенілаланінемії

1.3 Для кого призначений протокол –Протокол призначений для лікарів-неонатологів, лікарів-педіатрів, лікарів-генетиків, лікарів-спеціалістів та медичного персоналу, який бере участь у діагностиці та наданні медичної допомоги пацієнтам з ФКУ.

1.4 Мета – Покращання організації та якості діагностики у новонароджених метаболічних дефектів обміну ФА, які можуть призвести до розвитку клінічних ознак захворювання, в тому числі, розумової відсталості; постановка діагнозу в можливо більш ранні терміни (до 1-го місяця), введення специфічного лікування, що попередить інвалідизацію, розвиток розумової відсталості й інші ускладнення.

1.5 Дата складання протоколу – 2014 рік.

1.6 Дата наступного перегляду – 2017 рік.

1.7 Розробники:

Методичний супровід та інформаційне забезпечення:

- Ліщішина О.М.** Директор Департаменту стандартизації медичних послуг ДП «Державний експертний центр МОЗ України», к.мед.н, ст.н.с.
- Горох Є.Л.** Начальник Відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій ДП «Державний експертний центр МОЗ України», к.т.н.
- Шилкіна О.О.** Начальник Відділу методичного забезпечення нових технологій в охороні здоров'я ДП «Державний експертний центр МОЗ України»
- Чагарна Н.С.** Експерт Відділу доказової медицини ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

Адреса для листування: Департамент стандартизації медичних послуг ДП «Державний експертний центр МОЗ України», м. Київ. Електронна адреса: omlstand@gmail.com.

Електронну версію документу можна завантажити на офіційному сайті Міністерства охорони здоров'я:

<http://www.moz.gov.ua> та http://www.pharma-center.kiev.ua/view/b_smd.

Рецензенти:

Фенілкетонурія (ФКУ) - спадкове захворювання, в основі якого лежить порушення амінокислотного обміну. ФКУ поєднує кілька генетично гетерогенних форм порушення обміну фенілаланіну (ФА), схожих за клінічними ознаками (**Додаток 1**). Це класична ФКУ, обумовлена дефіцитом фенілаланін-4-гідроксилази (ФАГ), та атипові форми ГФА, що зв'язані з порушенням синтезу тетрагідробіоптерину (ВН₄), коферменту, який бере участь у процесах гідроксилювання ароматичних амінокислот, у тому числі фенілаланіну і тирозину. Міжнародна база даних 133 лабораторій повідомляє середню граничну концентрацію для ФА - в межах 65-234 мкмоль/л (1,08мг/% - 3,9мг/%) і співвідношення ФА/ТИР > 3 як не норма Дефіцит ФАГ є аутосомно-рецесивним порушенням. Ген розташований на хромосомі 12q23.1. Описано більше ніж 500 різних мутацій в гені ФАГ, більшість є точковими мутаціями, але також спостерігаються делеції, дуплікації і інсерційні мутації. Більшість місенс - мутацій призводять до аномального скупчення білків ФАГ, підвищеному білковому обміну та/або зниженню активності.

Позитивний досвід лікування хворих на класичну ФКУ дієтою з обмеженням ФА, є доказом того, що накопичення ФА і продуктів його аномального метаболізму є ключовою ланкою в патогенезі ураження центральної нервової системи при даній патології. Раннє виявлення ФКУ у новонароджених, своєчасне і правильне ведення таких хворих з перших днів життя має вирішальне значення, тому що попереджає затримку розумового розвитку дітей. Але, навіть у пацієнтів, яким проводилося лікування з народження, можуть з'являтися неврологічні та психологічні проблеми. Навіть важко розумово відсталі дорослі з пізно діагностованим дефіцитом ФАГ показують поліпшення поведінки при зниженні рівня ФА крові. Вагітність представляє особливу проблему для жінок з дефіцитом ФАГ, так як високі рівні ФА токсичні для мозку плоду і разом з іншими тератогенними ефектами призводять до встановлення синдрому материнської ФКУ. Поява даних про токсичні ефекти підвищеного материнського ФА на розвиток плоду, **призвело до висновку про необхідність лікування даного захворювання протягом усього життя.**(Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline Jerry Vockley MD, PhD1.2, Hans C.Andersson, MD 3)

1.8 Епідеміологічна інформація

За даними неонатального скринінгу, поширеність ФКУ в різних регіонах України коливається від 1:4500 до 1:10000, у середньому частота даного захворювання серед немовлят складає 1:7697 (2008 г) - 1:7027 (2010). Найбільш часто зустрічається класична форма ФКУ, при якій дієтотерапія є єдиним ефективним методом лікування, на частку «атипових» форм захворювання припадає 1- 3 % випадків (**Додаток 2**).

Клінічні ознаки ФКУ досить довго можуть носити неспецифічний характер, що значно погіршує можливість своєчасної їх діагностики. Пізня діагностика, в свою чергу, призводить до повної маніфестації ФКУ, до інвалідизації, а рання діагностика і адекватне лікування зупиняють порушений метаболізм, спрямовуючи його в нормальне русло за рахунок патогенетичної терапії. Програма діагностики

ФКУ повинна містити в собі скринінг тести, тонкошарову хроматографію (ТШХ) АК, високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ), газорідинну хроматографію - тандемну мас-спектрометрію (ТМС), молекулярну та ензимодіагностику. Додаткові дослідження необхідні, щоб визначити причину підвищеного ФА в крові і повинні включати аналіз обміну птеринів. Генотипування ФАГ призначається для поліпшеного планування лікування. Визначення ферментативної активності ФАГ досліджується тільки в тканинах печінці та нирок, тому не підходить для скринінгу ФКУ.

РОЗДІЛ 2. Загальна частина

2.1 Для установ, що проводять перший етап скринінгу.

Розділ 1. Організація першого етапу скринінгу

Положення протоколу

Забезпечити доступність скринуючих програм в закладах, які проводять масовий скринінг новонароджених на ФКУ для раннього(своєчасного) встановлення діагнозу та проведення диспансерного нагляду за пацієнтами з ФКУ, що передбачені цим УКПМД.

Обґрунтування

Важливим для діагностики ФКУ є **скринуючі програми**, що проводяться у більшості розвинених країн світу і надають можливість виявити хворобу на доклінічному етапі в період новонародженості. Проведення програм скринінгу новонароджених може виправдуватися лише в тих випадках, коли: 1) у наявності користь для індивіда від раннього розпізнавання хвороби; 2) мається надійний тест для проведення скринінгу; 3) існує задовільна програма по обслуговуванню на місцях; і 4) доступна чи існує можливість лікування чи профілактики хвороби.

Проведення масового скринінгу на ФКУ дозволяє своєчасно розпочати лікування, надати адекватну медико-генетичну допомогу хворим та їх родинам, стежити за динамікою популяційних частот ФКУ в різних регіонах України. Для дослідження використовується капілярна кров, узята на спеціальний хроматографічний папір. Скринінг новонароджених дозволяє рано, на безсимптомній стадії почати лікування, попередити незворотні ураження нервової системи й інші важкі наслідки патології.

На першому етапі діагностики ФКУ слід використовувати **масовий скринінг** новонароджених. **Первинна мета** неонатального скринінгу - ідентифікувати немовлят з метаболічним дефектом, що може призвести до розвитку клінічних ознак захворювання, в тому числі, розумової відсталості.

Необхідні дії

Обов'язкові:

1. Наявність повної системи, що гарантує правильний збір зразків матеріалу від новонароджених.
2. Проведення лабораторного аналізу.
3. Затвердження на рівні закладу письмового локального протоколу, що розроблений на основі цього УКПМД.

Обстежувати необхідно:

- а. всіх новонароджених на 3-5 добу після народження у пологовому закладі або у відділенні патології новонароджених до того, коли дитина буде виписана додому. Якщо є сумніви відносно своєчасного надходження білка (своєчасно розпочатого білкового харчування дитини) необхідно провести повторне тестування на 1-4 тижні життя. Також необхідно тестувати дітей, що народжені поза пологового закладу або виписані з пологового закладу раніше 2-ї доби у дитячій поліклініці. Якщо скринінг проведено в перші 24 години, то цим дітям необхідно провести обстеження повторно у віці до 2 тижнів для виявлення пропущених випадків.
 - б. хворих/передчасно народжених новонароджених на 7 добу життя; незалежно від виду вигодовування і лікування антибіотиками.
2. Взяття зразків крові у новонароджених для скринінгу здійснюється за наявності інформованої згоди одного з батьків за формою згідно з **додатком 3**.
 3. У разі виписки або переведення новонародженого за медичними показаннями до іншого закладу охорони здоров'я у виписці з карти розвитку новонародженого (форма N 097/о, затверджена Наказом МОЗ України від 26.07.1999 року N 184 "Про затвердження форм облікової статистичної документації, що використовується в стаціонарах лікувально-профілактичних закладів") робиться письмове повідомлення про взяття зразків крові на дослідження за програмою скринінгу із зазначенням переліку захворювань, на які проводиться обстеження.
 4. У разі необхідності - підтвердити результати скринінгу до 3-4 тижнів життя дитини.
 5. Забезпечити проходження спеціальної підготовки лікарів-неонатологів, лаборантів і медсестер у закладах, що проводять масовий скринінг новонароджених.

Бажані:

1. Забезпечення ведення електронної бази даних та комп'ютерної обробки інформації, що міститься в первинній медичній документації.

Розділ 3. Функціональні обов'язки учасників скринінгу

3.1 Відповідальність за обстеження всіх новонароджених у пологових установах, якість взятих зразків і своєчасність їхньої доставки в регіональну

централізовану скринуючу лабораторію несе головний лікар та завідувач неонатальним відділенням. В медико-генетичному Центрі (консультації) розробляються та направляються в клінічні відділення інструкції щодо забору, збереженню та транспортуванню проб для лабораторних досліджень.

3.2 Необхідні дії старшої сестри відділення новонароджених чи старшої акушерки.

Старша сестра відділення новонароджених чи старша акушерка зберігає у себе бланки хроматографічного паперу і відповідає за їхнє маркірування відповідно до «Журналу забору крові», що зберігається у відділенні. Журнал має наступні графи: № п/п, дата забору матеріалу, дата народження дитини, № історії, прізвище дитини, оцінка про одержання ліків, розпис особи, що робила забір крові, дата відправлення в централізовану лабораторію. На бланку, в незалежності від типу, вказується назва медичного закладу, код медичного закладу, ПІБ матері, № реєстрації пологів, телефон матері, адреса проживання дитини, дата народження, час народження, стать, дата забору крові, час забору крові, зразок: перв./повт., термін гестації в тижнях, вага, наявність ВВР, жовтяниці, асфіксії, інфуз/терапія, ПІБ відповідального.

3.3 Необхідні дії лікаря-неонатолога

Обов'язкові:

1. Робить позначку в історії новонародженого про забір крові на скринуючи програми.

2. У разі, якщо кров не була узята - вказується причина. Тут же робиться позначка про забір крові на фоні медикаментозної терапії. У даному випадку аналіз повинний бути зроблений повторно після закінчення медикаментозного лікування.

3. Матеріалом для дослідження служить капілярна кров новонароджених. Забір зразка крові здійснюється у доношених здорових новонароджених на 3-5-у добу після народження.

4. У випадку, коли аналіз не може бути взятий у пологовому закладі (переведення у відділення передчасно народжених, відділення новонароджених з ураженням ЦНС, інфекційні та хірургічні відділення та ін.) забір здійснюється на 7 добу життя в тім відділенні, де знаходиться немовля.

5. Лікар-неонатолог переглядає всі зразки крові. У випадку дефектного зразка забір крові повинний бути зроблений повторно.

6. Головний лікар забезпечує відділення новонароджених необхідними засобами для транспортування зразків у регіональну централізовану скринуючу лабораторію.

3.4 Необхідні дії лаборанта

Обов'язкові (додаток 4):

1. Робить забір крові, використовуючи при цьому стерильний скарифікатор, антисептичний розчин, стерильну марлю, гумові рукавички та бланки для забору крові.

2. Бланком для забору крові служить спеціальний німецький хроматографічний папір фірми Шляйхер та Шульц типу Whatman 903™.
3. Перед та після забору крові слід не допускати контакту бланка з іншими поверхнями.
4. Місцем пунктування є п'яточка новонародженого, медіально від лінії, проведеної від великого пальця до п'яти чи латерально від лінії, проведеної від проміжку між 4-м та 5-м пальцями та п'ятою. Зігрівають передбачуване місце пунктування теплою водою протягом 3-5 хв., потім протирають місце передбачуваної пункції тампоном, змоченим в антисептичному розчині, після чого необхідно добре просушити це місце стерильною марлею, щоб уникнути гемолізу.
5. **При заборі крові скарифікатор необхідно направляти перпендикулярно до поверхні, глибина пунктування - не більш 2,5 мм (виникає небезпека розвитку остеомієліту). Не допускається масування п'яточки (виникає небезпека гемолізу, перемішування інтерстиціальної та внутрішньоклітинної рідини).**
6. П'яту тримають на рівні серця для запобігання розвитку венозного стазу. Першу краплю крові витирають, потім прикладають бланк перпендикулярно наступній краплі крові та просочують бланк кров'ю наскрізь.
7. Для подальшого визначення рівня метаболітів, на бланк необхідно нанести дві плями крові округлої форми, діаметром не менш 10 мм.
8. Бланки висушуються на повітрі в горизонтальному положенні в сухому, чистому приміщенні не менш 4-х годин.
9. Забруднення чи зволоження повинне бути виключене, тому що це може служити причиною помилкового результату.
10. Не допускається зіткнення вологих бланків між собою.
11. Бланк, що містить кров новонародженого повинен бути направлений до регіональної централізованої скринуючої лабораторії не пізніше 48 годин після забору крові.

3.5 Регіональна централізована скринуюча лабораторія:

1. Відповідає за правильність виконання аналізу та щомісячне повідомлення результатів у заклади, де проводився забір матеріалу. Необхідно бути впевненими, що всі новонароджені пройшли обстеження до 28 дня життя.

2. **З моменту реєстрації за збереження матеріалу відповідає спеціаліст, який проводить дослідження.** Результат повинен бути отриманий протягом 3-х робочих днів з дня надходження зразка в лабораторію. Діти з аномальними результатами повинні бути негайно (протягом 24 годин) спрямовані на подальше обстеження і лікування.

3. Уся подальша робота по проведенню досліджень фіксується в журналах, форми яких затверджені наказом МОЗ України №1 від 04.01.2001 р. "Медична документація".

4. Аналіз біологічного матеріалу, який надходить в лабораторію в непридатному для дослідження стані, не проводиться, про що відмічається в журналі дефектів та сповіщається у пологову установу.

5. Знезараження біологічного матеріалу (проб) проводиться згідно вимог нормативної документації (наказ МОЗ СРСР № 408 від 12.07 1989 «О мерах по снижению заболеваемости гепатитами в стране», наказ МОЗ СРСР № 720 від 31.07.1978 року «Об улучшении медицинской помощи больными с гнойными хирургическими заболеваниями и усилении мероприятий по борьбе с внутрибольничной инфекцией», ОСТ 42-21-2-85 "Стерилизация и дезинфекция изделий медицинского назначения. Методы, средства и режимы", наказ МОЗ України №120 від 25.05.2000 "Про вдосконалення організації медичної допомоги хворим на ВІЛ-інфекцію").

6. Термін зберігання журналу реєстрації зразків та їх результатів згідно наказу МОЗ України №1 від 04.01.2001 "Медична документація" складає 3 роки. Маркіровані зразки крові новонароджених зберігають в централізованій лабораторії на протязі 1 року.

7. Специфічність тестування складає 99,9%.

8. Оптимальний скринінг повинний проводитися у новонароджених старше 48 годин та до 7-ми добового віку (не раніше 24 годин після початку білкового харчування).

9. Лабораторні результати на всіх новонароджених повинні передаватися голові пологової установи, яка доставила зразки крові в регіональну централізовану скринуючу лабораторію Центру.

10. Підтверджуюча діагностика повинна бути проведена швидко, щоб новонароджені, хворі на ФКУ почали одержувати лікування не пізніше 3- 4 тижня життя. Дієтотерапію необхідно починати як тільки діагноз підтверджено.

11. При отриманні повторного позитивного результату співробітники Центру зв'язуються з пологовою установою (або використовують інформацію, що надана на бланку), з'ясовують домашню адресу, лікувальний заклад, під спостереження якого надійшло немовля; потім зв'язуються з дільничним педіатром, що спостерігає новонародженого та забезпечує явку родини в Центр.

12. Аномальні результати мають бути занесені в реєстр ФКУ. Позитивний результат скринінгу повідомляється батькам "віч-на-віч" лікарем. Всі позитивні тести повинні бути підтверджені кількісними методами визначення рівня ФА.

13. Необхідно виключити порушення обміну біоптерину.

Завідувач дитячої консультацією та дільничний педіатр зобов'язані забезпечити швидкий постскринінговий етап: повторне обстеження первинно виявлених позитивних немовлят, обстеження новонароджених, що за якимись причинами не були обстежені раніше, явку в медико-генетичний центр дитини з підтвердженим діагнозом.

Можливі помилки при проведенні скринуючих програм:

1. використання бланків, що не відповідають вимогам;
2. помилкове маркірування бланків чи її відсутність;
3. неправильний термін збору зразків;
4. порушення правил забору крові;
5. пізніє транспортування зразків у лабораторію;

6. відсутність постскринінгового етапу (повторного забору крові відразу після повідомлення даних про первинний позитивний результат, забезпечення явки до лікаря-генетика).

Шляхи подолання помилок:

1. дотримання правил забору матеріалу та маркірування бланків;
2. регулярна доставка зразків у лабораторію;
3. забезпечення повторного взяття крові до 3-х тижневого віку дитини та призначення лікування у віці 3-4 тижня.

3.6. Для установ, що надають спеціалізовану медичну допомогу

Розділ 1. Організація надання медичної допомоги

Положення протоколу

Забезпечити доступність медичної допомоги в закладах, що надають спеціалізовану медичну допомогу, виконання діагностичних заходів та консультацій спеціалістів з метою уточнення клінічного діагнозу та оптимізації медикаментозного і немедикаментозного лікування, проведення диспансерного нагляду профільними спеціалістами пацієнтів з наявними ускладненнями та супутніми захворюваннями.

У разі необхідності забезпечити доступність направлення пацієнта до установ, що надають вторинну стаціонарну медичну допомогу або третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу для остаточного встановлення діагнозу і проведення лікування.

Обґрунтування

Уточнення клінічного діагнозу дозволяє рано, на безсимптомній стадії почати лікування, попередити незворотні ураження нервової системи й інші важкі наслідки патології.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові:

1. Розробити на основі даного уніфікованого клінічного протоколу спеціалізованої (вторинної) медичної допомоги «ФКУ» та затвердити на рівні медичного закладу локальний протокол медичної допомоги та клінічний маршрут пацієнта з ФКУ, що розроблений на основі УКПМД.
2. Забезпечити проведення другого етапу скринінгу з обов'язковим визначенням рівню ВН₄ крові у всіх новонароджених з підвищеним рівнем ФА. (Додаток 5)
3. Забезпечити проведення всім пацієнтам, які вперше направлені до закладів, що надають спеціалізовану (вторинну) амбулаторну медичну допомогу, повного обсягу лабораторних та інструментальних досліджень, необхідних для уточнення діагнозу, визначення загального ризику ускладнень та супутніх захворювань (Додаток 17). За неможливості виконання досліджень в закладах, що надають вторинну амбулаторну медичну допомогу, лікар повинен направити

- пацієнта до закладів, що надають вторинну стаціонарну чи третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу.
4. Після уточнення діагнозу призначити специфічне лікування до 3-4 тижнів життя дитини.
 5. Стабілізувати рівень метаболітів крові до 6-8 тижнів життя дитини.
 6. Забезпечити надання всім пацієнтам консультативного висновку лікаря-спеціаліста та рекомендацій щодо подальшого ведення лікарем, що надає первинну або вторинну медичну допомогу.
 7. В доступній формі надати батькам пацієнтів інформацію щодо стану здоров'я дитини, подальшого перебігу захворювання та алгоритму лікувально-діагностичних заходів, які будуть проводитись в закладах, що надають спеціалізовану вторинну медичну допомогу.
 8. Забезпечення проведення диспансерного нагляду лікарями-спеціалістами за пацієнтами, що знаходяться на дієтотерапії та/або медикаментозній терапії (**Додаток 6**). На них має бути заповнена форма “Контрольна карта диспансерного нагляду” (форма № 030/о). В залежності від виявлених хронічних ускладнень спостереження ведуть: генетик, невролог, педіатр, психіатр, акушер-гінеколог (вагітні з ФКУ), дієтолог.

Бажані:

9. Забезпечення ведення електронної бази даних та комп'ютерної обробки інформації, що міститься в первинній медичній документації.
10. Надання всім пацієнтам з ФКУ інформаційних матеріалів (друкованих, аудіо, відео, Інтернет-технологій тощо) щодо захворювання, його ускладнень, тактики поведінки при погіршенні перебігу хвороби.

Розділ 4. Лікування ФКУ

Положення протоколу

Мета лікування пацієнта з ФКУ – своєчасно розпочати лікування, надати адекватну медико-генетичну допомогу хворим та їх родинам. *Забезпечення максимального зниження ризику розвитку ускладнень ФКУ за рахунок досягнення та підтримання цільового рівня визначених показників та ефективного лікування супутніх клінічних станів.*

Важливо надавати послідовну інформацію щодо стану дитини батькам пацієнта з ФКУ та дорослим пацієнтам з ФКУ і, при необхідності, особам, які доглядають за пацієнтами.

Обґрунтування

Існують докази, що своєчасне призначення терапії у пацієнтів із ФКУ попереджає розвиток захворювання, розвиток ускладнень і інвалідизацію пацієнтів. Надання послідовної інформації батькам пацієнтів з ФКУ і, при необхідності, особам, які доглядають за пацієнтами, дає можливість зробити

усвідомлений вибір та зменшити занепокоєння і заохочує дотримуватися рекомендацій щодо лікування, і тим самим дає змогу покращувати результати.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові:

1. Розробити індивідуальний план медичної допомоги. Цей план підлягає перегляду щорічно або, в разі необхідності, частіше. План коректується відповідно до обставин, а також з урахуванням ново виявлених медичних показників.
2. Надати батькам пацієнта, дорослому пацієнту з ФКУ інформацію про стан його здоров'я, контроль захворювання, рекомендації щодо лікування у доступній формі.
3. Забезпечити батьків пацієнтів, та дорослих пацієнтів з ФКУ інформаційним листом «Харчовий світлофор» (додаток 10), «Інформаційним листом для батьків пацієнтів та пацієнтів з ФКУ».
4. Встановити та погодити з батьками пацієнтів, та дорослими пацієнтами цільові значення рівню ФА (Додаток 7). При встановленні цільового значення ФА брати до уваги:
 - 4.1 ризик розвитку неврологічних порушень (затримка психомоторного розвитку з виходом у розумову відсталість, судоми, епі-еквіваленти, порушення м'язового тонуусу й рефлексорної сфери, аномалії поведінки та ін.);
 - 4.2 ризик розвитку ураження шлунково-кишкового тракту (блювота, зниження апетиту, помірне збільшення печінки);
 - 4.3 ризик розвитку ураження шкіри (дерматити, екзема, гіпопигментація шкіри та її дериватів);
 - 4.4 ризик розвитку ураження нирок (вторинна тубулопатія, обумовлена виведенням патологічних продуктів метаболізму, що супроводжується специфічним запахом сечі);
 - 4.5 вік пацієнта;
 - 4.6 інтенсивність лікування;
 - 4.7 ризик і наслідки ГФА при вагітності (Додаток 8, 9)
5. Направити пацієнта до установ, що надають вторинну стаціонарну медичну допомогу:
 - 5.1 при значному зменшенні маси тіла на фоні лікування;
 - 5.2 при виявленні ознак ускладнень ФКУ з метою уточнення діагнозу та корекції лікування;
 - 5.3 при прогресуванні хронічних ускладнень ФКУ та супутніх захворювань.

Бажані:

6. Для батьків пацієнтів, у яких діагностовано ФКУ, забезпечити проходження принаймні одного навчального циклу щодо стану дитини та його контролю, можливих ускладнень ФКУ, тактики поведінки при погіршенні перебігу та інш.

7. Залучати батьків пацієнтів з ФКУ, які мають досвід ефективного контролю рівня ФА, до сприяння у роботі місцевої групи спеціалістів з надання спеціалізованої допомоги іншим пацієнтам (у співпраці з локальними, регіональними чи національними асоціаціями родин з ФКУ).
8. Надавати інформацію батькам пацієнтів та дорослим пацієнтами про асоціації та їхні контактні дані.
9. В інтервалах між візитами підтримувати та контактувати з батьками пацієнта та дорослими пацієнтами по телефону.

4.1. Немедикаментозні методи лікування ФКУ.

Положення протоколу

Основними завданнями не медикаментозного лікування пацієнтів з ФКУ є корекція харчування.

Обґрунтування

Існують докази того, що не медикаментозні методи лікування сприяють нормалізації рівня ФА, попередженню незворотних уражень нервової системи й інших важких наслідків патології. В зв'язку з цим, лікування потребує пожиттєвого дотримання комбінованого дієтичного харчування (амінокислотними сумішами - спеціальними продуктами дієтичного харчування) і природними продуктами харчування з обмеженим вмістом фенілаланіну. Співвідношення складових дієтичного харчування повинне визначатися лікарем-генетиком, який проводить диспансерне пожиттєве спостереження сім'ї в залежності від рівня ФА.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові:

1. Оцінити стан психомоторного розвитку пацієнта з ФКУ (Додаток 11)
2. Оцінити рівні ФА (Додаток 7)
3. Визначити кількість споживчих речовин в раціоні хворого ФКУ (Додаток 12, 13)
4. Контролювати дотримання схеми диспансерного нагляду (Додаток 7, 17)

Бажані:

5. Залучення батьків пацієнта и дорослих пацієнтів до участі в програмах немедикаментозної корекції – Школи здоров'я, програми психологічної та фізичної реабілітації тощо.
6. Направити пацієнта із неврологічними, соматичними ускладненнями до установ, що надають вторинну медичну допомогу (до гастроентеролога, невролога, спеціаліста з лікувальної фізкультури тощо).

4.2. Медикаментозні методи та особливості дієтичного лікування атипових форм ФКУ.

Положення протоколу

Медикаментозні та дієтичні методи лікування призначені для досягнення найкращого контролю ФА та виключення важких гіпо/гіперфеніланемій.

Обґрунтування

Забезпечення контролю цільового рівня ФА в крові за допомогою дотримання дієтотерапії досягається лише при класичній формі ФКУ, ГФА. Медикаментозні методи лікування на додаток до не медикаментозних допомагають досягти цільового рівня ФА в крові при атипових формах ФКУ. Призначення медикаментозної терапії для контролю ФА запобігає розвитку ускладнень.

Особливості лікування атипових форм ФКУ

Порушення недостатності ВН₄ викликаються мутацією будь-якого з цілого ряду ферментів і тому є досить гетерогенними по своїй клінічній картині і за клінічним перебігом хвороби. Зокрема, пацієнти з недостатністю ВН₄ є не тільки схильними до ГФА (головним чином всі недостатності, за винятком домінантно успадкованих недостатностей ГТРСН і рецесивно успадкованих дефектів SR), а й характеризуються множинними розладами трансміттерної функції, що серед інших несприятливих результатів призводить до неврологічних та психічних розладів, до порушення автономного регулювання і до ендотеліальної дисфункції. Фактично, клінічна картина недостатності ВН₄ в основному викликається ефектами виснаження нейротрансмітерів.

Таким чином, терапевтичний підхід до лікування недостатності ВН₄ залежить від виду мутації, а також від ступеня виснаження нейротрансмітерів в ЦНС.

В більшості випадків лікування різних форм недостатності ВН₄ проводиться за допомогою нейротрансмітерних попередників (L-3-4-гідроксіфеніланіну і 5-гідроксітріптофану), дозування підбирається індивідуально в залежності від віку пацієнта (Додаток 14).

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові:

1. При недосягненні індивідуального цільового рівня ФА за допомогою немедикаментозних методів пацієнту з атиповою ФКУ провести фармакотерапію. Проводити оцінку ефективності фармакотерапії. При недосягненні цільового рівня ФА упевнитись, що пацієнт виконує рекомендації щодо прийому призначених ліків.
2. При неефективності наданої медикаментозної терапії при виконанні всіх рекомендацій направити пацієнта до установи, що надає третинну медичну допомогу.

4.3 Алгоритм діагностики атипової форми ФКУ

Атипові форми ФКУ можливо виявити при проведенні масового скринінгу, тому що високі концентрації ФА сполучаються з підвищенням неоптерину та біоптерину в біологічних рідинах. При дефіциті біоптеринсинтетази можливо виявити значне підвищення рівня неоптерину, що супроводжується зниженням рівня біоптерину (збільшення співвідношення неоптерин/біоптерин; у дітей з дефіцитом редуктази співвідношення неоптерин/біоптерин низьке).

Для виявлення дефіциту BH_4 необхідно обстежувати:

1. всіх новонароджених з рівнем ФА крові вище ніж 240 мкмоль/л (4 мг/%)
2. старших дітей з неврологічними порушеннями і ознаками.

Рекомендуються наступні дослідження

1. Аналіз птеринів крові та сечі
2. Вимірювання активності DHPR в сухих плямах крові
3. Тест навантаження з BH_4 . Навантажувальний BH_4 тест є додатковим діагностичним інструментом для швидкої диференційної діагностики між класичною ФКУ (не реагуючої на лікування) і варіантами недостатності BH_4 .

(Додаток 15)

Перші два дослідження дозволяють проводити диференційний діагноз між всіма дефектами BH_4 .

Розділ 5. Диспансерне спостереження

5.1. Моніторинг показників діагностичних процедур та контроль відвідування лікарів.

Положення протоколу

Проводиться моніторинг показників діагностичних процедур та контроль відвідування лікарів. Проведення моніторингу пацієнтів потребує забезпечення наступності ведення пацієнта лікарям, що надають первинну та вторинну медичну допомогу.

Обґрунтування

Моніторинг показників діагностичних процедур відвідування лікарів дозволяє оцінити адекватність терапії та при необхідності її коригувати, сприяє ранньому виявленню ускладнень.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові:

1. Проводити моніторинг показників обов'язкових діагностичних процедур (Додаток 17).
2. Контролювати частоту відвідування генетика, невролога, та інших спеціалістів залежно від віку пацієнтів та форми ФКУ (Додаток 7,17.)
3. Забезпечити проведення моніторингу біохімічних показників та рівня ФА.

Бажані:

1. Ідентифікація генів методом полімеразної ланцюгової реакції
2. Рентгенографія кисті руки
3. Рентгенографія великої гомілкової і малої гомілкової кісток
4. Магнітно-резонансна томографія головного мозку
5. Дослідження рівня загального глобуліну в крові
6. Визначення альбумін/глобулінового співвідношення в крові

Розділ 6. Індикатори якості.

6.1. Назва індикатора

Наявність у лікаря генетика локального протоколу ведення пацієнта з ФКУ.

6.1.1. Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги: „Фенілкетонурія”.

6.1.2. Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор

Структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій

6.1.3. Організація (заклад охорони здоров'я), яка надає необхідні вихідні дані

Дані надаються лікарями медико-генетичних кабінетів, медико-генетичних консультацій, медико-генетичних центрів, розташованими в районі обслуговування, до структурного підрозділу з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

6.1.4. Характеристики знаменника індикатора

А) Джерело (первинний документ)

Звіт структурного підрозділу з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість лікарів генетиків, зареєстрованих в районі обслуговування.

Б) Опис знаменника

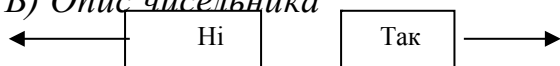
Знаменник індикатора складає загальна кількість лікарів-генетиків, зареєстрованих в районі обслуговування.

6.1.5 Характеристики чисельника індикатора

А) Джерело (первинний документ)

ЛПМД, наданий лікарем генетиком медико-генетичних кабінетів, медико-генетичних центрів

Б) Опис чисельника



Чисельник індикатора складає загальна кількість лікарів генетиків (медико-генетичних кабінетів, медико-генетичних центрів), зареєстрованих в районі обслуговування, для яких задокументований факт наявності локального протоколу медичної допомоги пацієнтам з ФКУ (наданий екземпляр ЛПМД).

6.1.6. Алгоритм обчислення індикатора

А) Тип підрахунку

Ручне обчислення

Б) Детальний опис алгоритму

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій. після надходження інформації від всіх лікарів генетиків, зареєстрованих в районі обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника та наводиться у відсотках.

6.1.7. Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів (ЛПМД) у закладах, що надають спеціалізовану медичну допомогу в регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам ЛПМД, відповідність ЛПМД чинним УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження ЛПМД в закладах охорони здоров'я.

Бажаний рівень значення індикатора:

2014 рік – 50%

2015 рік – 90%

2016 рік та подальший період – 100%.

6.2 Назва індикатора

Відсоток пацієнтів, для яких отримано інформацію про медичний стан протягом звітного періоду.

6.2.1 Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги: Ведення пацієнтів з ФКУ.

6.2.2. Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор

Лікар генетик медико-генетичного кабінету, медико-генетичного центру, медико-генетичної консультації, структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

6.2.3. Організація (заклад охорони здоров'я), яка надає необхідні вихідні дані

Дані про кількість пацієнтів, які складають чисельник та знаменник індикатора, надаються лікарями генетиками (медико-генетичного кабінету, медико-генетичної консультації, медико-генетичного центру), розташованими в районі обслуговування, до структурного підрозділу з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

6.2.4. Характеристики знаменника індикатора

А) Джерело (первинний документ)

Медична карта амбулаторного хворого (форма 025/о). Контрольна карта диспансерного нагляду (форма 030/о).

Б) Опис знаменника

Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів на ФКУ, які перебувають під диспансерним наглядом у лікаря генетика (медико-генетичного кабінету, медико-генетичної консультації, медико-генетичного центру).

6.2.5. Характеристики чисельника індикатора

А) Джерело (первинний документ)

Медична карта амбулаторного хворого (форма 025/0), вкладний листок №2 "Щорічний епікриз на диспансерного хворого")

Контрольна карта диспансерного нагляду (форма 030/о) (пункт "7.Контроль відвідувань")

Б) Опис чисельника

Чисельник індикатора складає загальну кількість пацієнтів лікаря генетика медико-генетичного кабінету, медико-генетичної консультації, медико-генетичного центру, пацієнтів з ФКУ, для яких наявні записи про медичний огляд протягом звітного періоду та наведена інформація про медичний стан пацієнта із зазначенням деталей медичного огляду.

6.2.6. Алгоритм обчислення індикатора

А) Тип підрахунку

Ручне обчислення

При наявності автоматизованої технології ЗОЗ, в якій обробляються формалізовані дані щодо медичної допомоги в обсязі, що відповідає Медичній карті амбулаторного хворого (форма 025/0) або Контрольній карті диспансерного нагляду (форма 030/о) – автоматизована обробка.

Б) Детальний опис алгоритму

Індикатор обчислюється лікарем генетиком медико-генетичного кабінету, медико-генетичного центру, медико-генетичної консультації шляхом ручного або автоматизованого аналізу інформації Медичних карт амбулаторного хворого (форма 025/0) або Контрольних карт диспансерного нагляду (форма 030/о).

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження від всіх лікарів генетиків медико-генетичного кабінету, медико-генетичної консультації, медико-генетичного центру), зареєстрованих в регіоні обслуговування, інформації щодо загальної кількості пацієнтів лікаря генетика, пацієнтів з ФКУ, а також тих з них, для яких наведена інформація про медичний стан пацієнта протягом звітного періоду.

Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника та наводиться у відсотках.

6.2.7. Зауваження щодо інтерпретації та аналіз у індикатора

При аналізі індикатора слід враховувати неприпустимість формального та необґрунтованого віднесення до чисельника індикатора тих пацієнтів, для яких не проводилося медичного огляду лікарем генетиком медико-генетичного кабінету, медико-генетичної консультації, медико-генетичного центру протягом звітного періоду. В первинній медичній документації мають бути задокументовані факти медичного огляду пацієнта, виконання обов'язкових діагностичних процедур, визначених в Уніфікованому протоколі, а також наявність або відсутність ускладнень захворювання.

Пацієнти, для яких записи обов'язкових діагностичних процедур в медичній документації відсутні, не включаються до чисельника індикатора.

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

6.3. Назва індикатора

Відсоток пацієнтів, які були госпіталізовані до стаціонару з приводу ускладнень ФКУ протягом звітного періоду.

6.3.1. Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги: Ведення пацієнтів з ФКУ.

6.3.2. Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор

Лікарів генетиків медико-генетичного кабінету, медико-генетичного центру. Структурний підрозділ з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

6.3.3. Організація (заклад охорони здоров'я), яка надає необхідні вихідні дані

Дані про кількість пацієнтів з ФКУ, які складають чисельник та знаменник індикатора, надаються лікарем генетиком медико-генетичного кабінету, медико-генетичної консультації, медико-генетичного центру розташованими в районі обслуговування, до структурного підрозділу з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

6.3.4. Характеристики знаменника індикатора

А) Джерело (первинний документ).

Медична карта амбулаторного хворого (форма 025/о). Контрольна карта диспансерного нагляду (форма 030/о).

Б) Опис знаменника

Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів з ФКУ, які перебували на обліку у лікаря генетика медико-генетичного кабінету, медико-генетичної консультації, медико-генетичного центру на початку звітного періоду.

6.3.5. Характеристики чисельника індикатора

А) Джерело (первинний документ)

Медична карта амбулаторного хворого (форма 025/о). Контрольна карта диспансерного нагляду (форма 030/о). Виписка із медичної карти стаціонарного хворого (форма 027/о).

Б) Опис чисельника

Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів на ФКУ, які перебували на обліку у лікаря генетика медико-генетичного кабінету, медико-генетичної консультації, медико-генетичного центру для яких наявні записи про лікування протягом звітного періоду у стаціонарі з приводу ускладнень ФКУ.

6.3.6. Алгоритм обчислення індикатора

А) Тип підрахунку

Ручне обчислення.

При наявності автоматизованої технології ЗОЗ, в якій обробляються формалізовані дані щодо медичної допомоги в обсязі, що відповідає Медичній

карті амбулаторного хворого (форма 025/0) або Контрольній карті диспансерного нагляду (форма 030/о) – автоматизована обробка.

Б) Детальний опис алгоритму

Індикатор обчислюється лікарем генетиком медико-генетичного кабінету, медико-генетичної консультації, медико-генетичного центру шляхом ручного або автоматизованого аналізу інформації Медичних карт амбулаторного хворого (форма 025/0) або Контрольних карт диспансерного нагляду (форма 030/о).

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження від всіх лікарів генетиків медико-генетичного кабінету, медико-генетичної консультації, медико-генетичного центру зареєстрованих в регіоні обслуговування, інформації щодо загальної кількості пацієнтів лікаря генетика медико-генетичного кабінету, медико-генетичної консультації, медико-генетичного центру пацієнтів з ФКУ, а також тих з них, для яких наведена інформація про лікування пацієнта протягом звітного періоду в стаціонарі з приводу наступних патологічних станів: неврологічних порушень (затримка психомоторного розвитку з виходом у розумову відсталість, судоми, епі-еквіваленти, порушення м'язового тону й рефлекторної сфери, аномалії поведінки та ін.), ураження шлунково-кишкового тракту (блювота, зниження апетиту, помірне збільшення печінки), ураження шкіри (дерматити, екзема), ураження нирок (вторинна тубулопатія, обумовлена виведенням патологічних продуктів метаболізму, що супроводжується специфічним запахом сечі).

Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника та наводиться у відсотках.

6.3.7. Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора

Інформація про рекомендацію лікаря генетика медико-генетичного кабінету, медико-генетичної консультації, медико-генетичного центру щодо необхідності направлення пацієнта до стаціонару є недостатньою для включення такого пацієнта до чисельника індикатора. Має бути отримане підтвердження факту, що пацієнт дійсно потрапив до стаціонару та пройшов там лікування. Джерелом такої інформації має бути Виписка із медичної карти стаціонарного хворого (форма 027/о) або відповідні записи в первинній медичній документації. Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Розділ 7. Ресурсне забезпечення виконання протоколу

7.1. Вимоги для установ, які надають масовий (первісний) скринінг новонароджених.

7.1.1. Кадрові ресурси

Лікар - неонатолог, старша сестра відділення новонароджених чи старша акушерка, лаборант, медична сестра загальної практики.

7.1.2. Матеріально-технічне забезпечення

Наявність повної системи, що гарантує правильний збір зразків матеріалу від новонароджених. Повинна мати: стерильний скарифікатор, антисептичний розчин,

стерильну марлю, гумові рукавички бланки спеціального хроматографічного паперу.

7.2. Вимоги для установ, які надають спеціалізовану вторинну медичну допомогу

7.2.1. Кадрові ресурси

Лікар-генетик, який має сертифікат, пройшов післядипломну підготовку на 3-місячному циклі спеціалізації; лікар-лаборант; лаборант; медична сестра загальної практики.

7.2.2. Матеріально-технічне забезпечення

Обов'язково:

1. Наявність локального протоколу медичної допомоги та клінічного маршруту пацієнта з ФКУ.
2. Наявність клінічної біохімічної лабораторії та уніфікованих методик для проведення досліджень. Можливість проведення функціональних, інструментальних досліджень в повному обсязі.

Бажано:

3. Наявність можливості проведення досліджень рівня вільних амінокислот у крові, сечі (ВЕЖХ, ТСХ, ТМС).
4. Наявність можливості проведення УЗ- досліджень.
5. Наявність комп'ютерної системи для створення бази даних (пацієнтів з ФКУ), проведення постійного моніторингу пацієнтів з ускладненнями ФКУ.
6. Можливість надання усім пацієнтам з ФКУ інформаційних матеріалів (друкованих, аудіо, відео, Інтернет-технологій тощо) щодо захворювання, його ускладнень, тактики поведінки при погіршенні перебігу.
7. Створення Школи батьків та пацієнтів для проведення навчань контролю захворювання.

Лабораторна діагностика:

Медичні прилади

Обов'язково:

1. Аналізатор-фотометр імуноферментні-флюоресцентий Victor³ 1420 (Perkin Elmer).
2. Прилад для висікання паперових дисків зі зразками крові (автоматичний панчер)
3. Автоматичний дозатор Multidrop.
4. Інкубатор/шейкер.
5. Дозатор Multistepper.
6. Цифрові дозатори зі змінним об'ємом 1-та 8 – каналні.
7. Термостат.

8. Холодильник.
9. Комп'ютерна система з програмним забезпеченням.

Бажано:

1. Високоєфективний рідинний хроматограф
2. Мас-спектрометричний детектор
3. Апарат для виконання ГХ-МС, ТМС.
4. Апарати для виконання електрофізіологічних методів дослідження
5. Наявність комп'ютерної системи для створення бази даних (пацієнтів з ФКУ), проведення постійного моніторингу пацієнтів з ускладненнями ФКУ.
6. Можливість надання усім пацієнтам з ФКУ інформаційних матеріалів (друкованих, аудіо, відео, Інтернет-технологій тощо) щодо захворювання, його ускладнень.

Б. Бібліографія

1. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline/ ACMG PRACTICE guideline. American College of Medical Genetics and Genomics 02.01.2014.
2. Phenylketonuria: Screening and Management U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. US 2010.
3. Screening for phenylketonuria (PKU): U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement.AHRQ (US) - Agency for Healthcare Research and Quality 01.03.2008.
4. Management of Phenylketonuria U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. US 2008.
5. Maternal Phenylketonuria. American College of Obstetricians and Gynecologists 2009.
6. Dietary Products for Phenylketonuria (PKU). American College of Obstetricians and Gynecologists. 2009.
7. Parents' Guide to PKU. Mead Johnson Nutritionals. 2007.
8. Fish RO, Walker WA, Anderson JA: Prenatal and postnatal consequences of maternal phenylketonuria. Pediatrics 1996;37:979-986.
9. D.C.Davidson: Maternal phenylketonuria. Postgraduate Medical Journal (1989)65(Suppl.2).
10. Brenda J. Clark and F. Cockburn: Management of Inborn Errors of Metabolism during Pregnancy. Acta Padiatr.Suppl.373;43-52(1991).
11. Н.П. Бочков, Академик РАМН: Актовая речь «Вклад генетики в медицину». Моск. мед. акад. им. И.М. Сеченова, 2001 год.
12. R.M. Gardiner: Transport of Amino acids across the Blood-Brain Barrier: Implications for Treatment of Maternal Phenylketonuria. J. Inher. Metab. Dis. 13(1990)627-633.
13. I.Smith, J.Glossop, M.Beasley: Fetal Damage due to Maternal Phenylketonuria; Effects of Dietary Treatment and Maternal Phenylalanine Concentrations around the Time of Conception. J.Inher.Metab.Dis. 13(1990)651-657.
14. Thompson GN, Francis DEM, Kii'by DM, Compton R: Pregnancy in phenylketonuria; dietary treatment aimed at normalizing maternal plasma phenylalanine concentration. Arch.Dis.Child. 1991 ;66:1346-9.
15. Sufin Yap and Eileen Naughten: Phenylketonuria: The Irish experience: Maternal

- PKU. PKU News, Vol. 13, No.2, 2001.
16. Matalon R, Michals K, Azen C, et al: Maternal PKU collaborative study; Pregnancy outcome and postnatal head growth. *J Inher Metab Dis* 1994; 17:353-355.
 17. Frances J.Rohr: Maternal phenylketonuria: A new challenge in the dietary treatment of phenylketonuria. *Top.Clin.Nutr.* 7\87 p. 44-48.
 18. Hanley WB, Clarke JTR, Schoonheydt W: Maternal phenylketonuria(PKU): A review. *Clin Biol* 1986;20:149-56.
 19. Koch R, Friedman EG, Wenz E, et al: Maternal phenylketonuria. *J Inher metab Dis* 1986;9(Suppl)2:1 59-168.
 20. Levy HL: Maternal phenylketonuria: Review with emphasis on pathogenesis. *Enzyme* 1987;38:312-320.
 21. Cockburn F, Farquhar JW, Forfar JO, Giles M, Robins SP. Maternal hyperphenylalaninemia in the normal and phenylketonuric mother and its influence on maternal plasma and fetal fluid amino acid concentrations. *J Obstet Gynaecol Br Comm.* 1972;79:698-707.
 22. Cockburn F, Giles M, Robins SP, Forfar JO. Free amino acid composition of human amniotic fluid at term. *J Obstet Gynaecol Br Comm.* 1973;50:8-10.
 23. F. Cockburn, MD; BJ Clark et al: Maternal Phenylketonuria. Diet, Dangers and Dilemmas. *Intern Pediatr.*, Vol.7, No.1, 1992.
 24. Susan B. Martin, Phyllis B. Acosta: Osmolalities of selected enteral products and carbohydrate modules used to treat inherited metabolic disorders. *J of the American Dietetic Association*, 1987. Vol 87, No.1, 47-52.
 25. Kathryn Anderson, Barbara Kennedy: A Model for the Prediction of Osmolalities of Modular Formulas. *J of Parenteral and Enteral Nutrition*, 1986., Vol.10, No.6:646-49.
 26. K. Anderson, P.B. Acosta, B.Kennedy: Osmolality of enteral Formulas for Maternal Phenylketonuria. *J Inher Metab Dis.* 9(1986)39-44.
 27. Г.Н. Пантюхина, К.Л.Печора, Э.Л.Фрухт: Диагностика нервно-психического развития детей первых трех лет жизни. Учебное пособие МЗ СССР, ЦОЛИУВ, Москва, 1983.
 28. Копылова Н.В., Банков А.Д.: «Как жить с фенилкетонурией?» Вкусная диета. 2001г.
 29. Справочник: Химический состав пищевых продуктов. Под ред. Проф. Скурихиной И.М. и проф. Волгарева М.Н. Москва, 1987 г.
 30. Бюлетень Всесвітньої організації охорони здоров'я 2007 року; 85:660-7, 2007 рік.
 31. Blau N. Defining tetrahydrobiopterin (BH4)-responsiveness in PKU. *J Inher Metab Dis* 2008;31:2-3.
 32. Thony B, Blau N. Mutations in the BH4-metabolizing genes GTP cyclohydrolase 1, 6-pyruvoyl-tetra-hydropterin synthase, sepiapterin reductase, carbinolamine-4a-dehydratase, and dihydropteridine reductase. *Hum Mutat.* 2006;27:870-8.
 33. Thony B, Blau N. 2006. BIOMDB: Database of mutations causing tetrahydrobiopterin deficiencies. [N: *Advances in Phenylketonuria and Tetrahydrobiopterin Research*. Blau, N (t-d): 707-13. SPS Verlagsgesellschaft, Heilbronn, Germany.

В. Додатки

Додаток 1

до уніфікованого клінічного протоколу
первинної та вторинної (спеціалізованої)
медичної допомоги «Фенілкетонурія»

Класифікація порушень обміну ФА

Тип	Назва хвороби	Причина хвороби
1	Класична фенілкетонурія	Відсутність фенілаланін-4-гідроксилази
Атипові (пов'язані з недостатністю кофакторів) форми фенілкетонурії		
2	Недостатність факторів біосинтезу тетрагідробіоптерину	Відсутність чи недостатність гуанозин-5-тріфосфатциклогідролази I (GTPCH I), 6-пірувоіл-тетрагідрооптерінсинтази (PTPS), сепіаптерінредуктази (SR)
3	Недостатність факторів регенерації (рециклінгу) тетрагідробіоптерину	Відсутність чи недостатність птерін-4а-карбіноламіндегідратази (PCD) і дігідрооптерідінредуктази (DHPR).
Інші види гіперфенілаланінемій		
4	Стійка гіперфенілаланінемія	Зниження активності фенілаланін-4-гідроксилази
5	Короткочасна, легка (транзиторна) гіперфенілаланінемія	Недостатність гідроксилази в період розвитку
6	Материнська фенілкетонурія	Ферментна недостатність в залежності від первинного порушення обміну
7	Стійка гіперфенілаланінемія та тирозинемія	Катаболізм тирозину
8	Тирозинемія новонароджених	Недостатність п-гідроксифеніл-піруватгідроксилази

Класифікація порушень обміну ФА в залежності від рівнів ФА:

Тип	Порушення обміну фенілаланіну	Концентрація фенілаланіну у крові (мг/%)	Дефектний фермент
1	Класична фенілкетонурія	> 20,0	Відсутність фенілаланін-гідроксилази
Інші види гіперфенілаланінемій			
2	Недостатність дигідрооптеридин редукази	15,0-20,0	Відсутність чи недостатність дигідрооптеридинредуктази
3	Недостатня функція дигідробіоптерину	15,0-20,0	Порушення у системі синтезу дигідробіоптерину
4	Стійка гіперфенілаланінемія	15,0-20,0	Зниження активності фенілаланін-гідроксилази
5	Короткочасна, легка (транзиторна) гіперфенілаланінемія	2,5-15,0	Недостатність гідроксилази в період розвитку
6	Стійка гіперфенілаланінемія та	15,0-20,0	Катаболізм тирозину

	тирозинемія		
7	Тирозинемія новонароджених	2,5-15,0	Недостатність п-гідроксифеніл-піруватгідроксилази

Додаток 2

до уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Фенілкетонурія»

Атипові форми ФКУ, пов'язані з недостатністю коферментів.

Поряд з “класичною” формою ФКУ, описані атипові форми. Приблизно у 2% дітей підвищена концентрація ФА обумовлена дефектом ферменту, необхідного для утворення тетрагідробіоптерину (ВН₄). ВН₄ синтезується з гуанозинтрифосфата. Відомі кілька ферментних дефектів, що ведуть до його дефіциту. Метаболізм ВН₄ обумовлений п'ятьма різними ензимами, три з яких здійснюють **біосинтез**: гуанозин-5-тріфосфатциклогідролаза I (GTPCH I), 6-пірувоіл-тетрагідроптерінсінтаза (PTPS), сепіаптерінредуктаза (SR); і двох **регенеруючих ферментів**: птерін-4а-карбіноламіндегідратази (PCD) і дігідроптерідінредуктази (DHPR). **ВН₄ приймає участь у наступних ензиматичних реакціях:**

Фенілаланін \rightleftharpoons Тірозин
Тірозин \rightleftharpoons L ДОФА
Тріптофан \rightleftharpoons 5 гідрокситріптофан
Аргінін \rightleftharpoons Цитрулін + NO
Алкіл-гліцерол \rightleftharpoons алкіл-альдегід + гліцерол

Недостатність ВН₄ - гетерогенна група захворювань, обумовлена мутацією одного гену, що кодує ферменти, залучені до біосинтезу ВН₄ (GTPCH I, PTPS, SR) або регенерації - PCD, DHPR. Ця група захворювань може бути виявлена при гіперфенілаланінеміях (ГФА), за винятком дефіциту SR і ДОФА залежної дистонії (DRD). Дефіцит SR і ДОФА залежної дистонії звичайно не виявляють при масовому скринінгу новонароджених. Діагностика даної групи захворювань можлива шляхом селективного скринінгу при незначному підвищенні рівня ФА у новонародженого. При виявленні ГФА, резистентних до лікування, що супроводжуються поданими вище клінічними ознаками, можливо припустити наявність дефектів обміну кофактору.

Фенотіпічно, в більшості випадків, спостерігаються клінічні ознаки та симптоми недостатності катехоламінів та серотоніну (табл. 1)

Таблиця 1

Симптоми, пов'язані зі специфічною недостатністю біогенних амінів

Дофамін	Серотонин	Норепінефрин
Непорушність	Депресія	Аксіальна гіпотонія
Паркінсонізм	Порушення	Мозочкові симптоми
Сонливість	термогенезу	Птоз
Дистонія	Безсоння	

Нистагм Гіперсаливація Утруднення ковтання		
---	--	--

У таблиці 2 наведені частіш за все зустрічаємі клінічні ознаки, які асоційовані з недостатністю ВН₄ в залежності від ферментативного блоку.

Таблиця 2

Фермент	Клінічні ознаки
GTPCH PTSP DHPR	Судоми, аномальні рухи, гіперсаливація, утруднення ковтання, порушений тонус та положення тіла, нестабільна температура, напади, гіпотонія тіла, гіпертонус кінцівок, екзема, легка пігментація, мікроцефалія, недостатня маса тіла при народженні. Кальциноз базальних гангліїв головного мозоку.
PCD	Декілька специфічних симптомів (крім транзиторних альтерацій в тонусі), гіпотонія або гіпертонія
GTPCH (DRD)	М'язова дистонія, паркінсонізм (тремор, ригідність, брадикінезія), рото-лицеві дискенезії, гіперрефлексія, гіпотонія (при дебюті) та гіпертонія, <u>спастичність м'язів</u> , ортопедичні ускладнення.
SR	Прогресуюча затримка психомоторного розвитку з циркадними (добовими) зміненнями симптомів, гіперсаливація, дистонія, гіпотонія тіла, гіпотонія кінцівок, напади, тремор, екстрапірамідні симптоми.

У таблиці 3 представлені лабораторні ознаки різних форм недостатності ВН₄ в залежності від ферментативного блоку (за даними Клініки Дитячих Хвороб Університетської Дитячої больниці, Краков).

Таблиця 3

	ФА (кров)	Нео птерин (кров, сеча)	Біо птерин (кров, сеча)	Прима птерин (кров, сеча)	Нео птерин (СМР*)	Біо птерин (СМР*)	5- оксіндол оцтова к-та (СМР*)	Гомо ваніль на к-та	5-метил- тетра- гідро фолат (СМР*)	DHPR (кров)
adGTPCH	N	n	n	n	↓	↓	n-↓	↓	n	n
arGTPCH	↑	↓	↓	n	↓	↓	↓	↓	n	n
PTPS	↑	↑	↓	n	↑	↓	↓	↓	n	n
SR	N	n	n-↓	n	n	↑	↓	↓	n	n
PCD	↑	↑	n -	↑	n	n	n	n	n	n
DHPR	↑	n	↑	n	n	↑	↓	↓	n - ↓	↓

*СМР – спино-мозкова рідина

Атипові форми ФКУ можливо виявити при проведенні масового скринінгу, тому що високі концентрації ФА сполучаються з підвищенням неоптерину та біоптерину в біологічних рідинах. При дефіциті біоптеринсинтетази можливо

виявити значне підвищення рівня неоптерину, що супроводжується зниженням рівня біоптерину (збільшення співвідношення неоптерин/біоптерин; у дітей з дефіцитом редуктази співвідношення неоптерин/біоптерин низьке).

Додаток 3

до уніфікованого клінічного протоколу
первинної та вторинної (спеціалізованої)
медичної допомоги «Фенілкетонурія»

**Інформована згода батьків щодо проведення новонародженому скринінгу на спадкові
хвороби обміну речовин**

Я мати та/або батько (або законний представник дитини)

_____ (прізвище, ім'я, по батькові одного з батьків) новонародженої
дитини _____,

(прізвище) дата народження
дитини _____,

даю (не даю) згоду на взяття зразка крові моєї дитині для проведення скринінгу
на _____

(потрібне підкреслити) спадкові хвороби обміну (ФКУ, ВГ, МВ та АГС).

Інформацію щодо скринінгу на спадкові хвороби обміну мною отримано

Дата _____

_____ Підпис (прізвище, ім'я, по батькові одного з батьків)

Збір та обробка персональних даних здійснюється відповідно до [Закону України "Про захист персональних даних"](#)

Додаток 4

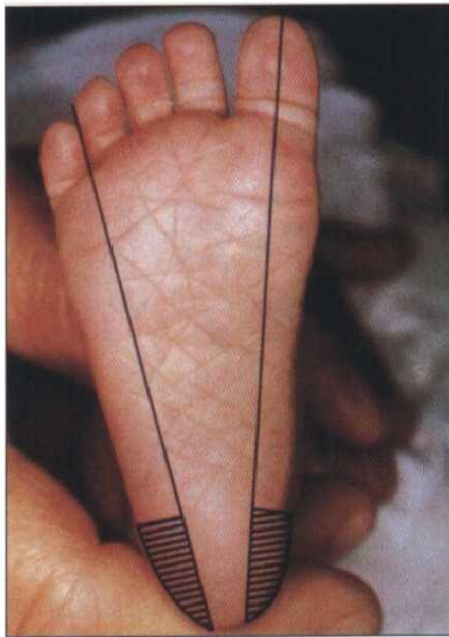
до уніфікованого клінічного протоколу
первинної та вторинної (спеціалізованої)
медичної допомоги «Фенілкетонурія»



1 Обладнання: стерильний ланцет, антисептичний розчин, бинт або марля, м'яка тканизна, рукавички та бланки для збору крові.



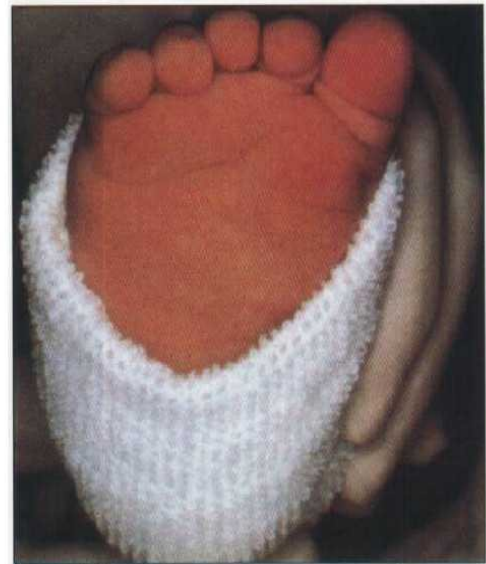
2 Заповнити бланк. Перед та після збору крові не допускати контакту фільтрувального папіру з іншими поверхнями.



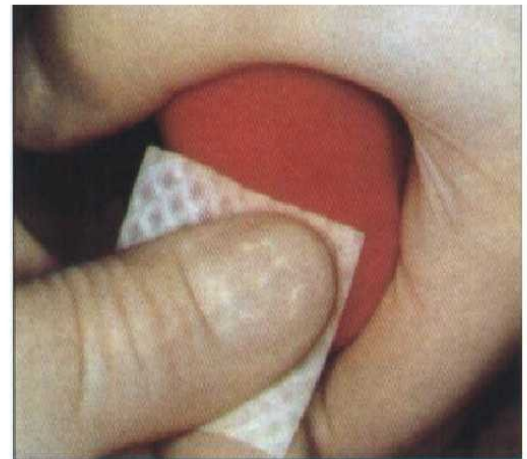
3 Визначити місце пункції на п'яточці - медіально від лінії, що проведена від великого пальця до п'яти або латерально від лінії, що проведена від проіжку між 4 та 5 пальцями та п'тою.

Неонатальний скринінг на спадковій хвороби обміну (фенілкетонурія, вроджений гіпотиреоз, та ін.)

Правила збору зразків крові для дослідження



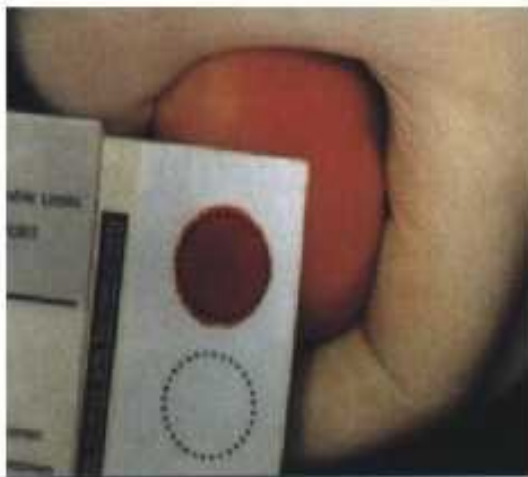
4 Зігріти передбачуване місце пункції теплою водою (до 41 C) 3-5 хв.



5 Протерти місце передбачуваної пункції тампоном, що змочений в спирті. Потім добре просушити це місце стерильною марлею. Це попередить гемоліз.



6 Взяття крові. Напрявлення перпендикулярне до поверхні. Не масажувати - небезпека гемолізу, домішки інтерстиціальної та внутрішньоклітинної рідини. Глибина пунктування - не більш 2,5 мм (небезпека остеомиєліту). Першу краплю витерти. Ногу тримати на рівні серця, що запобігатиме розвитку венозного стазу.



7 Прикласти паперовий бланк перпендикулярно до краплі крові. Простежити щоб бланк був пропитаний кров'ю наскрізь. Зразок повинен бути округлої форми. У разі проведення скринінгу тільки на ФКУ достатньо двох плям крові.



8 При введенні скриніруючих програм для виявлення інших спадкових хвороб обміну треба додатково провести забір крові (Як описано в п. 7)



9 Висушити зразки крові у горизонтальному положенні не менше 4-х годин.



10 Відправити зразки крові в лабораторію не пізніше 24-х годин з часу забору крові

Оцінка ВЗЯТТЯ матеріалу

Неправильне взяття матеріалу:



1. Недостатня кількість матеріалу



2. Зразки мають шорсткість та потертість



3. Зразки не висушені перед відправленням



4. На зразках надлишкова кількість крові



5. Зразки знебарвлені, забруднені або будь-чим залиті



6. З'явлення на зразках сировоточних кілець



7. Аплікація цілої крові



8. Відсутність крові на зразках.

Правильний зразок:



Бланк пропитати кров'ю рівномірно наскрізь. Не допускати повторного накладання капілярної крові на поверхню, що пропитана. Не допускати касання або змазування плям.

Можливі причини:

- Накладання фільтровального папіру до з'явлення краплі крові
- Збір крові на фільтровальний папір за допомогою капіляру.
- Торкання до фільтровального папіру до або після збору рукавичками чи руками, кремом для рук та ін.

- Збір крові на фільтровальний папір за допомогою капіляру

- Зразки перед відправленням висушені менше 4 - х годин.

- Взяття крові вчинено за допомогою будь - яких пристосувань.
- Взяття крові вчинено на обидві сторони фільтровального папіру.

- Контакт фільтровального папіру з рукавичками, спиртом, антисептичними розчинами, водою та ін.
- Сдавлення ділянки пункції.
- Зразки піддані впливу підвищеної температури

- Перед взяттям крові не були видалені залишки спирту з місця забору крові.
- Контакт фільтровального папіру з спиртом, кремом для рук та ін.
- Сдавлення ділянки пункції.
- недотримання правил висушення зразку.
- Взяття крові на фільтровальний папір за допомогою капілярної трубки.

- Кругове прикладання краплі крові до фільтровального папіру впродовж тривалого часу.

- Не взятий матеріал.

Алгоритм дій при виявленні підвищеної кількості ФА при проведенні масового скринінгу

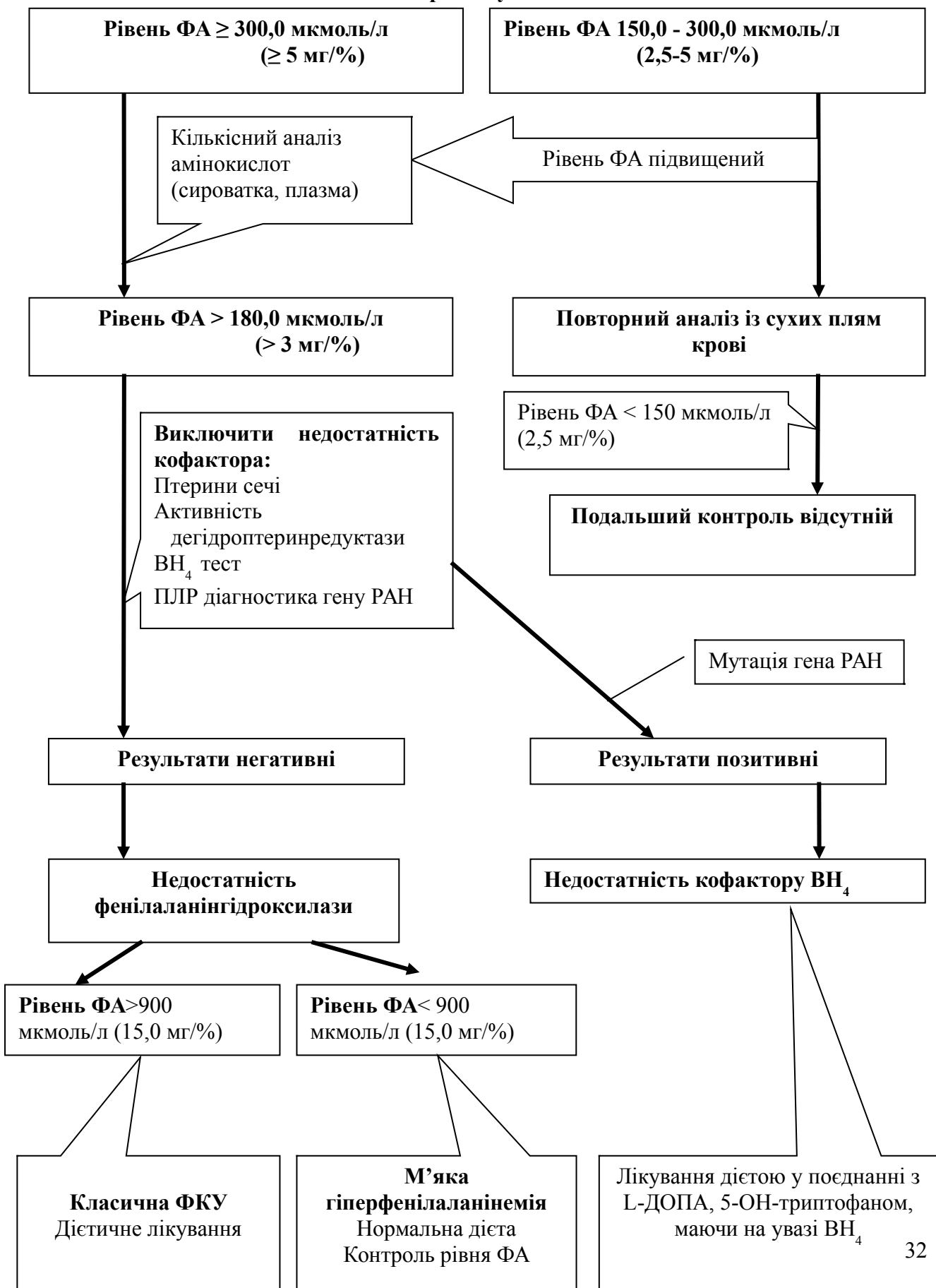


Схема диспансерного спостереження при ФКУ

Консультант	До 1 року	1-3 роки	3-5 років	6-8 років	9-18 років	старше 18 років
Генетик	1 р./ 1 міс.	1 р./ 3 міс.	1 р./ 3 міс.	1 р./ 6 міс.	1 р./ 6 міс.	1 р./ 6 міс.
Районний педіатр	до 1 міс. - 4 р./ міс; після 1 м.-2 р./ міс.	1 р./ 3 міс.	1 р./ 3 міс.	1 р./ 3 мес.	1 р./ 3 міс.	1 р./ 3 міс.
Дитячий психіатр Діти з /без психічних порушень	в 6 міс., в 12 міс.	1 р/ 3 міс. 1 р/ 2 міс.	1 р/ 6 міс. 1 р/ 3 міс.	1 р./12 міс. 1 р./ 6 міс.	За потребою 1 р./ 6 міс.	За потребою 1 р./ 6 міс.
Дитячий невролог	2 р./ міс.	1 р./ 3 міс.	1 р./ 6 міс.	1 р./ 6 міс.	За потребою	За потребою
Дієтолог	2 р./ міс.	1 р./ 3 міс.	2 р./ рік	1 р./ рік	1 р./ 3 міс.	1 р./ 3 міс.
Логопед	1 р./рік					
Гінеколог					1 р./ 6 міс.	1 р./ 6 міс.
Контроль клінічного та біохімічного статусу	До 1 року	1-3 роки	3-5 років	6-8 років	9-18 років	старше 18 років
Рівень ФА крові	4 р./ міс.	2 р./ міс.	2 р./ міс.	2 р./ 1 міс.	1 р./ 1 міс.	1 р./3 міс.
Клінічний аналіз крові, сечі	1 р. / 3 міс.,	1 р./ 3 міс.			1 р./ 3 міс.	
Біохімічний профіль	1 р./ 3 міс.			1 р./ 3 міс.		
Електроенцефалограма	1 р./ 6 міс.				За потребою	
УЗ дослідження	1 р./ 3 міс.		1 р./ 6 міс.		За потребою	

Рекомендована схема диспансерного спостереження вагітної з ФКУ

	Перша консультація	Щоденно	Щомісячно
ДО ЗАЧАТТЯ			
Консультація лікаря - генетика	X		X
Дієтологічна анкета	X	1 раз в два - три тижня	
Вага		X	

Зріст	X		
Лабораторні аналізи:	X=		
Фенілаланін	X	X	
Альбуміни	X		
Тирозин	X		
Феритин	X		
Холестерин	X		
Селен	X		
Вітамін В ₁₂	X		
Фолієва кислота	X		
ПРОТЯГОМ ВАГІТНОСТІ			
Консультація у лікаря	X		X
Дієтологічна анкета	X	X (1-й триместр)	X (2-3-триместр)
Вага	X	X	
Лабораторні аналізи:	X		
Фенілаланін	X	1-й триместр щотижнево, далі 1 раз на 2 тижні	
Альбуміни	X	К 12, 20 и 30 тиж. Ваг.	
Тирозин	X	К 12, 20 и 30 тиж. Ваг.	
Феритин	X	К 12, 20 и 30 тиж. Ваг.	
Холестерин	X	К 12, 20 и 30 тиж. Ваг.	
Селен	X	К 12, 20 и 30 тиж. Ваг.	
Вітамін В ₁₂	X	К 12 тиж. ваг.	
Фолієва кислота	X	К 12 тиж. ваг.	
Аналіз крові (загальний)	X	К 12, 20 и 30 тиж. Ваг.	
Ультразвукове дослідження	X	На 10-12, 18-22 і 32-34 тиж. ваг.	

**Рекомендований рівень ФА
у сироватці крові, хворих на ФКУ різного віку, під час дієтотерапії**

Вік і періоди життя пацієнтів	Рівень ФА	
	мкмоль/л	мг%
0-6 років	120-360	2-6
7-9 років	120-360	2-6
10-12 років	120-360	2-6
13-15 років	120-360	2-6
16-18 років	120-360	2-6
18 років і більше	120-360	2-6
передконцептуальний період і період вагітності	120-240	2-4

**Материнська ФКУ (за матеріалами республіканського центру
неонатального скринінгу, Росія, м. Москва; Національного Інституту здоров'я
дітей та Людини, США, Канада, Німеччина).**

Відзначено, що у жінок, які страждають ФКУ, народжувалися діти з розумовою відсталістю. Тяжкість ураження плоду (навіть якщо він не страждає ФКУ) корелює з концентрацією ФА в крові матері. ФА проникає через плацентарний бар'єр і акумулюється в плаценті. У жінок, хворих ФКУ відзначається підвищена частота спонтанних абортів, зниження маси дітей при народженні, мікроцефалія, розумова відсталість, вроджені вади серця, аномалії розвитку. При зниженні рівня кров'яного ФА у жінок (6-8 мг%) до планування вагітності, частота різних аномалій у плода різко знижується.

Завдяки добре налагодженій скринінгу на ФКУ в нашій країні (більше 26 років), і отже, своєчасно починається терапії хворим, останнім часом збільшується контингент практично здорових дівчат з ФКУ фертильного віку. У

зв'язку з цим сьогодні стає все більш і більш актуальною проблема материнства у жінок, які страждають ФКУ. Єдиним методом запобігання порушень в амінокислотному обміні у вагітної жінки з ФКУ є обмеження надходження з їжею ФА. Це досягається традиційним методом суворо дотримувалися дієтотерапії, принцип якої нічим не відрізняється від дієтотерапії дітей з ФКУ. Дієта при материнській ФКУ називається «профілактичною».

Дієтотерапія при ФКУ - це наочний приклад корекції фенотипу методами, розробленими на основі визнання взаємодії спадковості і середовища в розвитку хвороби. З генетичної точки зору цей підхід у лікуванні хворих на ФКУ називається НОРМОКОПІЮВАННЯМ, тобто нормалізацією фенотипу при патологічному генотипі.

При материнській ФКУ принцип виникнення вроджених вад розвитку у плода в період ембріогенезу інший, ніж при генотипі з ФКУ, однак метод профілактики цих порушень той же, як і при лікуванні хворих на ФКУ. Цей метод полягає в дотриманні суворої дієтотерапії (Преконцепційна профілактика) вагітною жінкою на всьому протязі виношування дитини з використанням в дієті амінокислотних сумішей, позбавлених ФА. Найбільш виражені вади розвитку у плода формуються, якщо жінка має високий рівень ФА в сироватці крові до початку вагітності, тобто коли зачаття плоду відбувається на тлі ГФА.

Рівень ФА в сироватці крові матері більше 6 мг%(360мкмоль/л) різко збільшує ризик виникнення вроджених вад у плода, особливо мікроцефалії і пороків серця. Усі дослідники без винятку дійшли висновку про необхідність починати профілактичну дієту жінці з ФКУ до зачаття і продовжувати її протягом всієї вагітності. Таким чином, найсуворіший біохімічний контроль за дотриманням дієти повинен припасти на етап ДО зачаття і ПЕРШИЙ триместр вагітності. Др. Thompson з співавторами рекомендують дотримуватися рівня ФА в сироватці крові вагітної 0,8 - 2,5 мг%; Smith, Brenda J. 1 – 3 мг%; Sufin Yар з співавторами - 2 - 4,8 мг%; інші - 2 - 6мг%. Необхідність дотримуватися відносно низького рівня ФА в крові у вагітних (у порівнянні з нормами при лікуванні хворих на ФКУ) автори пов'язують з рядом причин. Одна з них викликана тим, що на ранніх етапах ембріогенезу у плода печінковий фермент ФА не функціонує, а отже, не утилізує ФА і не перетворює його в тирозин. Інша причина пов'язана з існуванням високого градієнта гемато-плацентарного бар'єру, який призводить до підвищеного вмісту ФА в навколоплідних водах. Hanley WB, Kudo Y, Koch R., Levi HL, Gardiner RM, F.Cockburn зі співавторами довели, що зміст ФА в навколоплідних водах в 1,5-2 рази вище ніж у сироватці крові вагітної жінки. Зокрема, вираховували, що відношення цих показників один щодо одного складає в середньому 1,48. Таким чином, більшість зарубіжних дослідників одноставні в тому, що рівень ФА в крові жінки повинен бути в 1,5 - 2 рази нижче, ніж при лікуванні хворої дитини з ФКУ. Хоча дослідження показали, що рівні ФА 1,6 мг/%(100 мкмоль/л) безпечні під час гестації, існують побоювання, що постійно низький рівень ФА у матері, особливо під час другого і третього триместра може бути асоційований з підвищеним ризиком затримки внутрішньоутробного розвитку.

Крім уваги до контролю за рівнем ФА в крові вагітної жінки, автори вказують на необхідність оцінки вмісту в крові інших амінокислот, зокрема тирозину, який

іноді має тенденцію до зниження в крові матері. Більшість авторів рекомендують підтримувати рівень тирозину в крові 1-1,5 мг /% до настання вагітності і протягом усього періоду виношування дитини.

Враховуючи всі вище перелічені особливості даної форми захворювання, кожна жінка з ФКУ, яка бажає вступити в шлюб і мати дитини, повинна звернутися в регіональну медико-генетичну консультацію не пізніше, ніж за 6 місяців до настання вагітності.

Не всі лікарські засоби та харчові добавки, доступні для застосування пацієнтами з дефіцитом ФАГ, підходять для застосування під час вагітності. БНАК не повинні використовуватися під час вагітності, тому що вони істотно змінюють рівень ФА в крові у матері. Сапроптерін є ліками класу «С» і може використовуватися під час вагітності, коли ефект не використання його переважає його потенційні побічні ефекти. Немає доказів тератогенного або побічного впливу Сапроптерину на вагітність, навпроти, збільшується кількість повідомлень успішного результату вагітності при його використанні. Враховуючи відомі побічні дії підвищеного рівня ФА у матері на результат вагітності, жінкам, які приймали Сапроптерін до вагітності, необхідно запропонувати продовжити його подальше застосування, а жінкам, у яких можуть спостерігатися поліпшення від Сапроптерину, необхідно запропонувати його застосування під час вагітності. В ідеалі, реакція на Сапроптерін має бути визначена до вагітності, щоб уникнути коливань рівня ФА або складності інтерпретації реакції. Необхідно зібрати дані тривалого періоду про результат вагітності з і без застосування Сапроптеріна.

Моніторинг росту плода повинен проводитися протягом всієї вагітності. Встановлення раннього терміну вагітності з використанням ультразвукового дослідження рекомендується через побоювання подальшого розвитку внутрішньоутробної затримки росту і можливості розвитку мікроцефалії у плода. Ехокардіографію плода слід проводити на 18-20 тижні гестації. Потреба ФА у матері змінюється впродовж вагітності, вимагаючи частого проведення аналізу та корекції дієти. Слід уникати надмірного обмеження в дієті, тому що невідповідне споживання білків і калорій може призвести до підвищеного рівня ФА у матері. Порушений рівень ТИР не асоціювати з несприятливими показниками у немовляти. Необхідно, також, контролювати рівень вітаміну А і вітаміну В₁₂ через високий ризик розвитку вроджених вад серця у плода при змінненні їх нормальної концентрації в крові. Підвищений рівень ФА крові в перші 8-10 тижнів гестації асоційований з підвищеним ризиком розвитку вроджених вад серця та затримкою внутрішньоутробного росту плода. Рекомендується досягнення рівня материнського ФА < 360(6мг/%) мкмоль/л до зачаття.

Постнатальна потреба в ФА у матері знизиться внаслідок підвищеної анаболічної потреби в третьому триместрі. Необхідно продовжувати ретельний метаболічний моніторинг і моніторинг харчування. Вживання лікарських продуктів може забезпечувати підвищену кількість калорій і білків необхідних для підтримки грудного вигодовування (640 ккал на день і 25 г білків на день). Немає протипоказань до грудного вигодовування, тому що немовлята, які не мають дефіциту ФАГ, здатні легко метаболізувати трохи підвищений рівень ФА в грудному молоці їх матерів. Матерям з дефіцитом ФАГ слід дотримуватися дієти з

обмеженням ФА, включаючи вживання лікарських продуктів і після пологів для оптимальних показників у матері і немовляти.

Необхідно обов'язково проводити консультування сімейної пари в регіональному генетичному центрі на етапі планування вагітності з обов'язковим генетичним обстеженням чоловіка на гетерозиготне носійство на основі ДНК аналізу мажорних мутацій гена ФКУ.

Необхідно поінформувати кожну молоду сім'ю про ризик народження дитини з вадами розвитку, якщо мати страждає ФКУ. Єдиним методом зниження ризику вроджених вад розвитку та розумової відсталості у дитини є суворе дотримання профілактичної дієти, яку слід починати не пізніше, ніж за 3 місяці до настання вагітності і дотримуватися її на всьому її протязі, особливо в перший триместр вагітності.

Слід починати психологічну підготовку жінки за 6 місяців до початку вагітності. Необхідно здійснювати обов'язкове спостереження жінки з ФКУ, яка бажає стати матір'ю, у акушера-гінеколога.

Пренатальна діагностика дефіциту ФАГ проводиться тільки з використанням ДНК - методологій. Необхідно проводити прекоцепцію і пренатальний скринінг на дефіцит ФАГ (визначивши рівень ФА в крові) для жінок, у яких вже є один або більше дітей з особливостями, котрі іммігрували з країн універсального СН, які народилися до початку проведення універсального СН в їхніх країнах, або для жінок з неоясненої розумовою відсталістю. Широко доступно вимір концентрацій ФА і ТИР в цільній крові натще; інтерпретація результатів може залежати від материнських факторів, таких як фаза менструального циклу, використання контрацептивів і гестаційний вік.

Додаток 9

до уніфікованого клінічного протоколу
первинної та вторинної (спеціалізованої)
медичної допомоги «Фенілкетонурія»

ДІЄТОЛОГІЧНА АНКЕТА першого, другого, третього триместру (підкреслити)

Дата заповнення «__» 20__ р. Дата консультації «__» 20__ р.

Прізвище, Ім'я, По батькові _____

Термін вагітності: місяців _____, тижнів _____, днів _____

<i>Час прийому їжі</i>	<i>Найменування страви</i>	<i>Кількість страви (г)</i>	<i>Білок (г)</i>	<i>Жир (г)</i>	<i>Енергія (ккал)</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>

Соєві продукти	Борошно соєва, продукти із сої (замінники м'яса і т.ін.), широко розповсюджені у вегетаріанському харчуванні, поп-корн.
Яйця	Усі види яєць
Горіхи	Усі види горіхів
Аспартам (код по європейській класифікації E-951)	Низькокалорійні напої і жувальні гумки, що містять штучний підсолоджувач аспартам
ЖОВТИЙ СПИСОК (застосовувати з обмеженнями) Основа переліку – кількість продукту, що забезпечують споживання 50 мг ФА	
Молоко і молочні продукти	Молоко, кефір, йогурт (з вмістом білка не більш 2,8 г/100 мл) – 30 мл Молоко згущене з цукром – 15 мл Сколотини – 30 мл Сироватка сирна – 120 мл Сметана-35 мл Вершки 35% жирності – 45 мл Вершки 10% жирності – 30 мл
Крупа і круп'яні вироби	Рис варений – 45 г Кукурудзяна крупа варена (мамаліга) – 35 г Кукурудзяні пластівці – 15 г
Овочі	Картопля варена у мундирі – 80 г Картопля-фрі або смажений – 55 г Чіпси – 45 г Картопляне пюре швидкого готування – 10 г Капуста кольорова варена – 30 г Броколі сира, варена – 30 г Брюссельська капуста. Варена – 35 г.
Овочеві консерви	Ікра баклажанна – 60 г Ікра кабачкова – 50 г Пюре – 50 г Горошок консервований – 30 г
ЗЕЛЕНИЙ СПИСОК (продукти, що застосовуються вільно, але це не скасовує необхідності обліку споживання ФА)	
Фрукти і ягоди	Свіжі і консервовані (або приготовлені в цукрі) фрукти: абрикоси, айва, ананас, апельсини, кавун, виноград, гранат, груші, грейпфрут, гуава, диня, ожина, ізюм, інжир (свіжий, але не сушений), ківі, полуниця, агрус, лимон, малина,

	манго, мандарини, нектарини, оливки, персик (свіжий, але не сушений), смородина свіжа (чорна, червона, біла), терн, чорниця, чорнослив, шовковиця, яблука, фруктові салати, зацукровані ягоди і фрукти.
Овочі і зелень	Артишок, баклажани, бруква, кабачки, кресс-салат, біло- і червонокачанна, каперси, корнішон, цибуля-порей і ріпчаста, морква, огірки, пастернак, патисони, перець (червоний, зелений, жовтий і жовтогарячий), помідори, петрушка і будь-яка зелень, ревінь, редис, ріпа, буряк, селера, салат-латук, гарбуз, фенхель, маринована цибуля, часник, овочі, зелень.
Крупа та зернові	Борошно рисове і кукурудзяне, крохмаль тапіоки, кукурудзяний і картопляний, тапіока, саго.
Жири й олії	Вершкова олія (вміст жиру 82%, але не маргарини і низькожирна «олія», що містить склотини), пряжена олія, рослинні олії усіх видів (рідкі і тверді), лярд (внутрішній свинячий жир), пряжені жири (яловичений, свинячий, курячий), сало свиняче (шпиг, але не бекон).
Цукор і солодощі	Цукор, фруктоза, глюкоза, молочний цукор, мальтодекстрин, солодовий екстракт, варення, джеми, конфітюри, сиропи, мед, мармелад, льодяники, прозора карамель, цукрова вата, фруктове морозиво (заморожений сік), щербет фруктовий.
Напої	Питна вода, у тому числі бутильована і газована, мінеральні води, газовані напої (але не з аспартамом), соки, нектари, чай, чорна кава.
Різне	Речовини, що створюють желе (агар-агар, желатин, пектин, рослинні смоли – камеді), харчові ароматизатори і барвники (ваніль, ванілін, мигдальна есенція, перцева м'ята, шафран), гірчиця, запашні

трави, перець, спеції, оцет.

Увага!

Банани, сухофрукти, бобові значно збільшують надходження фенілаланіну. Варто обмежити їхнє споживання тільки одним продуктом і тільки один раз у день, переважно у фруктових або овочевих салатах з урахуванням змісту в них білка.

Завжди уважно читайте етикетку на упакованні. Звертайте увагу на вміст білка в продукті, жиру у вершковій олії, або на присутність аспартама. Якщо чіткі зведення відсутні, то краще утриматися від придбання такого продукту.

Додаток 11

до уніфікованого клінічного протоколу
первинної та вторинної (спеціалізованої)
медичної допомоги «Фенілкетонурія»

Додаток до клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років

ОЦІНКА ПСИХОМОТОРНОГО РОЗВИТКУ ДИТИНИ РАНЬОГО ВІКУ

Вік, міс.	Моторика	Статика	Сенсорні реакції	Мова	Емоції та соціальна поведінка
1	Фізіологічний гіпертонус м'язів зменшується, атетозоподібні рухи кінцівок до кінця місяця згасають. Виражені безумовні рефлекси: хоботковий, смоктальний, хватальний, Моро, Бабкіна, повзання ¹ .	Починає тримати голову по декілька хвилин в горизонтальному положенні, лежить на животі наприкінці місяця.	З'являється короткотривале розглядання зовнішнього середовища та слухове зосередження.	Поява гуління поодинокими звуками наприкінці місяця, вимовляє голосні звуки між «а» і «е».	Реагує незадоволенням на сильні звукові та світлові подразники. Побачивши обличчя, на мить зупиняється на ньому.
2	Повертає головою в різні боки.	Починає тримати голову декілька хвилин і в вертикальному положенні.	Тривала зорова реакція за предметом, який рухається. Зосередження на звук.	Часте, коротке гуління.	Реагує усмішкою на розмову. Фіксує погляд на обличчі, яке рухається.
3	Починають зникати більшість безумовних рефлексів (пошуковий, хоботковий, Бабкіна, хватальний). Тягнеться за іграшкою. Нормалізується м'язовий тонус.	Добре тримає голову.	У відповідь на звукові подразники та яскраві предмети з'являється зосередження, активна реакція.	Часте, тривале гуління. Перші складові ланцюжки «р-р-р»	Відповідає комплексом пожвавлення у відповідь на емоційне спілкування Соціальна посмішка.
4	З'являються спрямовані рухи рук: все краще бере іграшку. Повертається із спини на бік. Зникає більшість безумовних рефлексів (Моро,	В вертикальному положенні з'являються перші прояви опори ногами. В положенні на животі - впевнена опора на передпліччя	Окрім чіткої уваги на звук, предмети, характерним є комплекс пожвавлення при зустрічі з рідними людьми. Вперше починає впізнавати маму. Розглядає іграшку	Часте, тривале, співуче гуління різними звуками. З'являються змично-губні приголосні «м, б», викрики радості.	Голосне сміється у відповідь на емоційне словесне звернення.

	хвतालний, повзання).		в своїй руці.		
5	Починає повертатися із спини на живіт. Тягнеться рукою до іграшки і торкається до неї.	Стоїть при підтримці за підпашки, спирається на кінчики пальців.	Окрім все більш чіткої реакції на звуки, характерним є оральна увага на яскравий предмет. Перші прояви розпізнавання своїх та чужих людей, радість при появі іншої дитини.	Ритмічні складові ланцюжки.	Радіє дитині, бере у неї з рук іграшку, реагує на строгі та ласкаві інтонації. Голосно сміється, коли до неї звертаються.
6	Активно повертається із спини на живіт, починає повертатися із живота на спину. Хапає цілеспрямовано запропоновану іграшку, перекладає з однієї руки в іншу.	В положенні на животі спирається на витягнуті руки або повністю відкриті долоні. Починає сідати через поворот набік, спираючись на руку.	Все більш адекватна реакція при появі матері, батька та чужої людини. Слідкує за іграшкою, яка впала донизу.	Балакання: послідовне приєднання різноманітних виразних складів із зміною сили звуку та висоти тону.	Емоції диференційовані, тягне руки, щоб взяли на руки. По-різному поводить себе із знайомими та незнайомими.
7	Лежачи на спині, грається ногами (координація «рука-нога»). Перекладає іграшки з одного місця на інше, з руки в руку.	Сидить з прямою спиною. При підтримці за тулуб, на твердій основі пружинить (танцює).	Намагається дістати предмет, якщо це можливо зробити, змінивши положення тіла.	Продовжує балакання.	Включається в гру, повторюючи дорослих, змучившись. Починає вимагати уваги самої близької людини (найчастіше матері).
8	Хапає кожною рукою по кубик і довільно тримає їх нетривалий час.	Повзає на животі (по-пластунськи, як тюлень), переставляючи вперед руки. Самостійно лягає, сідає, піднімається.	При відповідному вихованні показує ручками «до побачення», «тосі-тосі», «ладушки». Киванням голови показує «так», заперечення «ні».	Добре лепече, ясно вимовляє звуки «ба», «ма», «да».	Адекватні емоційні реакції у відповідь на спілкування. Спостерігає за діями інших дітей, сміється, лепече.
9	З різними іграшками може самостійно гратися. Навмисне скидає предмет.	Розгойдується на руках і колінах. Сидить вільно. При підтримці за руки стоїть.	Адекватно відповідає діями на прості запитання та прохання «дай мені ляльку», «посидь тут». Знає своє ім'я. Реагує на музикальні звуки танцювальними рухами.	Чітке подвоєння складів.	Легко вступає в контакт на емоційному, ігровому, словесному рівнях. Повторює дії інших дітей.
10	Кількість цілеспрямованих рухів збільшується: складає пірамідку, кладе іграшки на місце, закриває ящики та ін. «Пінцетний» захват: бере маленький предмет витягнутим вказівним і великим пальцями.	Можна вести, підтримуючи за одну руку. Повзає на поверхнях різної висоти, багато дітей самостійно стоять, підтримуючись за будь-який предмет.	Все більш виражені та збагачені вказані прояви. Повторює рухи дорослих «розмовляє по телефону», «помішує кашу». Спеціально кидає іграшку.	З'являються перші слова, які дитина розуміє, в словарному запасі декілька слів. Вступає в діалог, правильне в звуковому плані повторення відомих складів.	Емоційний стан чітко проявляється різноманітними мимічними рухами, голосовими реакціями. Реагує на все нове, дивується. Грається з дітьми однією іграшкою.
11	«Щипцевий» захват: захватує маленький предмет, подушечками зігнутого вказівного і великого пальців.	Повзає на руках і колінах з перехресною координацією. Стоїть без опори. Робить кроки вперед, при	Виконує прості вимоги та прохання. Орієнтується в поняттях «можна», «не можна», розуміє заборони: «сиди тихо», «не бери». У	Кількість односкладових слів витісняється двоскладовими. Вживає слова спрощеного	Махає рукою на прощання. Радіє приходу дітей. Вибіркове відношення до дітей.

		підтримці за обидві руки.	дитини з'являються перші друзі, з якими вона грається.	варіанту «ляля», «нозя», «цяця».	
12	Може гратися іграшками годину і більше.	Ходить вздовж меблів, при підтримці за одну руку, або самостійно.	Виконує все більш складні вимоги та прохання, розуміючи їх. Кількість проявів реакції на зовнішнє середовище збільшується.	Мовний запас 8-12 слів.	Протягує іншій дитині іграшку, супроводжуючи це сміхом та лепетом. Шукає іграшки, які заховані, за проханням обнімає батьків, прагне схвалення, підтвердження свого успіху близькою людиною.

ОЦІНКА ПСИХОМОТОРНОГО РОЗВИТКУ ДИТИНИ ДРУГОГО РОКУ ЖИТТЯ

Віковий інтервал	Активна мова граматика	Активна мова запитання	Сенсорний розвиток	Гра	Рухи	Навички	Емоції, соціальна поведінка
1 рік 1 місяць- 1 рік 3 місяці	Реагує на схвалення або заборону. Шукає на прохання предмет, яким тільки що гралась.	Говорить подвійні або поодинокі склади зі змістом. Говорить осмислені слова з двома різними голосними.	Орієнтується в двох контрастних величинах, формах предметів: «велике» і «маленьке». Співвідносить, порівнює властивості предметів. За зразком дорослого з 2-3 кольорових кульок, кубиків обирає предмет потрібного кольору.	Відтворює в грі раніше завчені дії з предметами: годує ляльку, нанизує кільця на стержень.	Ходить тривало, не присаджується, міняє положення тіла, нахиляється, повертається.	Самостійно їсть густу їжу ложкою.	Появляється співпереживання, втіха. Використовується слово ні, не погоджуючись.
1 рік 4 місяці- 1 рік 6 місяців	Відбирає предмети за певними ознаками при словесному розумінні.	Називає предмети та дії в момент зацікавленості.	Орієнтується в 3-4 контрастних формах предметів (куб, куля, цеглини, призма).	Відображує в грі окремі дії, які часто спостерігає. Возить за мотузку машинку, будує будиночок з кубиків.	Переступає через паличку, яка лежить на підлозі (без підтримки). Переступає приставним чи почерговим кроком з палиці при підтримці за руку.	Самостійно їсть рідку їжу ложкою.	Використовує «так». Починає розрізняти речі за приналежністю різним членам родини: бабусині окуляри, мамина сумка. Починає уважно придивлятися у своє зображення в дзеркалі, ідентифікує його з собою.
1 рік 7 місяців	Розуміє питання	Під час гри, словами та	Диференціює 3-4 форми	Відображує нескладні	Переступає через паличку,	Частково знімає одяг за	Допомагає в простій роботі

- 1 рік 9 місяців	дорослого про події, які зображені на картинці.	двослівними реченнями вказує свої дії.	предметів, орієнтується в кількісних характеристиках «багато, мало».	сюжетні побудови - перекриття типу ворота, хатки, лавочки.	або перешкоду висотою 5 см.	допомогою дорослих (черевички, шапку).	(за інструкцією). Імітує дії дорослих з побутовими предметами.
1 рік 10 місяців-2 роки	Слухаючи розповіді дорослого розуміє (без показу) події, які знайомі, уявляє людей.	При спілкуванні з дорослими користується 3-х слівними реченнями, вживаючи іменники та займенники.	Підбирає по зразку та слову 3-4 контрастних кольори, суміщає предмети та їх частини за формою, розміром, кольором.	В грі відтворює ряд послідовних дій.	Переступає через палицю або перешкоду висотою 10 см.	Частково одягає одяг (черевички, шапку, шкарпетки).	Активно використовує жести. Гостра реакція на відсутність матері. Дитина починає описувати свої дії: Я сідаю, моя іграшка.

ОЦІНКА ПСИХОМОТОРНОГО РОЗВИТКУ ДИТИНИ ТРЕТЬОГО РОКУ ЖИТТЯ

Віковий інтервал	Активна мова граматики	Активна мова запитання	Сенсорний розвиток	Гра	Рухи	Навички	Емоції, соціальна поведінка
2 роки - 2 роки 6 місяців	Говорить складними реченнями більше 3-х слів.	Починає вживати складні підрядні речення.	За зразком складає складні геометричні фігури. Підбирає за зразком різні предмети 4-х кольорів	Гра має сюжетний характер. Дитина відображує взаємозв'язок і послідовність дій із навколишнього життя. Самостійно робить прості сюжетні побудови та називає їх.	Переступає без підтримки через палицю чи перешкоду висотою 15 см.	Повністю одягається, їсть акуратно.	Знає частини свого тіла і називає їх (голова, очі, ніс). Дитина може повідомити про свій стан.
2 роки 6 міс. - 3 роки	З'являються питання «де?», «куди?»	Появляються питання «чому?», «коли?»	В своїй діяльності вірно використовує геометричні фігури за призначенням Називає 4 основні кольори.	Появляються елементи рольової гри. Вводить у гру замість себе іграшку. Появляються складні сюжетні перебудови. За допомогою пластиліну, олівця зображує прості предмети та називає їх. Може гратися з однолітками	Переступає без підтримки через палицю чи перешкоду висотою 20 см.	Самостійно одягається, може зашнурувати гудзики, зав'язати шнурівки з незначною допомогою дорослого. Користується серветкою.	З'являється розуміння та використання в мові займенників «я», «моє», «ти», «твоє». Має уявлення про статеву належність.

Організація дієтотерапії

Дієтотерапія – патогенетично обґрунтований і найбільш ефективний метод лікування класичної ФКУ, основною метою якої є попередження розвитку ушкодження ЦНС, порушень фізичного й інтелектуального розвитку. Накопичений у нашій країні великий досвід по організації лікувального харчування хворих на ФКУ дозволив розробити основні принципи дієтотерапії, що лягли в основу створення вітчизняних спеціалізованих продуктів, що дозволяють забезпечити потреби дітей в основних харчових інгредієнтах і есенціальних факторах харчування.

Для організації лікувального харчування дитини, хворої на ФКУ, необхідна наявність спеціалізованих продуктів на основі сумішей амінокислот без ФА, що є основними джерелами білка у дієті, поліненасичених жирних кислот, більшості вітамінів і мінеральних речовин, а також спеціалізованих безбілкових і малобілкових продуктів на основі крохмалів і/або мальтодекстрину, що забезпечують у відповідному віці енергетичну цінність раціону.

Раціон хворого на ФКУ будують за принципом різкого обмеження ФА, що надходить з їжею. З харчування виключають продукти з високим вмістом білка (відповідно і ФА): м'ясо, м'ясопродукти, риба, рибопродукти, сир, яйце, бобові, горіхи, шоколад та ін. Припустимо, в дієту натуральні продукти, такі як жіноче молоко, дитячі молочні суміші (для дітей у віці до 1 року), овочі і фрукти та деякі інші продукти з низьким вмістом білка вводять відповідно до підрахунку вмісту в них ФА.

При організації дієтотерапії необхідно враховувати:

- клінічну форму захворювання;
- рівень ФА в крові;
- вік дитини;
- нутритивний статус (фізичний розвиток);
- толерантність дитини до харчового ФА;
- кількість ФА та натурального білка, одержуваного з їжею;
- кількість основних харчових речовин та енергії в лікувальному раціоні.

При призначенні дієти важливий індивідуальний і диференційований підхід до використання спеціалізованих і натуральних продуктів відповідно віку дитини. Дієтотерапія повинна бути почата не пізніше перших тижнів життя дитини. Особлива увага надається організації лікувального харчування дітей першого року життя.

Харчування забезпечує основні життєві функції організму. До них насамперед потрібно віднести ріст і розвиток, а також безупинне відновлення тканин (пластична роль їжі). З їжею доставляється енергія, необхідна для усіх внутрішніх процесів організму, а також для здійснення зовнішньої роботи і пересування. З

їжею дитина одержує речовини, що необхідні для синтезу організмом з'єднань, що виконують роль біологічних каталізаторів – ферментів.

Для здійснення цих функцій у різних умовах організму повинні доставлятися поживні речовини визначеної якості і кількості. Звідси впливає **основна вимога до раціонального харчування** – відповідність кількості і якості їжі потребам організму. Невиконання цієї вимоги приводить до відставання росту і розвитку дітей, до різноманітних захворювань харчової неадекватності.

Виконання основних законів харчування особливо важливе для зростаючого організму: відставання у вазі та рості, у фізичному й психічному розвитку, викликане нераціональним харчуванням, не може бути виправлено корекцією хімічного складу їжі й збільшенням її кількості після досягнення віку 13 років. Ці зміни виявляються необоротними.

В умовах проведення дієтотерапії найбільш важливим є інформативні показники забезпеченості організму окремими поживними речовинами, на основі яких може бути здійснене нормування харчування дітей.

З метою обґрунтування харчових потреб дитини розглядаються кількісна і якісна адекватності харчування.

З їжею організму доставляється визначена кількість енергії, укладеної в хімічних зв'язках органічних речовин. Основою для нормування необхідної в конкретних умовах добової калорійності раціону є знання загальної витрати енергії дитини за цей термін. Оптимальним є раціон, калорійність якого цілком відповідає енерговитратам дитячого організму.

Якісна адекватність харчування дітей – відповідність хімічного складу їжі потребам зростаючого організму. При забезпеченні якісного харчування насамперед звертається увага на незамінні, суворо нормовані поживні речовини. До них відносяться білки, есенціальні складові частини харчових жирів, вітаміни, мінеральні солі і вода.

Особливе положення цієї групи органічних і неорганічних з'єднань визначається наступними властивостями:

- а) неможливістю чи обмеженістю їхнього синтезу в організмі з інших речовин;
- б) відсутністю більшості з них у депо, завдяки чому тривале обмеження, а тим більше повне виключення їх з їжі не може бути компенсоване за рахунок запасів організму;
- с) виникненням при їхньому дефіциті симптомів харчової недостатності, з яких багато які виявляються в короткий термін.

До замінних поживних речовин відносяться вуглеводи і неповноцінні жири, тобто жири, що не утримують обов'язкових інгредієнтів (високо ненасичених жирних кислот та жиророзчинних вітамінів). Вони синтезуються в організмі і в енергетичному відношенні можуть замінити один одного чи замінитися білками; вони містяться в депо, широко поширені в продуктах харчування. Тому вони відносяться до числа **не** суворо нормованих поживних речовин. Якщо перша група (незамінні) виконує переважно пластичну і каталітичну роль, що має найважливіше значення у формуванні зростаючого організму, то друга (замінні) відноситься до групи органічних сполук, що забезпечують його енергетику.

При дієтотерапії добовий раціон дитини повинний містити як основу перш за все усі незамінні компоненти в кількостях, що задовольняють потребам зростаючого організму.

І лише відсутня кількість калорій забезпечується замінними поживними речовинами – вуглеводами і частково неповноцінними жирами (для старших вікових груп дітей). При цьому перевага віддається комплексним вуглеводам, полісахаридам та моносахариду - глюкозі, як вуглеводу, що швидко живить мозок, з урахуванням суворого контролю його обсягу.

У дітей з ФКУ найчастіше можливі коливання рухової активності, що приводять до зміни загальної витрати енергії. У таких умовах змінюється споживання їжі дітьми відповідно до зміни загальної витрати енергії, причому, як правило, змінюється споживання пропорційне всіх складових її частин, хоча потреба змінюється тільки в енергетичних речовинах. Саме за рахунок цих складових частин їжі і доцільно змінювати денний раціон.

Практичне рішення даної проблеми полягає в створенні раціонів, продуктової склад, яких містить підвищену кількість незамінних поживних речовин, що є одним з основних критеріїв при підборі спеціалізованих поживних засобів (продуктів) застосовуваних при дієтотерапії ФКУ, оскільки батьки навряд чи будуть підраховувати, скільки і яких продуктів потрібно дитині, щоб раціон мав всі незамінні поживні речовини. Спеціальні продукти при наявності збалансованого складу, максимальної кількості амінокислот, в обов'язковому порядку повинні бути збагачені інгредієнтами: вітамінами, мінеральними речовинами і мікроелементами. Тоді й у маленькому обсязі дитина одержить усі незамінні поживні речовини. Цей принцип повинний бути покладений в основу складання лікувальної дієти. Дієта не повинна бути дефіцитною у відношенні незамінних компонентів їжі.

Перевага формування раціонів по даному принципу полягає також у тім, що в даному випадку спрощується задача по складанню раціонів, що рекомендуються різним віковим групам дітей, якщо в їхній основі буде тільки все необхідне. Інші речовини можуть поповнюватися (по калорійності, що вимагається для даного віку) переважно енергетичними речовинами їжі. У такий спосіб цілком усувається небезпека виникнення харчової недостатності (якісної) і захворювань зв'язаних з нею.

При цьому вміст вуглеводів у раціоні суворо контролюється. Надлишкове надходження вуглеводів в організм робить раціон незбалансованим, може виявитися недостатнім у раціоні тіаміну, що приймає участь в обміні вуглеводів. У крові і сечі з'являться продукти неповного їхнього окислювання (піровиноградна кислота й ін.). При дефіциті вуглеводів, особливо (при недотриманні принципу поступовості) різкому зменшенні їх кількості в раціоні або повній їхній відсутності в їжі, може виникнути гіпоглікемія; кетоз, через появу в крові та тканинах кетонових тіл (ацетону, бета-оксімасляної та ацетооцтової кислот), що є продуктами неповного окислювання жирів та білків (кетонових амінокислот). Отже, не тільки жири «згоряють» у вуглеводах, але і білки, зокрема такі амінокислоти, як лізин, лейцин, ізолейцин, тирозин та ін., що проходять при своєму окислюванні стадію кетонових з'єднань.

Повноцінна лікувальна дієта для хворих на ФКУ формується з двох компонентів – меню вегетаріанського типу з використанням малобілкових продуктів харчування та щоденного прийому лікувального продукту у вигляді суміші амінокислот або гідролізатів білка, з незначним вмістом, або з відсутністю ФА з додаванням вітамінів, мінеральних речовин та мікроелементів, що в комплексі заміщують собою натуральний білок їжі.

При призначенні дієти важливий індивідуальний і диференційований підхід до використання спеціальних і натуральних продуктів **відповідно віку дитини**. Гігієнічні вимоги до продуктів дитячого харчування, параметрів безпечності та окремих показників їх якості затверджені Наказом МОЗ України № 696 від 06.08.2013 р.

Спеціальні продукти для дітей, хворих на ФКУ, повинні відповідати вимогам, що затверджені зазначеним наказом та враховувати особливості потреб організму при наявності ФКУ.

У віці до 1 року основним джерелом макронутриєнтів у харчуванні здорової дитини є жіноче молоко (або еквівалентна йому по складу адаптована молочна суміш). З врахуванням цього, склад спеціалізованого продукту, що заміщає в дієті хворих на ФКУ дітей першого року життя частину жіночого молока, повинен прагнути до «золотого стандарту» харчування дитини грудного віку і бути збалансованим по співвідношенню до макронутриєнтів. Це співвідношення коливається протягом першого року життя, тому для максимально повного задоволення фізіологічної потреби хворих цієї вікової групи, рекомендується використовувати в продукті співвідношення білок : жир : вуглеводи, близьке до 1:1,9:4 по масі.

Зважаючи на те, що після 7 років життя, потреби хворих у жирах та вуглеводах можуть бути задовільнені за рахунок низькобілкових і безбілкових продуктів, а також рослинних олій і натуральних продуктів, включених у «зелений список», квота білкового інгредієнту у спеціальному продукті (медичній суміші) зростає, продукт може застосовуватись більш концентрований по білку (від 60 до 80 грам білка на 100 грам сухого продукту). Амінокислотна суміш, призначена для хворих на ФКУ старше 7 років, стає джерелом білка, а також мінеральних солей і вітамінів, не містить жирів, кількість вуглеводів у ній мінімально.

Кількісний і якісний склад основних харчових речовин (макронутриєнтів) у спеціалізованих продуктах для хворих визначається відповідно до вікових фізіологічних потреб хворої дитини з ФКУ. Через це, співвідношення основних нутриєнтів у продуктах, що рекомендуються, встановлюються по-різному в залежності від вікових груп хворих.

Додаток 13

до уніфікованого клінічного протоколу
первинної та вторинної (спеціалізованої)
медичної допомоги «Фенілкетонурія»

МЕТОДИКА РОЗРАХУНКУ ПОТРЕБ У БІЛКУ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ФКУ ЗА РАХУНОК СПЕЦІАЛЬНИХ ПРОДУКТІВ

Враховуючи, що закупівля спеціальних продуктів лікувального дієтичного споживання для хворих на фенілкетонурію за державні кошти здійснюється на підставі планових показників, для розрахунку потреб у білку слід використовувати Стандартні показники ВООЗ в галузі розвитку дитини (тобто довжина тіла/зріст-вік, маса тіла-вік, маса тіла-довжина тіла, маса тіла-ріст і індекс маси тіла (ІМТ) - вік).

Ці стандарти показують нормальний розвиток у дитячому віці в оптимальних навколишніх умовах і можуть бути використані для оцінки дітей у всіх місцях, незалежно від етнічної приналежності, соціально-економічного статусу та виду годування (*Бюлетень Всесвітньої організації охорони здоров'я 2007 року; 85:660-7, 2007 рік*).

Методика розрахунку.

1.Визначення кількості білка дієти

1.1.Визначення білка в раціоні хворого ФКУ розпочинається з визначення допустимого добового об'єму ФА, який залежить від віку та маси тіла дитини. Ця кількість ФА повинна надходити в організм з натуральними продуктами, у тому числі для дітей першого року життя із молоком матері, заміниками грудного молока, спеціалізованими дитячими сумішами прикорму.

В дієтології ФКУ загальновизнане положення:

$$\mathbf{50 \text{ мг фенілаланіну} = 1 \text{ г білка,}}$$

що дає можливість визначити кількість натурального білка, яку хворий може безпечно отримати з натуральних продуктів. Припустима кількість ФА на 1 кг ваги тіла пацієнта приведена у таблицях 1 та 2.

$\text{Припустима кількість ФА на добу (мг)} = \text{Припустима кількість ФА на 1 кг ваги тіла пацієнта (мг)} \times \text{вага тіла пацієнта (кг)}$
--

$\frac{\text{Припустима кількість ФА на добу (мг)}}{50} = \text{кількість грам білка за рахунок звичайних продуктів на добу}$

1.2. Згідно норм забезпечення (таблиці 3 і 4) визначається потреба у білку в день.

1.3. Визначається кількість білка за рахунок спеціального продукту:

$\text{Добова кількість білка (г) – білок природних продуктів (г)} = \text{грам білка за рахунок спеціального продукту на добу}$
--

1.4. Розрахунок кількості білка за рахунок спеціального продукту потрібно проводити на місячну потребу (умовно 30 днів). Показники центилей слід приймати за середнім стандартом ВООЗ (*50 центиль, Median*).

1.5. Потреба у білку за рахунок спеціального продукту на рік розраховується шляхом розрахунку середньої потреби білка в день за рік життя (другий, третій, четвертий рік життя дитини і т.д.) помноженої на 365 днів.

Таблиця 1

**Припустима кількість ФА в харчуванні дітей,
хворих на ФКУ першого року життя**

Вік дітей	Кількість ФА (мг/кг маси тіла на добу)
від 0 до 2 місяців	90-60
2-6 місяців	55-45
6-12 місяців	40-35

Таблиця 2

**Припустима кількість фенілаланіну в харчуванні дітей,
хворих на ФКУ старше року**

Вік дітей (роки)	Кількість фенілаланіну (мг/кг маси тіла на добу)
від 1 до 2	35-30
Від 2 до 3	30-25
Від 3 до 5	25-20
Від 5 до 7	20-18
Від 7 до 10	18-16
Від 10 до 11	16-15
Від 11 до 18 і старше	15-10

Таблиця 3

**Добова потреба дитячого населення в білках, жирах,
вуглеводах та енергії**

Вік (місяців)	Енергія, ккал/ кг	Білок, г/кг	Жири, г/кг	Вуглеводи, г/кг
0-3*	120	2,2	6,5 (0,7**)	13
4-6*	115	2,6	6,0 (0,7**)	13
7-12*	110	2,9	5,5 (0,7**)	13

* Для дітей 0 - 12 місяців життя потреба наведена з розрахунку на 1 кілограм маси тіла.

** 0,7 - добова потреба в олії (з розрахунку на 1 кілограм маси тіла)

Таблиця 4

**Норми фізіологічної потреби в основних харчових речовинах і енергії
для дітей старше року***

Вік	Енергія, ккал	Білок, г/день	Жири, г/день	Вуглеводи, г/день
1 - 3 роки	1540	53	53	212

4 - 6 років	2000	65	58	305
6 років (учні)	2200	72	65	332
7 - 10 років	2400	78	70	365
11 - 13 років (хлопчики)	2800	91	82	425
11 - 13 років (дівчатка)	2550	83	75	386
14 - 17 років (юнаки)	3200	104	94	485
14 - 17 років (дівчата)	2650	86	77	403

* - відповідно до Наказу МОЗ України № 272 від 18.11.1999 р. «Про затвердження Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах та енергії»

Складову мінерально-вітамінного комплексу слід оцінювати по відношенню до норм забезпечення поживними речовинами згідно Наказу МОЗ України № 272 від 18.11.1999 р. (таблиці 5 та 6).

Таблиця 5

Добова потреба дитячого населення у мінеральних речовинах.

Вікова група	Ca, міліграмів	P, міліграмів	Mg, міліграмів	Fe, міліграмів	Se, мікрограмів	Cu, міліграмів	Zn, міліграмів	J, мікрограмів
0 - 3 місяці	400	300	50	4	10 - 15	0,3 - 0,5	3	40
4 - 6 місяців	500	400	60	7	10 - 15	0,3 - 0,5	4	50
7 - 12 місяців	600	500	70	10	10 - 15	0,3 - 0,5	7	60
1 - 3 роки	800	800	100	10	10 - 30	0,3 - 0,7	10	70
4 - 6 років	800	800	120	10	20	1,2	10	90
6 років (учні)	800	800	150	12	30	1,5	10	100
7 - 10 років	1000	1000	170	12	30	1,5	10	120
11 - 13 років (хлопчики)	1200	1200	280	12	40	2,0	15	150
11 - 13 років (дівчатка)	1200	1200	270	15	45	1,5	12	150
14 - 17 років (юнаки)	1200	1200	400	12	50	2,5	15	200
14 - 17	1200	1200	300	15	50	2,0	13	200

років (дівчата)										
--------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Таблиця 6.

Добова потреба дитячого населення у вітамінах.

Вікова група	A, мкг	D, мкг	E, мг	K, мкг	B ₁ , мг	B ₂ , мг	B ₆ , мг	Фолат, мкг	B ₁₂ , мкг	PP, мг	C, мг
0 - 3 місяці	400	8	3	5	0,3	0,4	0,4	25	0,5	5	30
4 - 6 місяців	400	10	4	8	0,4	0,5	0,5	40	0,5	6	35
7 - 12 місяців	500	10	5	10	0,5	0,6	0,6	60	0,6	7	40
1 - 3 роки	600	10	6	15	0,8	0,9	0,9	70	0,7	10	45
4 - 6 років	600	10	7	20	0,8	1,0	1,1	80	1,0	12	50
6 років (учні)	650	10	8	25	0,9	1,1	1,2	90	1,2	13	55
7 - 10 років	700	2,5	10	30	1,0	1,2	1,4	100	1,4	15	60
11 - 13 років (хлопчики)	1000	2,5	13	45	1,3	1,5	1,7	160	2,0	17	75
11 - 13 років (дівчатка)	800	2,5	10	45	1,1	1,3	1,4	150	2,0	15	70
14 - 17 років (юнаки)	1000	2,5	15	65	1,5	1,8	2,0	200	2,0	20	80
14 - 17 років (дівчата)	1000	2,5	13	55	1,2	1,5	1,5	180	2,0	17	75

Додаток 14

до уніфікованого клінічного протоколу
первинної та вторинної (спеціалізованої)
медичної допомоги «Фенілкетонурія»

Дієтичне лікування при атиповій формі ФКУ

Для варіантів недостатності ВН₄, які призводять до ГФА, потрібно зниження або нормалізація рівня ФА в крові. Тому для пацієнта з недостатністю ВН₄, якого не можна належним чином лікувати шляхом заміщення ВН₄ (наприклад в країнах, де ВН₄ недоступний для терапевтичного використання, або для пацієнтів з недостатністю DHPR), повинна встановлюватися допустима доза ФА, з плануванням ефективною, індивідуалізованою дієти з обмеженням споживання ФА і з використанням добавок, що не містять ФА. У пацієнта з недостатністю ВН₄, ймовірно, спостерігається деякий синтез ВН₄, так як для розвитку плоду потрібно цей кофактор.

Однак рівні ФА, що вважаються прийнятними для пацієнтів з ФКУ, можуть бути занадто високими для пацієнта з недостатністю ВН₄: досить складно нормалізувати церебральні рівні ВН₄, тому що будь-яке підвищення церебрального ФА буде поєднуватися з вже порушеним метаболізмом нейротрансмітерів. З цієї причини передбачається, що при недостатності ВН₄ дієта з обмеженням споживання ФА має бути строгою, щоб підтримувати рівень ФА в крові в нормальних межах або якомога ближче до них.

Недостатність фолату (фолієвої кислоти) може знижувати придатність ВН₄ для використання, тому фолатне заміщення може зробити сприятливий вплив на пацієнтів з недостатністю ВН₄. Фолат метаболізується в свої біологічно активні форми (тетрагідрофолат і 5-метилтетрагідрофолат) за допомогою дигідрофолатредуктази (DHFR). Однак DHFR вимагає підтримки фолату в ЦНС в

його біологічно активної, скороченої формі, де рівні DHFR є низькими (у пацієнтів з DHPR вимагається вимірювання рівня 5-метилтетрагідрофолата в цереброспінальній рідині з метою контролю за недостатністю фолату). Відповідно до цього, фолатне заміщення має досягатися шляхом введення фолінової кислоти (Лейковоріна), яка не вимагає DHFR для перетворення в біологічно активний редукований фолат. Встановлено, що у пацієнтів з недостатністю DHPR, лікування за допомогою фолінової кислоти подвоює циркулюючі рівні L-3-4-гідроксіфенілаланіна та інших сполук, асоційованих з синтезом моноамінових трансмітерів.

Додаток 15

до уніфікованого клінічного протоколу
первинної та вторинної (спеціалізованої)
медичної допомоги «Фенілкетонурія»

Алгоритм проведення 3-х денного тесту навантаження з ВН₄

1. Необхідні вихідні данні:

- Концентрація ФА > 6,6 мг/% (400 мкмоль/л)
- Постійне надходження білку на протязі тесту
- Відсутність гострого інфекційного процесу

2. Дозування:

- 1-й день: без прийому Сапроптерину (Куван)
- 2-й день: 20мг/кг per os.
- 3-й день: 20мг/кг per os.

3. Забір крові на протязі тесту:

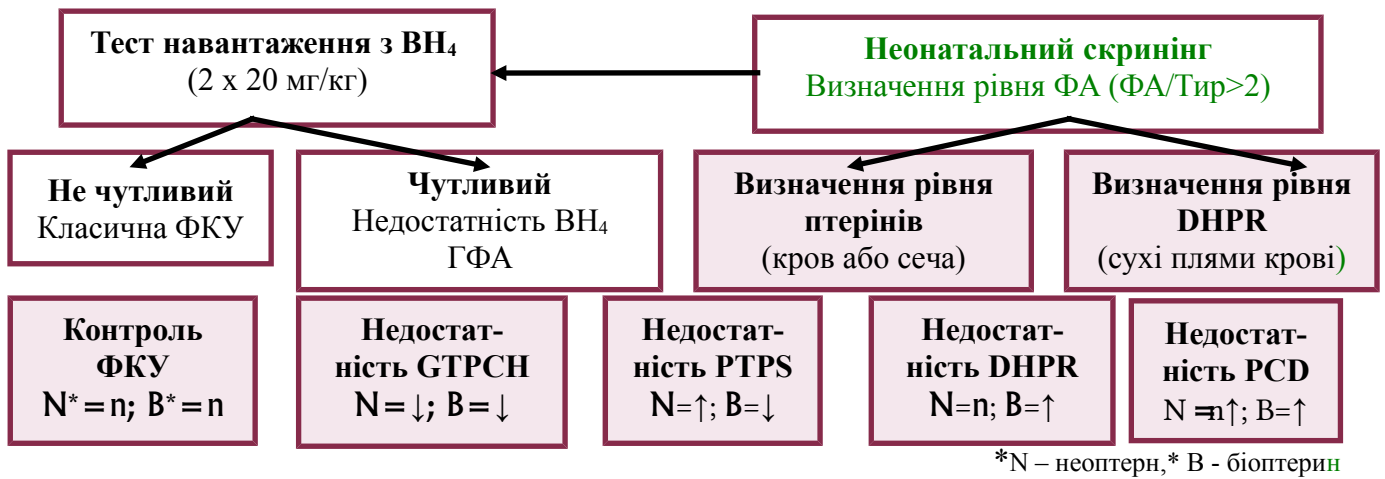
- 1-й день: 0 годин, 8, 16 и 24 години (з метою визначення рівня ФА, тирозину, біоптерину)
- 2-й день: 0 годин, 8, 16 и 24 години (з метою визначення рівня ФА, тирозину, біоптерину)*
- 3-й день: 0 годин, 8, 16 и 24 години (з метою визначення рівня ФА, тирозину, біоптерину)*

***0 годин 2 дня = 24 години 1-го дня, а 0 годин 3 дня = 24 години 2-го дня**

Інтерпретація тестів

1. Тест вважається позитивним, якщо концентрація ФА знижується мінімум на 30% в 16-24 годині тесту на 2-й та 3-й день.
2. Незначне зниження концентрації ФА може спостерігатися вже після закінчення 8-ої години тесту.
3. Редукція концентрації ФА менш чим на 30% свідчить про відсутність ВН₄ залежності.
4. Повна ВН₄ залежність – тест позитивний на 3 день.
5. Якщо спостерігається зниження концентрації ФА на 2-й, а не на 3-й день - тест вважається негативним з точки зору ВН₄ залежності.

Схема диференційної діагностики атипових форм ФКУ



Додаток 16
до уніфікованого клінічного протоколу
первинної та вторинної (спеціалізованої)
медичної допомоги «Фенілкетонурія»

Методи лікування різних форм недостатності ВН₄.

Мутація	Стандартні терапевтичні втручання	Інгібітори і агоністи*
GTPCH	<ul style="list-style-type: none"> ▶ L-3-4-гідроксіфенілаланін (1-15 мг/кг/добу) ** ▶ Карбідоба ▶ 5-гідрокситріптофан (1-9 мг/кг/добу) *** ▶ NH₄ Сапроптерін (Куван - 5-10 мг/кг/добу) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Селігілін (0,1-0,3 мг/кг/добу) ▶ Перголід (0,006-0,75 мг/кг/добу) ▶ Бромокриптин (0,25-0,5 мг/кг/добу) ▶ Ентакапон (30 мг/кг/добу)
DRD/аутосомно-домінантна недостатність GTPCH	<ul style="list-style-type: none"> ▶ L-3-4-гідроксіфенілаланін (1-12 мг/кг/добу) ▶ Карбідоба 	-
PTPS (легка форма)	Сапроптерін (Куван - 5-10 мг/кг/добу)	-
PTPS (важка форма)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ L-3-4-гідроксіфенілаланін (1-15 мг/кг/**) ▶ Карбідоба ▶ 5-гідрокситріптофан (1-9 мг/кг/добу)*** ▶ Сапроптерін (Куван - 5-10 мг/кг/добу) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Селігілін (0,1-0,3 мг/кг/добу) ▶ Перголід (0,006-0,75 мг/кг/добу) ▶ Бромокриптин (0,25-0,5 мг/кг/добу) ▶ Ентакапон (30 мг/кг/добу)
DHPR	<ul style="list-style-type: none"> ▶ L-3-4-гідроксіфенілаланін (1-15 мг/кг/добу) ** ▶ Карбідоба ▶ 5-гідрокситріптофан (1-9 мг/кг/добу)*** ▶ Фолінова кислота (5-20 мг/добу) ▶ Дієта з обмеженням споживання ФА 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Селігілін (0,1-0,3 мг/кг/добу) ▶ Перголід (0,006-0,75 мг/кг/добу) ▶ Бромокриптин (0,25-0,5 мг/кг/добу) ▶ Ентакапон (30 мг/кг/добу)
SR	<ul style="list-style-type: none"> ▶ L-3-4-гідроксіфенілаланін (1-10 мг/кг/добу) **** ▶ Карбідоба ▶ 5-гідрокситріптофан (1-9 мг/кг/добу)**** 	
PCBD	Сапроптерін (Куван - 5-10 мг/кг/добу) Тільки новонароджені, для віку більше 1 року лікування не	

* - з розподілом добової дози на 3 прийоми

Дози деяких трансмітерних попередників змінюються залежно від віку таким чином:

** L-3-4-гідроксіфенілаланін (для підтримки синтезу дофаміну і норадреналіну [норепінефрину]):

- 1-3 мг/кг/добу у новонароджених
- 4-7 мг/кг/добу для віку менш 1-2 роки

- 8-15 мг/кг/добу для віку більше 1-2 року
- *** 5-гідрокситріптофан (для підтримки синтезу серотоніну):
- 1-2 мг/кг/добу у новонароджених
- 3-5 мг/кг/добу для віку менш 1-2 роки
- 6-9 мг/кг/добу для віку більше 1-2 року
- **** L-3-4-гідроксіфенілаланін:
- 1 -3 мг/кг/добу у новонароджених
- 4-10 мг/кг/добу для віку більше 1-2 років

Сапроптерін є синтетичною формою природно зустрічаємого кофактору ВН₄. Хоча із-за відсутності дефіциту ендogenousного ВН₄, деякі пацієнти з дефіцитом ФАГ, у яких є якась залишкова ферментативна активність, реагують на прийом Сапроптеріну підвищенням метаболізму ФА в ТИР. Механізм за допомогою якого залишкова активність ФАГ підвищується є неясним, але ВН₄ може діяти як фармакологічний шаперон, що приводить до покращення модифікації та підвищення стабільності мутантного білка. Приблизно 25-50% пацієнтів з дефіцитом ФАГ реагують на Сапроптерін. Пацієнти з легким дефіцитом ФАГ мають велику ймовірність позитивного ефекту від лікування, що обумовлено наявністю деякої кількості стабільного білка для функціонування Сапроптеріну. Проте, незначна реакція спостерігається навіть у пацієнтів з повним дефіцитом ФАГ. Сапроптерін зазвичай призначається один раз на день в дозуванні 5-200 мг/кг. Найпоширеніше використовуване дозування для початку і підтримки - 20 мг/кг. Під час клінічних досліджень не було виявлено серйозних побічних ефектів Сапроптеріна. До початку лікування Сапроптеріном, слід провести аналіз на реакцію пацієнта. Такі дослідження проводяться в Європі під час початкової діагностики, але в Сполучених Штатах такої практики немає. Якщо дослідження проводиться в ранньому дитинстві, то рекомендується зниження рівнів ФА спочатку до 480-600 мкмоль/л. Сапроптерін використовується у віці до 4 -х років при дефіциті ФАГ і для пацієнтів з порушенням синтезу біоптеріна. Реакція на прийом Сапроптеріна зазвичай визначається отриманням показника середнього рівня ФА в крові в день початку лікування і потім починаючи з щоденної дози Сапроптеріна 20 мг/кг. Додаткові рівні ФА в крові потім визначаються регулярно, зазвичай через 24 години, 1 тиждень, 2 тижні, а в деяких випадках 3 або 4 тижнів. Дослідження при дозах < 20 мг/кг недооцінює ступінь реакції і не рекомендується. Значне зниження ФА в крові очікується у тих, хто реагує, як тільки лікування розпочато за умови, що дієта залишається незмінною на весь період дослідження. Для визначення того, що дає значне або сприятливе зниження у кожного окремого пацієнта, необхідна клінічна оцінка. У більшості пацієнтів, що реагують на Сапроптерін, спостерігається швидке зниження рівня ФА, але іноді спостерігається затримка в 2-4 тижні. У пацієнтів з низьким рівнем ФА - 180 мкмоль/л або нижче, рідко спостерігається суттєве зниження рівня ФА, навіть якщо вони реагують на Сапроптерін. У цих пацієнтів реакція повинна бути визначена додатковим додаванням ФА в дієту, щоб визначити чи досягнута переносимість ФА, тобто збереження низьких рівнів ФА при підвищеному вмісті ФА в дієті. Поліпшення нейропсихіатричних симптомів або збільшення переносимості ФА в дієті без зниження ФА в крові у будь-якого пацієнта є показником для продовження лікування. Для пацієнтів, які здатні зберігати рівні

ФА в крові в бажаних межах тільки одним дієтичним лікуванням, головна користь від лікування Сапроптеріном це те, що він підвищує толерантність до білку в дієті і переносимість ФА у реагуючих пацієнтів, дозволяючи введенню більшої кількості природного білка в дієту. У деяких пацієнтів підвищення може бути суттєвим (у два - три рази) і впливає на якість життя. Для більшості пацієнтів, що реагують на Сапроптерін, користь є такою, що слід продовжувати тривалу терапію.

- Сапроптерін є зараз єдиним схваленим (Управлінням з контролю якості харчування і лікарських засобів) медикаментом для лікування дефіциту ФАГ і може бути корисний у зниженні рівня ФА у реагуючих пацієнтів.

- Досвід застосування Сапроптеріна до віку 4 -х років є обмеженим.

- Реакція на Сапроптерін точно не передбачувана генотипом і, отже, повинна бути задокументована офіційним дослідженням

Додаток 17

до уніфікованого клінічного протоколу
первинної та вторинної (спеціалізованої)
медичної допомоги «Фенілкетонурія»

Перелік обов'язкових діагностичних процедур у пацієнтів з ФКУ

- Прийом (огляд, консультація) лікаря – генетика первинний
- Збір анамнезу і скарг при генетичному консультуванні
- Візуальне дослідження при генетичному консультуванні
- Складання родоводу
- Взяття крові з пальця для дослідження рівня фенілаланіну в крові
- Взяття крові з периферичної вени для дослідження рівня амінокислот і їх похідних в крові
- Прийом (огляд, консультація) лікаря - педіатра первинний
- Прийом (огляд, консультація) лікаря - психіатра первинний
- Вимірювання маси тіла
- Вимірювання зростання
- Вимірювання окружності голови
- Визначення колірного показника
- Взяття крові з пальця для дослідження рівня загального гемоглобіну, лейкоцитів в крові
- Дослідження сечі
- Взяття крові з периферичної вени для дослідження рівня загального білка в крові, визначення альбумін / глобулінового співвідношення в крові, дослідження рівня заліза сироватки крові
- Прийом (огляд, консультація) лікаря - генетика повторний
- Розрахунок добової енергетичної цінності з урахуванням фізіологічної маси тіла і фізичних навантажень
- Консультація лікаря -дієтолога
- Призначення дієтичної терапії при захворюваннях психічної сфери
- Прийом (огляд, консультація) лікаря - педіатра повторний

- Прийом (огляд, консультація) лікаря - психіатра повторний
- Прийом (консультація) лікаря –дієтолога повторний
- Патопсихологічне обстеження
- Психотерапія
- Призначення лікарської терапії при захворюваннях психічної сфери
- Призначення лікувально - оздоровчого режиму при захворюваннях психічної сфери
- Навчання догляду за хворою дитиною

Додаток 18
до уніфікованого клінічного протоколу
первинної та вторинної (спеціалізованої)
медичної допомоги «Фенілкетонурія»

Лікування великими нейтральними амінокислотами

Великі нейтральні амінокислоти (ВНАК) запропоновані як лікування дефіциту ФАГ на підставі їх здатності швидко перешкоджати поглинанню ФА (який є великою нейтральною амінокислотою) в кишечнику і через гематоенцефалічний бар'єр. Одне клінічне дослідження показало зниження рівню ФА в крові на ~ 40 % внаслідок заміщення стандартних лікарських продуктів з низьким ФА ВНАК в дозі 0,5 або 1.0 г/кг. Необхідно більше досліджень для доказу цих даних, що б показати вплив на симптоми, незв'язані з рівнем ФА та визначити тривалу безпеку. Лікування за допомогою ВНАК зараз обмежено підлітками та дорослими (виключаючи людей похилого віку) і повинно проводитися вагітним жінкам через недостатність даних про їх вплив на зростання плоду і розвиток ЦНС плода. Крім того, ВНАК протипоказані як монотерапія для вагітних жінок, тому лікування за допомогою ВНАК істотно не знижує ФА в крові до безпечного рівня для розвитку плода.

Ймовірно, що інші фармакологічні речовини в кінцевому рахунку будуть доступні для лікування ФКУ. Найближчий компаунд для клінічного використання – полі етиленгліколь, поєднаний з ФА - аміак - ліазою (PEG - PAL), який увійшов в трехфазові клінічні дослідження в 2013 році. Він ефективний у зниженні рівня ФА в крові навіть у пацієнтів на повністю необмеженої дієті. Він призначається як щоденна підшкірна ін'єкція і метаболізує ФА в крові незалежним від ФАГ механізмом і, таким чином, буде теоретично ефективним для будь-якого пацієнта з дефіцитом ФАГ. Імунологічні реакції спостерігалися в двофазному дослідженні. Фенілаланін - аміак - ліаза є бактеріальним ферментом, який розщеплює ФА в транс-коричну кислоту, яка разом з його кінцевим продуктом, бензойною кислотою, з'єднуються з гліцином і виділяються з сечею.

З часом, лікування дефіциту ФАГ буде індивідуалізовано різними медикаментами і альтернативними лікарськими продуктами. Первинною метою лікування має бути зниження ФА в крові. Вторинна мета має включати поліпшену переносимість ФА, зникнення симптомів і поліпшення якості життя.