www.invalidnost.com

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Фенилкетонурия и нарушения обмена тетрагидробиоптерина у детей

МКБ 10: **E70.0/E70.1**

Год утверждения (частота пересмотра): **2017(пересмотр каждые 3 года)**

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Союз педиатров России**
- **Ассоциация медицинских генетиков**

Утверждены

Союзом педиатров России

Ассоциацией медицинских генетиков

Согласованы

Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации

__ _____201_ г.

Оглавление

Ключевые слова 1
Список сокращений 2
Термины и определения 3
1. Краткая информация 4
1.1 Определение 4
1.2. Этиология и патогенез 4
1.3. Эпидемиология 5
1.4. Кодирование по МКБ-10 6
1.5. Классификация 6
2. Диагностика 8
2.1. Жалобы и анамнез 8
2.2 Физикальное обследование 9
2.3. Лабораторная диагностика 10
2.4. Инструментальная диагностика 13
2.5. Иная диагностика (консультативная помощь) 13
2.6. Дифференциальная диагностика 14
3. Лечение 14
3.1. Консервативное лечение 15
3.2. Иное лечение 20
4. Реабилитация 20
5. Профилактика и диспансерное наблюдение 21
5.1. Профилактика 21
5.2. Диспансерное наблюдение 21
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания 22
Критерии оценки качества медицинской помощи 23
Список литературы 25
Приложение А1. Состав рабочей группы 27
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 28
Приложение А3. Связанные документы 30
Приложение Б Алгоритмы ведения пациента 31
Приложение В Информация для пациентов 32
Приложение Г1 Схема метаболических процессов, приводящих к развитию гиперфенилаланинемии (фенилкетонурии) 33
Приложение Г2 Схема неонатального скрининга на фенилкетонурию 34
Приложение Г3 Правила взятия крови у новорожденного 35
Приложение Г4 Химический состав специализированных продуктов лечебного питания для больных фенилкетонурией 37
Приложение Г5 Тест на чувствительность к сапроптерину дигидрохлориду 39
Приложение Г6 Расшифровка примечаний 41

Ключевые слова

Гиперфенилаланинемия

Гипофенилаланиновая диета

Классическая фенилкетонурия

Сапроптерина дигидрохлорид

Тетрагидробиоптерин

Тирозин

Фенилаланин

Фенилаланин-4-гидроксилаза

Список сокращений

ГФА — гиперфенилаланинемия

МГК — медико-генетическая консультация

МРТ — магнитно-резонансная томография

УЗИ — ультразвуковое исследование

ФАГ — фермент фенилаланингидроксилаза

ФКУ — фенилкетонурия

ЭЭГ — электроэнцефалография

AdGTPCH (autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase) — аутосомно-доминантный дефицит гуанозинтрифосфат-циклогидролазы I

ArGTPCH (autosomal recessive guanosine triphosphate cyclohydrolase) — аутосомно-рецессивный дефицит гуанозинтрифосфат-циклогидролазы I

BH4 (tetrahydrobiopterin) — кофактор тетрагидробиоптерин

DHPR (dihydropteridine reductase) — фермент дигидроптеридинредуктаза

GTPCH (guanosine triphosphate cyclohydrolase) — фермент гуанозинтрифосфатциклогидролаза

OMIM (online mendelian inheritance of man) — электронная база данных «Менделевское наследование у человека»

PAH (phenylalanine hydroxylase) — фермент фенилаланингидроксилаза

PCBD (pterin-4-alpha-carbinolamine dehydratase) — фермент птерин-4-альфа-карбиноламиндегидратаза

PTPS (6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase) — фермент 6-пирувоил-тетрагидроптерин синтаза

SR (sepiapterin reductase) — фермент сепиаптеринредуктаза

Термины и определения

«**Материнская фенилкетонурия**» **—** эмбриофетопатия, развивающаяся у плода в результате воздействия продуктов аномального метаболизма беременной женщины с фенилкетонурией при отсутствии диетического лечения.

Неонатальный скрининг — медицинская диагностическая технология сплошного безвыборочного лабораторного обследования всех новорожденных на некоторые заболевания обмена веществ, призванная обеспечить своевременное выявление и начало лечения больных детей с целью предотвращения их инвалидизации.

Пренатальная диагностика фенилкетонурии — комплексная дородовая диагностика с целью выявления фенилкетонурии на стадии внутриутробного развития путем определения активности фенилаланингидроксилазы в культуре амниоцитов, биоптате и культуре хориона.

1. Краткая информация

1.1 Определение

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

1.2. Этиология и патогенез

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

Нарушения обмена BH4 — гетерогенная группа гиперфенилаланинемических состояний, вызванная дефицитом одного из ферментов, участвующих в цепи биохимических превращений BH4. Дефицит или недостаточная активность ферментов являются результатом мутаций в соответствующих генах.

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

В основе патогенеза ГФА лежит блокирование гидроксилирования фенилаланина и превращения его в тирозин. Прямым следствием нарушения гидроксилирования являются накопление фенилаланина в крови и моче и снижение образования тирозина. У нелеченых лиц с ФКУ и ее вариантами, обусловленными недостаточностью BH4, концентрация фенилаланина в плазме достигает уровня, достаточно высокого для активации альтернативных путей метаболизма с образованием фенилпирувата, фенилацетата,

фениллактата и других производных, оказывающих токсический эффект на различные органы и ткани (Приложение Г1, рис. 1). В наибольшей степени страдают структуры центральной нервной системы.

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

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

Активность ФАГ зависит от трех основных кофакторов — фермента фенилаланингидроксилазы, BH4, молекулярного кислорода. Наибольшее значение из них имеет BH4. Функция этого кофактора заключается в доставке кислорода к активному центру ФАГ, в котором происходит реакция гидроксилирования фенилаланина. Иными словами, BH4 служит восстановителем для молекулярного кислорода в процессах встраивания его в ряд субстратов (фенилаланин, тирозин, триптофан). Биоптеринзависимыми монооксигеназами также являются тирозиновая и триптофановая гидроксилазы. Реакции, в которых биоптерин играет роль кофактора, представлены в Приложении Г1, рис. 2. В процессе этих реакций кофактор переходит в дигидроформу — дигидробиоптерин.

1.3. Эпидемиология

Частота ФКУ значительно варьирует в зависимости от популяции и составляет от 1:4370 в Турции до 1:80 500 в Японии. Наибольшую распространенность заболевание получило у лиц европеоидной расы, однако и у них частота существенно варьирует в различных регионах и этнических группах. По данным европейских центров неонатального скрининга, частота заболевания в восточно-европейской популяции выше,

чем в популяциях запада и юго-запада Европы. Так, частота ФКУ в Ирландии составляет 1:4500 новорожденных, в Югославии — 1:7300, тогда как в Италии — 1:12 280, Греции — 1:18 640. В скандинавских популяциях частота ФКУ исключительно низка, особенно в Финляндии (1:71 000) и Швеции (1:43 230). В России, по данным неонатального скрининга, частота ФКУ составляет 1:7000 и колеблется по регионам от 1:4735 в Курской области до 1:18 000 в Республике Тыва. В Санкт-Петербурге частота ФКУ 1:7600 новорожденных, в Москве — 1:6772. Наиболее часто встречается классическая форма ФКУ, на долю птеринзависимых форм приходится 1−3% случаев ГФА [1−5].

Фенилкетонурия, обусловленная дефицитом фермента *PAH*, встречается в большинстве случаев ГФА, выявленных в ходе неонатального скриннга (97−98%).

Гиперфенилаланинемии, связанные с нарушением обмена BH4 (ранее называемые «атипичная ФКУ»), составляют около 2−3% всех случаев ГФА. Эти состояния обусловлены дефицитом различных ферментов, участвующих в синтезе или восстановлении BH4.

1.4. Кодирование по МКБ-10

E70.0 Классическая фенилкетонурия.

E70.1 Другие виды гиперфенилаланинемии.

1.5. Классификация

Классификация ***классической фенилкетонурии*** основана на степени повышения концентрации фенилаланина в крови, определенной до лечения (на скрининге) (табл. 1). До появления данных молекулярно-генетических исследований ГФА считалось, что тяжесть заболевания и степень поражения интеллекта зависят только от уровня фенилаланина в крови, что тесно связано со степенью активности фермента.

Таблица 1. Рабочая классификация фенилкетонурии, обусловленной дефицитом фермента фенилаланингидроксилазы, в зависимости от уровня фенилаланина крови до лечения [6]

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

Классическая (тяжелая) ФКУ	>1200	>20

Примечание. * — коэффициент пересчета *мкмоль/л* в *мг/дл* равен 60. ГФА — гиперфенилаланинемия, ФКУ — фенилкетонурия.

На основе результатов молекулярно-генетических исследований создана современная классификация, представленная в электронной медицинской базе данных «Менделевское наследование у человека» (OMIM), которая хорошо отражает этиопатогенез ГФА и ФКУ (табл. 2).

Таблица 2. Этиопатогенетическая классификация фенилкетонурии и гиперфенилаланинемии [6]

Код OMIM	Название патологии	Фермент	Ген	Локализация гена
261600	ФАГ-зависимая ФКУ (ФКУ, ФАГ-дефицит)	Фенилаланин-4-гидроксилаза (PAH)	*PAH*	12q22-q24.2
261640	ГФА, BH4-дефицит, A (ФКУ III типа)	6-Пирувоил-тетрагидроптерин синтаза (PTPS)	*PTS*	11q22.3-q23.3
233910	ГФА, BH4-дефицит, B	Гуанозинтрифосфат-циклогидролаза (GTPCH)	*GCHI*	14q22.1-q22.2
261630	ГФА, BH4-дефицит, C (ФКУ II типа)	Дигидроптеридинредуктаза (DHPR)	*QDPR*	4p15.31
264070	ГФА, BH4-дефицит, D	Птерин-4-альфа-карбиноламиндегидратаза (PCD)	*PCBD*	10q22
182125	ГФА, BH4-дефицит	Сепиаптеринредуктаза (SR)	*SPR*	1.1.1.153

Примечание. ФАГ — фенилаланингидроксилаза, ГФА — гиперфенилаланинемия, ФКУ — фенилкетонурия, BH4 — тетрагидробиоптерин.

В настоящее время известно несколько форм BH4-дефицитных ГФА:

- BH4-дефицитная ГФА (тип A) обусловлена недостаточностью 6-пирувоил-тетрагидроптерин синтазы (PTPS), участвующей в процессе синтеза BH4 из дигидронеоптерин трифосфата. Заболевание вызвано мутацией структурного гена *PTS* цитозольной 6-PTPS, что приводит к ее недостаточности в печени и эритроцитах. Ген *PTS* расположен на длинном плече хромосомы 11 в районе q22.3-23.3;
- BH4-дефицитная ГФА (тип B) вследствие недостаточности гуанозинтрифосфат-циклогидролазы I (GTPCH I); кодирующий ген расположен на хромосоме 14q22.2;
- BH4-дефицитная ГФА (тип C) обусловлена дефицитом дигидроптеридинредуктазы (DHPR), вследствие которого развиваются метаболические блоки на путях превращения фенилаланина в тирозин, а также образования предшественников нейромедиаторов катехоламинового и серотонинового ряда L-дофы и 5-окситриптофана. Заболевание вызвано мутацией структурного гена *QDPR*

цитозольной дигидроптеридинредуктазы. Ген *QDPR* локализован на хромосоме 4p15.3;

- BH4-дефицитная ГФА (тип D) развивается вследствие недостаточности птерин-4-альфа-карбиноламиндегидратазы (PCBD), которые встречаются реже;
- BH4-дефицитная ГФА вследствие недостаточности сепиаптеринредуктазы (SR).

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

BH4 является кофактором нескольких важных ферментов, в первую очередь ФАГ, а также тирозингидроксилазы, триптофангидроксилазы и синтазы оксида азота. BH4-зависимые формы ФКУ имеют сходные клинические проявления с нелеченой классической ФКУ. При этих формах основную роль в патогенезе играет резкая недостаточность нейромедиаторов катехоламинового и серотонинового ряда, поэтому монотерапия диетой не дает положительного результата.

Другие гиперфенилаланинемии могут встречаться при различных физиологических и патологических состояниях.

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

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

2. Диагностика

2.1. Жалобы и анамнез

При отсутствии лечения на первом году жизни, обычно в возрасте 2−6 месяцев, родителей беспокоят вялость ребенка, отсутствие интереса к окружающему, иногда повышенная раздражительность, беспокойство, срыгивания, нарушение мышечного тонуса (чаще мышечная гипотония), признаки атопического дерматита, задержка психомоторного развития, иногда судороги. При своевременно назначенном патогенетическом лечении жалобы имеют более легкий характер или отсутствуют (Приложение В).

2.2 Физикальное обследование

При отсутствии лечения обращают на себя внимание следующие фенотипические особенности: гипопигментация кожи, волос, радужной оболочки глаз, своеобразный «мышиный» запах мочи больных, возможно формирование микроцефалии. В психоневрологическом статусе отмечаются задержка статико-моторного и психоречевого развития, симптоматическая эпилепсия, а в некоторых случаях — гидроцефалия.

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

Аналогичные клинические симптомы, которые манифестируют после 2 месяцев жизни и достигают максимального проявления к 6 месяцам жизни, имеют BH4-дефицитная ГФА6-PTPS, BH4-дефицитная ГФАGTPSH, BH4-дефицитная ГФА (тип C) вследствие недостаточности DHPR, BH4-дефицитная ГФА вследствие недостаточности SR. Характерны прогрессирующее нарушение психомоторного развития, экстрапирамидные расстройства в виде изменения мышечного тонуса (гипотония мышц туловища и гипертонус мышц конечностей), тремор, атаксия, позднее — нарушения

походки, патологические рефлексы, гиперсаливация, нарушение терморегуляции, псевдобульбарные расстройства в виде затруднения глотания, поперхиваний во время приема пищи, микроцефалия, судороги, окулогирные кризы (эпизодическое содружественное отклонение глаз, обычно направленное вверх и латерально, редко вниз или строго латерально), экзема, гипопигментация кожи. У таких детей при рождении нередко отмечается низкая масса тела.

При недостаточности 6-PTPS различают два фенотипа. Наиболее часто (80%) встречающаяся тяжелая центральная (типичная) форма сопровождается резким дефицитом трансмиттеров и более выраженной тяжестью течения. Вторая, умеренная, периферийная форма сопровождается нормальным содержанием медиаторов, умеренной ГФА и умеренно выраженной клинической симптоматикой.

Для BH4-дефицитной ГФА (тип D) вследствие недостаточности PCBD также характерны специфические изменения мышечного тонуса: постуральная нестабильность, гипокинезия, мышечная дистония (гипертонус конечностей, сниженный тонус мышц туловища).

2.3. Лабораторная диагностика

- Рекомендуется проведение неонатального скрининга (определение концентрации фенилаланина в сухих пятнах крови) для доклинической диагностики ГФА и своевременного начала патогенетической терапии [1, 4−7] (***Сила рекомендации А; уровень убедительности доказательств II —*** здесь и далее Силу рекомендаций и уровни убедительности см. Критерии оценки качества медицинской помощи и Приложение А2).

Комментарии. *Все формы ГФА можно диагностировать уже в первые недели или даже дни жизни ребенка, когда клинические проявления еще отсутствуют. Для этого проводят биохимический скрининг новорожденных на наличие ГФА. Подробная схема проведения неонатального скрининга представлена в Приложении Г2, описание правил взятия крови представлено в Приложении Г3.*

- Рекомендуется использовать для неонатального скрининга методы флюориметрии или тандемной масс-спектрометрии [1, 4, 6, 7] (***Сила рекомендации А; уровень убедительности доказательств II***).

Комментарии. *Флюориметрия — количественный биохимический метод определения фенилаланина в крови с помощью современных автоматических флюориметров — широко используется для проведения массового автоматизированного скрининга. Тандемная масс-спектрометрия — аналитический метод исследования, основанный на определении отношения массы к заряду ионов, образующихся при ионизации исследуемых компонентов пробы, — осуществляет качественную и количественную идентификацию аминокислот, позволяет одновременно определять уровни фенилаланина и тирозина, соотношение концентраций позволяет косвенно оценить степень снижения активности ФАГ.*

- Главным критерием диагностики ГФА рекомендовано считать повышенное содержание фенилаланина в крови (***Сила рекомендации А; уровень убедительности доказательств II***).

Комментарии. *Для всех указанных методов уровень ФА в крови человека выше 2,0 мг/дл (120 мкмоль/л) квалифицируют как ГФА. ГФА с уровнем выше 10,0 мг/дл (600 мкмоль/л) относят к различным формам ФКУ [6].*

- Рекомендуется проведение дифференциальной диагностики ФКУ и других ГФА (второй этап скрининга) [1, 4, 5, 7, 8] (***Сила рекомендации А; уровень убедительности доказательств II***).

Комментарии. *Второй этап скрининга необходим для выявления BH4-зависимых форм ГФА и своевременного назначения патогенетической терапии. В настоящий момент для этого используется определение соотношения фенилаланин/тирозин (косвенно отражает наличие дефицита фермента PAH) и ДНК-диагностика [1, 7, 9, 10].*

- При отсутствии данных неонатального скрининга диагностику заболевания рекомендовано осуществлять на основании совокупности генеалогического анамнеза, результатов клинического и биохимического обследования [1, 6, 8−11] (***Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II***).

Комментарии. *В этих случаях главным для установления диагноза остается биохимический критерий — высокое содержание фенилаланина в сыворотке крови при отсутствии патогенетического лечения. В дальнейшем показано проведение молекулярной диагностики.*

- Рекомендуется ДНК-диагностика с целью выявления мутаций в генах *PAH* и *PTPS* (***Сила рекомендации А; уровень убедительности доказательств II***).

Комментарии. *ДНК-диагностика проводится с целью дифференциальной диагностики и для определения характера мутаций, что в дальнейшем помогает определить контингент пациентов для проведения теста на чувствительность к лечению сапроптерином. Существующие наборы позволяют определять частые мутации в гене PAH, имеющиеся у 80% больных ФКУ. При отсутствии исследуемых мутаций пациенту рекомендуется проведение секвенирования гена PAH. Также проводится ДНК-диагностика мутаций и секвенирование генов (PTPS, DHPR, PCD и др.), кодирующих известные ферменты различных стадий метаболизма BH4.*

В настоящее время известно более 900 мутаций в гене PAH, спектр и распространенность которых имеют этнические особенности. Для европеоидной расы мажорной мутацией в гене PAH является мутация R408W, в то время как в Японии и Китае данная мутация не найдена. Во многих европейских популяциях с относительно высокой частотой регистрируются следующие мутации: IVS12nt1, R261Q, R252W, R158Q, P281L, IVS10nt546, I65T.

Большинство генетических изменений гена PAH — это миссенс-мутации во всех 13 экзонах гена или нетранслируемых фланкирующих участках гена, составляющие 59% всех вариантов. Также обнаружены мутации сплайсинга, нонсенс-мутации, мутации сдвига рамки считывания, более крупные делеции и инсерции. Разные мутации влияют на работу фермента PAH в различной степени: этим может объясняться большое разнообразие показателя фенилаланина в крови больных ФКУ. Большое количество мутаций гена PAH (например, R408W) приводят к резидуальной активности фермента ФАГ. При других мутациях (E390G, Y414C,A300S) толерантность к фенилаланину выше, и клиническая картина ФКУ менее выражена. Таким образом, по современным данным [12], результаты генотипирования при ФКУ потенциально обладают предиктивным значением.

Следует отметить, что при определенных мутациях в гене PAH, обусловливающих остаточную активность фермента ФАГ, введение кофактора BH4 или его синтетических аналогов в терапию приводит к повышению или восстановлению активности ФАГ, что позволяет расширить диету с увеличением в рационе квоты натурального белка.

2.4. Инструментальная диагностика

- Рекомендовано проведение электроэнцефалографии для выявления паттернов гипсаритмии (даже при отсутствии клинических судорожных приступов), единичных и множественных спайк- и полиспайкразрядов, других изменений [1, 13] (***Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II***).

- Рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии с целью выявления очагов перивентрикулярной лейкопатии, кортикальной атрофии и других изменений у пациентов старше 12 лет [1, 14, 15] (***Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II***).

- Рекомендовано проведение ультразвукового исследования брюшной полости и почек для диагностики дискинезии желчных путей, диффузных изменений печени и поджелудочной железы, мочекаменной болезни [1, 7, 16] (***Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II***).

- Рекомендовано проведение эзофагогастрофиброскопии для диагностики поражения слизистой оболочки желудка (по показаниям) [1, 7, 15, 16] (***Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II***).

2.5. Иная диагностика (консультативная помощь)

- Рекомендовано психолого-педагогическое консультирование и логопедическое тестирование [1, 7, 13, 17] (***Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II***).

Комментарии. *Тестирование проводится с целью определения уровня интеллектуального и речевого развития, возможностей социальной адаптации и составления индивидуального плана психолого-педагогического сопровождения.*

Рекомендовано проведение по показаниям консультаций специалистов (невропатолога, гастроэнтеролога, офтальмолога, аллерголога и др.) [7, 16, 18] (***Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II***).

2.6. Дифференциальная диагностика

- Рекомендовано проводить дифференциальную диагностику с целью выявления BH4-зависимых форм ГФА и определения потенциально чувствительных больных с *PAH*-зависимой ГФА (фенилкетонурией) (***Сила рекомендации C; уровень убедительности доказательств II***).

- Рекомендовано после подтверждения у новорожденного *PAH*-зависимой ГФА провести тест на потенциальную чувствительность к сапроптерина дигидрохлориду, после чего назначают лечение [11, 19, 20] (***Сила рекомендации C; уровень убедительности доказательств II***).

Комментарий. *Процедура проведения тестирования описана в Приложении Г3. Уровень фенилаланина в крови до начала тестирования должен быть ≥450 мкмоль/л. Дополнительную информацию для дифференциальной диагностики можно получить при исследовании птеринов мочи, сыворотки крови и спинномозговой жидкости (в Российской Федерации не проводится) (табл. 3).*

Таблица 3. Диагностические показатели фенилананина и птеринов в крови, моче и спинномозговой жидкости [8]*

Показатель / Фермент	Phe (К)	Neo (К, М)	Bio (К, М)	Pri (К, М)	Neo (СМЖ)	Bio (СМЖ)	SHIAA (СМЖ)	HVA (СМЖ)	SMTHF (СМЖ)	Активность DHPR (К)
AdGTPSH	n	n	n	n	↓	↓	n/↓	↓	n	n
ArGTPSH	↑	↓	↓	n	↓	↓	↓	↓	n	n
PTPS	↑	↑	↓	n	↑	↓	↓	↓	n	n
SR	n	n	n	n	n	↑	↓	↓	n	n
PCD	↑	↑	n/↓	↑	n	n	n	n	n	n
DHPR	↑	n	↑	n	n	↑	↓	↓	n/↓	↓

Примечание. * — AdGTPSH — аутосомно-доминантный дефицит гуанозин-трифосфат-циклогидролазы I, ArGTPSH — аутосомно-рецессивный дефицит гуанозин-трифосфат-циклогидролазы I, PTPS — 6-пирувоил-тетрагидроптерин синтаза, SR — сепиаптеринредуктаза, PCD — птерин-4-альфа-карбиноламиндегидратаза, DHPR — дигидроптеридинредуктаза, Phe — фенилаланин, Neo — неоптерин, Bio — биоптерин, Pri — примаптерин, SHIAA — S-гидроксииндолуксусная кислота, HVA — гомованилиновая кислота, SMTHF — 5-метитетрагидрофолат, К — кровь, М — моча, СМЖ — спинномозговая жидкость; n — норма, ↑/↓ — повышение/понижение значения показателя.

3. Лечение

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

Подходы к терапии при различной тяжести течения гиперфенилаланинемии

Легкая ГФА требует наблюдения и проведения дифференциальной диагностики. Строгого диетического лечения при этой форме ГФА, как правило, не назначают, хотя в последние годы рекомендуют начинать лечение при уровне фенилаланина в крови ≥360 мкмоль/л [8]. Дети с легкой формой ГФА должны находиться под систематическим наблюдением врача в течение первого года жизни с контролем уровня фенилаланина в крови, проведением необходимых диагностических мероприятий с целью исключения птеринзависимых форм ГФА и выбора дальнейшей тактики лечения.

Умеренная (мягкая, средняя) ФКУ подразумевает сохранение частичной активности фермента ФАГ, требует назначения гипофенилаланиновой диеты, а также проведения теста на чувствительность к терапии синтетическим аналогом BH4.

Классическая (тяжелая) ФКУ обусловлена минимальной активностью фермента, требует назначения строгой гипофенилаланиновой диеты, а также проведения теста на чувствительность к терапии синтетическим аналогом BH4.

Патогенетически обоснованной терапией для больных с ГФА, обусловленной недостаточностью BH4, является назначение синтетического аналога BH4 — сапроптерина дигидрохлорида, который используется в комплексе с диетотерапией или без нее (в зависимости от формы болезни) и симптоматической медикаментозной терапией.

3.1. Консервативное лечение

- Рекомендуется назначение патогенетически обоснованной для *PAH*-зависимой ФКУ и ГФА гипофенилаланиновой диеты [7, 15, 21, 22] (***Сила рекомендации C; уровень убедительности доказательств II***).

Комментарии. *Диетотерапия, основанная на резком ограничении фенилаланина в рационе больных детей за счет исключения высокобелковых продуктов, должна быть начата не позднее первых недель жизни ребенка с целью достижения максимальной эффективности лечения. Недостающее количество белка восполняется за счет*

специализированных лечебных продуктов, частично или полностью лишенных фенилаланина.

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

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

- *При расчетах питания рекомендуется ориентироваться на нормы физиологической потребности в основных нутриентах для больных детей различных возрастных групп в соответствии с МР 2.3.1.2432-08 [22] (табл. 4, 5); допускается уменьшение количества суточного белка (не более 10%) в зависимости от толерантности больного к пище и к фенилаланину, а также от состояния нутритивного статуса* (***Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II***).

Таблица 4. Среднесуточные нормы потребностей в основных пищевых веществах и энергии для детей первого года жизни (на кг массы тела) [22]

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

Таблица 5. Нормы физиологической потребности в основных пищевых веществах и энергии для детей старше 1 года [22]

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

Примечание. * — в скобках указано ориентировочное потребление белка за счет специализированной смеси без фенилаланина.

Комментарии. *Белок за счет естественных продуктов в диете рассчитывается исходя из допустимых суточных количеств фенилаланина с учетом, что 1 г белка содержит ~50 мг фенилаланина. В зависимости от переносимости пищевого фенилаланина допустимое и безопасное его количество в сутки составляет от 90 до 35 мг/кг массы тела для детей первого года жизни. В питании детей старше 1 года допустимое количество фенилаланина постепенно снижается с 35 до 10 мг/кг массы тела ребенка (табл. 6).*

Таблица 6. Допустимое количество фенилаланина в питании детей с фенилкетонурией в зависимости от возраста

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

Недостающее количество белка восполняется за счет специализированных лечебных продуктов — смесей аминокислот без фенилаланина и низкобелковых продуктов питания. Аминокислотные смеси различаются по содержанию белка (от 13 г до 77,5 г на 100 г сухого продукта) и других питательных веществ (углеводы, жиры, витамины, микро- и макроэлементы). Все смеси в своем составе не содержат фенилаланина. Аминокислотные смеси с содержанием 13−15 г белка в 100 г сухой смеси предназначены для детей первого года жизни. Детям более старшего возраста назначаются смеси с более высоким содержанием белка (Приложение Г4).

- На первом году жизни необходимы ежедневный подсчет количества фенилаланина, получаемого с пищей, употребляемой пациентом, учет белков, жиров, углеводов, энергии в суточном рационе (***Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II***).

Комментарии. *Расчет суточной дозы специализированного продукта производится по формуле:*

$$\frac{(Ps-Pn) \times 100}{P},$$

где *Ps* — суточное количество белка, *Pn* — белок естественных продуктов, *P* — количество белка в 100 г сухого специализированного продукта.

Пример расчета питания ребенку с ФКУ

Пациент, возраст 3 года, масса тела 14,5 кг

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

- При организации диетотерапии рекомендовано учитывать клиническую форму заболевания, уровень фенилаланина в крови, возраст ребенка; нутритивный статус (физическое развитие), толерантность ребенка к пищевому фенилаланину, количество фенилаланина и натурального белка, получаемого с пищей, количество основных пищевых веществ и энергии в лечебном рационе [7, 15, 21, 22] (***Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II***).

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

Для больных ФКУ независимо от их возраста сохраняется запрет на продукты, наиболее богатые фенилаланином, такие как мясо, рыба и изделия из них. Творог, твердые сыры, бобовые, куриные яйца, орехи могут в ограниченном количестве входить в рацион пациентов старшего возраста с учетом толерантности к фенилаланину. Не рекомендуется употребление пациентами с ФКУ продуктов фастфуд, газированных

напитков с подсластителями (аспартам или пищевая добавка Е951), содержащих фенилаланин.

Тактика диетотерапии при сопутствующих заболеваниях (выраженная гипертермия, интоксикация, различные диспепсические явления), а также при отказе от приема аминокислотной смеси заключается в кратковременном (на 2−3 дня) прекращении диетотерапии с заменой лечебных продуктов на натуральные с невысоким содержанием белка. После стихания острого периода болезни в рацион ребенка вновь вводится специализированный продукт, но за более короткий период, чем в начале лечения. Если ребенок с ФКУ не отказывается от пищи во время болезни, то лечение сопутствующих соматических проводится по общепринятой схеме и не требует прекращения диетотерапии.

- Рекомендуется (по показаниям) медикаментозная терапия сапроптерином ФКУ, обусловленной дефектами обмена ФАГ (легкие и умеренные формы), после проведения теста и подтверждения чувствительности к сапроптерину [2, 6, 8, 9, 15] (***Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II***).

Комментарии. *Синтетический аналог BH4 — сапроптерина дигидрохлорид — является патогенетическим методом лечения для BH4-дефицитных форм ГФА и вспомогательным методом лечения чувствительных к BH4 терапии форм классической ФКУ.*

Тестирование потенциальной чувствительности к лечению и лечение сапроптерином проводит и контролирует врач, который осуществляет также и наблюдение пациентов с ФКУ (Приложение Г5).

Ответ на лечение препаратом сапроптерина дигидрохлоридом оценивается по степени снижения концентрации фенилаланина в крови больного при соблюдении стабильной гипофенилаланиновой диеты. Пациент считается чувствительным, если разница уровня фенилаланина, полученного по окончании периода оценки ответа на лечение, и его исходного уровня перед началом приема препарата составляет 30% и более.

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

- Для BH4-дефицитных форм ГФА в качестве патогенетического метода лечения рекомендуется применение синтетического аналога BH4 — сапроптерина дигидрохлорида[ж] (A16AX) в сочетании с гипофенилаланиновой диетой (табл. 7) (***Сила рекомендации C; уровень убедительности доказательств II***).

Комментарии. *Начальная доза сапроптерина дигидрохлорида у больных с недостаточностью BH4 составляет от 2 до 5 мг/кг массы тела при приеме 1 раз в день. Доза может быть увеличена до 20 мг/кг массы тела в день. Для достижения оптимального терапевтического эффекта суточная доза препарата может быть разделена на 2 или 3 приема в течение дня.*

- В комплекс лечения также рекомендовано включать препараты леводопы[ж,вк](10−15 мг/кг в сутки) в сочетании с карбидопой[ж,вк](*Код АТХ*: N04BA) в дозировке 1−1,5 мг/кг в сутки, 5-гидрокситриптофан (10 мг/кг в сутки) (препарат в Российской Федерации в настоящее время не зарегистрирован), 5-формилтетрагидрофолат (кальция фолинат[ж,вк] *Код АТХ*: V03AF) в средней дозе 25 мг/сут, в некоторых случаях диета с ограничением фенилаланина и фолиевой кислоты[ж,вк](*Код АТХ*: B03BB) (см. табл. 7).

Таблица 7. Схема терапии при различных BH4-дефицитных состояниях (с/без гиперфенилаланинемии)*

Средства терапии / Ферменты	BH4	L-допа	Карбидопа	5-гидрокситриптофан**	Диета с низким фенилаланином	Фолиевая кислота
GTPCH	+	+	+	+	-	-
DRD/аутосомно-доминантный тип GTPCH	-	+	+	-	-	-
PTPS умеренная форма	+	-	-	-	-	-
PTPS тяжелая форма	+	+	+	+	-	-
DHPR	-	+	+	+	+	+
SR	-	+	+	+	-	-
PCBD	+	+	+	+	-	-

Примечание. * — таблица составлена по данным [8], ** — препарат не зарегистрирован в Российской Федерации.

3.2. Иное лечение

Хирургического вмешательства обычно не требуется.

4. Реабилитация

Реабилитационные мероприятия направлены на улучшение когнитивных и речевых функций, психоэмоционального состояния, социальной адаптации.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

5.1. Профилактика

Профилактика ФКУ и ГФА проводится в нескольких направлениях:

- проспективное медико-генетическое консультирование пар, планирующих беременность, с рекомендацией обследования на гетерозиготное носительство частых мутаций в гене *PAH*. При выявлении ФКУ в семье — обследование родственников для уточнения гетерозиготного носительства мутации;
- в семье, где имеется ребенок с ФКУ, при последующей беременности — проведение пренатальной диагностики с целью определения наличия патологии у плода;
- проведение неонатального скрининга с охватом 100% новорожденных, позволяющего своевременно выявить заболевание и приступить к лечению, чтобы избежать тяжелых проявлений патологии;
- профилактика рождения детей с синдромом «материнской фенилкетонурии» от женщин, больных ФКУ, путем организации психологической помощи девочкам-подросткам по вопросам необходимости соблюдения строгой гипофенилаланиновой диеты в пубертатный период, а также консультативной помощи по вопросам планирования семьи и беременности.

5.2. Диспансерное наблюдение

Заболевание диагностируется в результате неонатального скрининга, выявленные больные находятся на диспансерном учете в медико-генетических центрах (консультациях), где назначается лечение, включающее диетотерапию, и осуществляется контроль за адекватностью его проведения.

Рекомендуется следующая схема контроля за содержанием фенилаланина в крови у больных ФКУ:

- в возрасте до 3 месяцев — 1 раз в неделю (до получения стабильных результатов) и далее 1 раз в 10 дней;
- с 1 года до 6 лет — не менее 2 раз в месяц;

- с 7 до 12 лет — не менее 1 раза в месяц;
- после 12 лет — 1 раз в 2 месяца.

Терапевтический диапазон уровня фенилаланина в сыворотке крови может быть расширен в зависимости от возраста и ослабления диетических ограничений (табл. 8).

Таблица 8. Рекомендуемый уровень фенилаланина в сыворотке крови у больных фенилкетонурией, находящихся на лечении

Возраст, лет	Уровень фенилаланина	
	мкмоль/л	мг/дл
0−6	120−360	2−6
7−9	120−360	2−6
10−12	120−360	2−6
13−15	120−600	2−10
16−18	120−900	2−15

На фоне лечения необходимо проводить контроль за нутритивным статусом больного, физическим и интеллектуальным развитием. Большинство детей с ФКУ находятся на этапе амбулаторно-поликлинического наблюдения, где осуществляется контроль за состоянием их здоровья с привлечением врачей-специалистов, использованием функциональных методов исследования (УЗИ, ЭЭГ, МРТ), а также контроль клинико-лабораторных показателей (общие анализы крови и мочи, общий белок и его фракции, по показаниям липидный профиль, глюкоза, ферритин, креатинин, сывороточное железо и др.); 1 раз в год рекомендуется исследовать аминокислотный спектр крови. Общий анализ крови рекомендуется делать не реже 1 раза в 6 месяцев, биохимический — 1 раз в год. Консультация психолога для больных ФКУ подросткового возраста является обязательной и должна проходить ежегодно. Контроль фосфорно-кальциевого обмена (кальций, фосфор, остеокальцин, паратгормон и др.) должен проводиться с одного года жизни. Пациентам старше 13 лет рекомендуется проведение денситометрии 1 раз в год.

Девочкам с ФКУ независимо от возраста рекомендуется поддерживать содержание фенилаланина в крови на уровне до 4 мг/дл (240 мкмоль/л) с целью профилактики в дальнейшем синдрома «материнской фенилкетонурии» у будущего потомства [26−28].

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

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

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

В случае если пациенты не принимают специализированные аминокислотные смеси без фенилаланина, а находятся на диете с резким ограничением высокобелковых продуктов, возможно развитие симптомов хронической недостаточности питания, нутритивного дефицита витаминов, макро- и микроэлементов и других эссенциальных факторов.

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

Критерии оценки качества медицинской помощи

Организационно-технические условия оказания медицинской помощи

Вид медицинской помощи	Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь
Возрастная группа	Дети
Условия оказания медицинской помощи	Стационарно, в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	Плановая

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Сила рекомендаций	Уровень убедительности доказательств
1	Выполнен неонатальный скрининг	A	I
2	Выполнено определение уровня аминокислот и органических	A	I

	кислот в сыворотке крови и патологических метаболитов в моче методом тандемной масс-спектрометрии		
3	Выполнено определение чувствительности к сапроптерину	C	II
4	Проведена гипофенилаланиновая диета под контролем фенилаланина крови и коррекцией не реже 1 раза в 3 месяца	C	II
5	Проведена терапия сапроптерином при BH4-чувствительной форме (при отсутствии противопоказаний)	C	II
6	Выполнен контроль фенилаланина крови не реже 1 раза в 3 месяца	C	II

Список литературы

1. Бушуева Т.В. Современный взгляд на проблему фенилкетонурии у детей: диагностика, клиника, лечение. *Вопросы современной педиатрии*. 2010;9(11):57−162.
2. Бушуева Т.В., Кузенкова Л.М., Боровик Т.Э., Назаренко Л.П., и др. Открытое несравнительное клиническое исследование III фазы по оценке частоты ответа и безопасности сапроптерина у пациентов с фенилкетонурией и гиперфенилаланинемией. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014;7–8:69−77.
3. Матулевич С.А. Компьютеризация и программное обеспечение неонатального скрининга на наследственные болезни обмена. *Медицинская генетика*. 2009;8;3(81):35−38.
4. Матулевич С.А., Голихина Т.А. Неонатальный скрининг на наследственные болезни / Наследственные болезни: национальное руководство. Глава 32 / Под ред. акад. РАМН Н.П. Бочкова, акад. РАМН Е.К. Гинтера, акад. РАМН В.П. Пузырева. М.:ГЭОТАР-Медиа; 2012. 936 с.
5. Cunningham A, Bausell H, Brown M, et al. Recommendations for the use of sapropterin in phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2012;106:269–276.
6. Bushueva TV, Vinyarskaya IV, Chernikov VV, Borovik TE, Kuzenkova LM. Quality of life in russian children with phenylketonuria. *J Inher Metab Dis*. 2014 Sept;37(Suppl 1):S60−61.
7. Баранов А.А., Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Бушуева Т.В., Маслова О.И., Кузенкова Л.М., Студеникин В.М., Звонкова Н.Г. и др. Специализированные продукты лечебного питания для детей с фенилкетонурией. Методическое письмо. 3-е издание. Москва; 2012. 84 с.
8. Blau N, Burton BK, Thony B, van Spronsen FJ, Waisbren S. Phenylketonuria and BH4 Deficiencies. UNI-MED Verlag AG. Bremen-London-Boston; 2014. 79 p.
9. Гундорова П., Степанова А.А., Щагина О.А., Поляков А.В. Результаты использования новых медицинских технологий «Детекция основных точковых мутаций гена PAH методом мультиплексной лигазной реакции» и «Детекция десяти дополнительных точковых мутаций гена PAH методом мультиплексной лигазной реакции» в ДНК диагностике фенилкетонурии. *Медицинская генетика*. 2016;15;2(164):29−36.
10. Burton BK, Grange DK, Milanowski A, et al. The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label, screening study. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30:700–707.
11. Howell RR. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: phenylketonuria: screening and management, October 16–18, 2000. *Pediatrics*. 2001;108(4):972–982.
12. Trunzo R, Santacroce R, Shen N, Jung-Klawitter S, Leccese A, De Girolamo G, Margaglione M, Blau N.In vitro residual activity of phenylalanine hydroxylase variants and correlation with metabolic phenotypes in PKU. Gene. 2016 Dec 5;594(1):138-143.
13. Gordon P, Thomas JA, Suter R, Jurecki E. Evolving patient selection and clinical benefit criteria for sapropterin dihydrochloride (Kuvan) treatment of PKU patients. *Mol Genet Metab*. 2012;105:672–676.
14. Ng TW, Rae A, Wright H, Gurry D, Wray J. Maternal phenylketonuria in Western Australia: pregnancy outcomes and developmental outcomes in offspring. *J Paediatr Child Health*. 2003;39:358–363.
15. Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Грибакин С.Г., Скворцова В.А., Бушуева Т.В., Вознесенская Т.С., Заплатников А.Л., Захарова И.Н., Звонкова Н.Г., Картамышева Н.Н., Коровина Н.А., Кураева Т.Л., Кутафина Е.К., Мазанкова Л.Н., Макарова С.Г., Мухина Ю.Г., Нетребенко О.К., Потапов А.С., Рославцева Е.А., Рыбакова Е.П., и др.

Клиническая диетология детского возраста. Руководство для врачей / Под редакцией Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо. Москва: Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2008. 614 с.
16. Голихина Т.А., Люманова Э.Р. Психологический статус личности детей с фенилкетонурией, получающих диетотерапию с раннего возраста. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2011;8(122):50−53.
17. Ладодо К.С., Рыбакова Е.П., Соломадина Л.В. Специализированное лечебное питание для детей с фенилкетонурией. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Клиническая генетика / Под ред. А.Д. Царегородцева, В.А. Таболина. Москва; 2002. С. 132−138.
18. Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and etrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Mol Genet Metab*. 2011;104:S2–S9.
19. Chace DH, Millington DS, Terada N, Kahler SG, Roe CR, Hofman LF. Rapid diagnosis of phenylketonuria by quantitative nalysis or phenylalanine and tyrosine in neonatal blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem*. 1993;39:66–71.
20. Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Бушуева Т.В. и др. Диетотерапия при классической фенилкетонурии: критерии выбора специализированных продуктов без фенилаланина. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(5):40–48.
21. van Spronsen FJ, van Wegberg AMJ, Ahring K, Belandger-Quitana A, Blau N, Bosch AM, et al. European Guidelines on diagnosis and treatment of PKU. *J Inherit Metab Dis*. 2016;39(Suppl):150. URL: http://www.ssiem2016.org/wp/wp-content/uploads/2016/09/SSIEM-2016-content-pdf.pdf
22. МР 2.3.1.2432-08 Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.).
23. Singh RH, Rohr F, Frazier D, et al. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med*. January, 2; 2014.
24. Anjema K, van Rijn M, Hofstede FC, Bosch AM, Hollak CE, Rubio-Gozalbo E, de Vries MC, Janssen MC, Boelen CC, Burgerhof JG, Blau N, Heiner-Fokkema MR, van Spronsen FJ. Tetrahydrobiopterin responsiveness in phenylketonuria: prediction with the 48-hour loading test and genotype. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Jul 10;8:103.
25. Burton BK, Grange DK, Milanowski A, Vockley G, Feillet F, Crombez EA, Abadie V, Harding CO, Cederbaum S, Dobbelaere D, Smith A, Dorenbaum A. The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label, screening study. *J Inherit Metab Dis*. 2007 Oct;30(5):700−7.
26. Денисенкова Е.В., Кузнецова Л.И. Влияние материнской фенилкетонурии на исход беременности и родов. *Вопросы детской диетологии*. 2009;7(3):55−59.
27. Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, et al. Sapropterin Research Group (Efficacy of sapropterin dihydrochloride tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2007;370:504–510.
28. Lee PJ, Ridout D, Walter JH, Cockburn F. Maternal phenylketonuria: report from the United Kingdom Registry 1978−97. *Arch Dis Child*. 2005;90:143–146.

Приложение А1. Состав рабочей группы

ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России
А.А. Баранов — академик РАН, д.м.н., профессор, член Исполкома Союза педиатров России
Л.С. Намазова-Баранова — академик РАН, д.м.н., проф., Председатель Исполкома Союза педиатров России
К.С. Ладодо — д.м.н., проф., член Союза педиатров России
Т.Э. Боровик — д.м.н., проф., член Союза педиатров России
Т.В. Бушуева — д.м.н., член Союза педиатров России
Л.М. Кузенкова — д.м.н., проф., член Союза педиатров России
К.В. Савостьянов - к.б.н., член Союза педиатров России
Е.А. Вишнёва — к.м.н., член Союза педиатров России
Н.В. Журкова — к.м.н., член Союза педиатров России
Н.Г. Звонкова — к.м.н., член Союза педиатров России
Л.Р. Селимзянова — к.м.н., член Союза педиатров России
А.А. Пушков — к.б.н., член Союза педиатров России

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
П.В. Новиков — д.м.н., проф.
Е.А. Николаева — д.м.н., проф.

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»
С.И. Куцев — д.м.н., проф., член-корр. РАН, президент Ассоциации медицинских генетиков
Е.С.Тюменцева – д.м.н., член Ассоциации медицинских генетиков
А.В. Поляков — д.б.н., проф., член Ассоциации медицинских генетиков
Е.Ю. Захарова — д.м.н., проф., член Ассоциации медицинских генетиков
П. Гундарова, член Ассоциации медицинских генетиков

Московский центр неонатального скрининга
Е.А. Шестопалова, член Ассоциации медицинских генетиков

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

ГБУЗ г.Москвы Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков
Е.В. Денисенкова — к.м.н.

СПб ГКУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)»
О.П. Романенко — д.м.н., проф., член Ассоциации медицинских генетиков
Л.В. Лязина — к.м.н., член Ассоциации медицинских генетиков

НИИ медицинской генетики ФГБНУ "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук"
Л.П. Назаренко — д.м.н., проф., член Ассоциации медицинских генетиков

АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр» медико-генетическая консультация
Е.Г. Бакулина — к.м.н., член Ассоциации медицинских генетиков

Консультативно-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка» г.Екатеринбург
В.К. Подолина, член Ассоциации медицинских генетиков
Е.Б. Николаева, заслуженный врач РФ
Н.В. Никитина, к.м.н., член Ассоциации медицинских генетиков

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врачи-педиатры (код специальности 31.05.02);
- врачи общей семейной практики (семейная медицина) (код специальности 31.08.54);
- генетики (код специальности 31.08.30);
- диетологи (код специальности 31.08.34);
- невропатологи (код специальности 31.08.42);
- медицинские психологи (код специальности 19.00.04);
- дефектологи (код специальности 44.03.03).

Таблица П1. Уровни убедительности доказательств

Уровни убедительности доказательств	Источник доказательств
I (1)	Проспективные рандомизированные контролируемые исследования. Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого количества пациентов и получением большого количества данных. Крупные метаанализы. Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование. Репрезентативная выборка пациентов
II (2)	Проспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данных. Несколько исследований с небольшим количеством пациентов. Хорошо организованное проспективное исследование когорты. Метаанализы ограничены, но проведены на хорошем уровне. Результаты непрезентативны в отношении целевой популяции. Хорошо организованные исследования «случай-контроль»
III (3)	Нерандомизированные контролируемые исследования. Исследования с недостаточным контролем. Рандомизированные клинические исследования как минимум с 1 значительной или как минимум 3 незначительными методологическими ошибками. Ретроспективные или наблюдательные исследования. Серия клинических наблюдений. Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию
IV (4)	Мнение эксперта / данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные

Таблица П2. Сила рекомендаций

Сила рекомендаций	Описание	Расшифровка
A	Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация I уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия первой линии; либо в сочетании со стандартной методикой/терапией
B	Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия второй линии; либо при отказе, противопоказании или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуется мониторирование побочных явлений
C	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) *или* нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске)	Нет возражений против данного метода/терапии или нет возражений против продолжения данного метода/терапии. Рекомендовано при отказе, противопоказании или неэффективности стандартной методики/терапии при условии отсутствия побочных эффектов
D	Отсутствие убедительных публикаций I, II или III уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском, либо убедительные публикации I, II или III уровня доказательности, показывающие значительное превосходство риска над пользой	Не рекомендовано

Приложение А3. Связанные документы

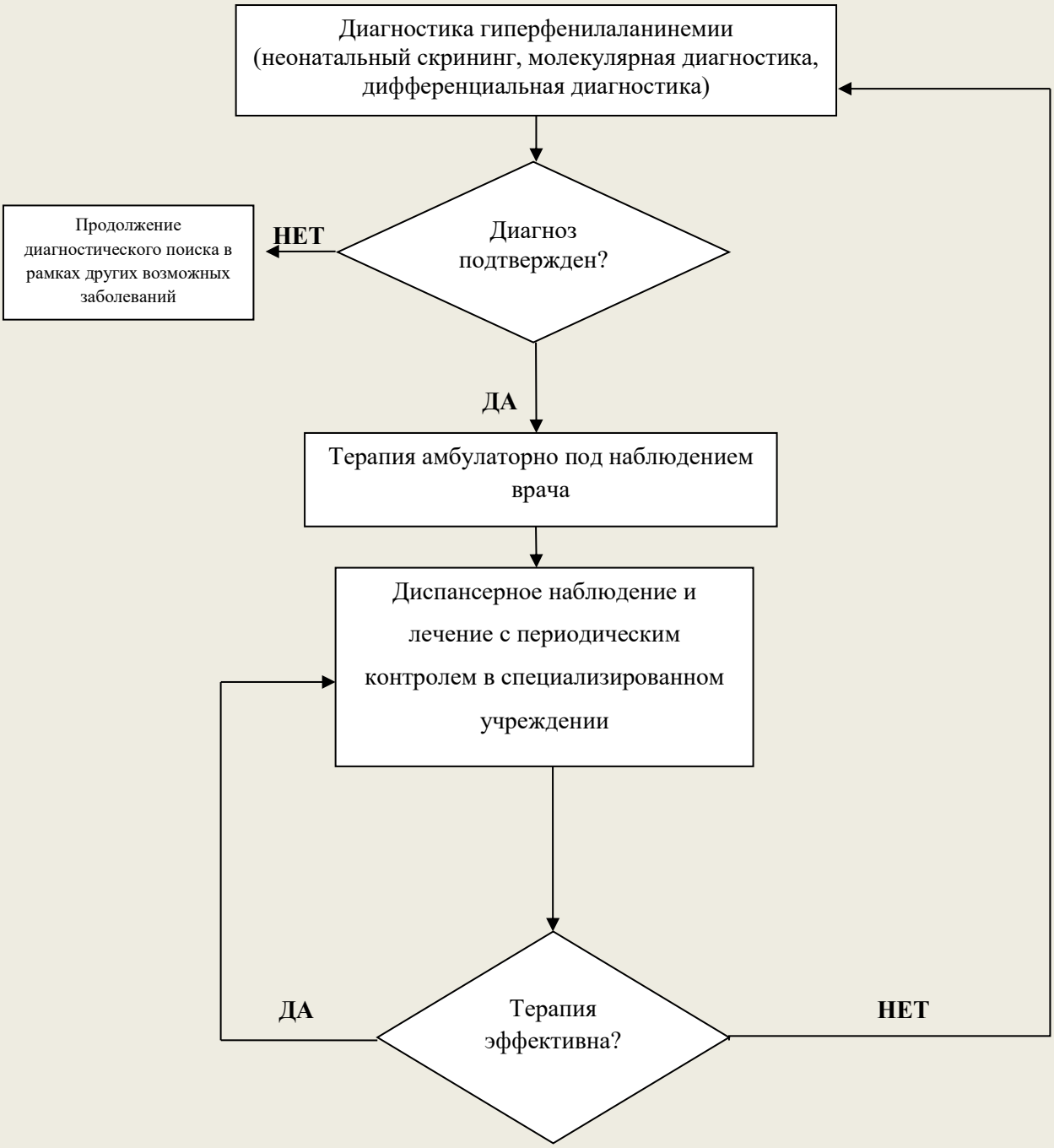
1. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 22.03.2006 г. № 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания».

2. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. № 366н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи».

3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 917н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями».

4. Постановление Правительства Российской Федерации от 9 апреля 2015 г. № 333 «Об утверждении Правил формирования перечня специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов».

Приложение Б Алгоритмы ведения пациента



Приложение В Информация для пациентов

Фенилкетонурия — это наследственное заболевание, характеризующееся нарушением метаболизма фенилаланина (незаменимая аминокислота, которая не синтезируется в организме, поступает с пищей — продуктами животного происхождения, в том числе с грудным молоком и детскими молочными смесями).

При отсутствии своевременной диагностики и лечения заболевание проявляется обычно в возрасте 2−6 месяцев жизни признаками поражения центральной нервной системы: родителей беспокоят вялость ребенка, отсутствие интереса к окружающему, иногда повышенная раздражительность, беспокойство, срыгивания, нарушение мышечного тонуса (чаще мышечная гипотония), признаки атопического дерматита, задержка психомоторного развития, иногда судороги. С возрастом дети имеют тяжелое поражение нервной системы вплоть до умственной отсталости и эпилепсии. При своевременно назначенном патогенетическом лечении жалобы имеют более легкий характер или отсутствуют.

С целью ранней диагностики и профилактики развития указанных симптомов проводится неонатальный скрининг, результаты которого сообщаются родителям по телефону.

Родители обязаны внимательно отнестись к полученной из центра неонатального скрининга информации и немедленно явиться на прием к врачу и/или связаться с ним по телефону, даже если у ребенка отсутствуют клинические симптомы. Решение о назначении и характере диетотерапии принимает врач.

Диетотерапия, основанная на резком ограничении фенилаланина в рационе больных детей за счет исключения высокобелковых продуктов, должна быть начата не позднее первых недель жизни ребенка с целью достижения максимальной эффективности лечения. Недостающее количество белка восполняется за счет специализированных лечебных продуктов, частично или полностью лишенных фенилаланина.

Назначение патогенетической диетотерапии с первых дней жизни ребенка определяет благоприятный прогноз течения фенилкетонурии.

Учитывая аутосомно-рецессивный тип наследования и высокий риск повторного рождения в семье больного ребенка, показано медико-генетическое консультирование семей.

Приложение Г1 Схема метаболических процессов, приводящих к развитию гиперфенилаланинемии (фенилкетонурии)

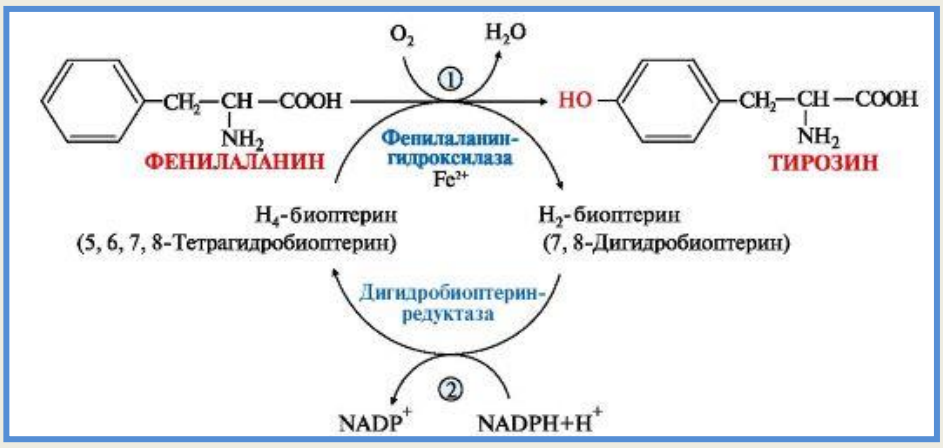


Рис. 1. Реакция 1 — преобразование фенилаланина в тирозин под действием фермента фенилаланингидроксилазы; реакция 2 – тетрагидробиоптерин в присутствии Fe^{2+} под действием фермента дигидробиоптеринредуктазы окисляется до образования дигидробиоптерина

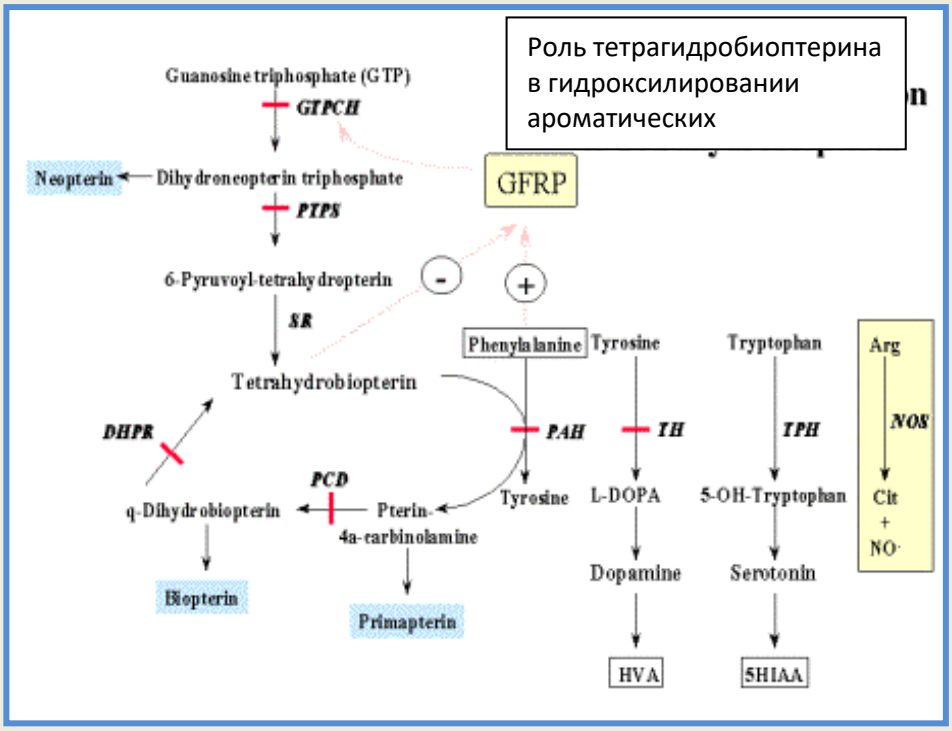
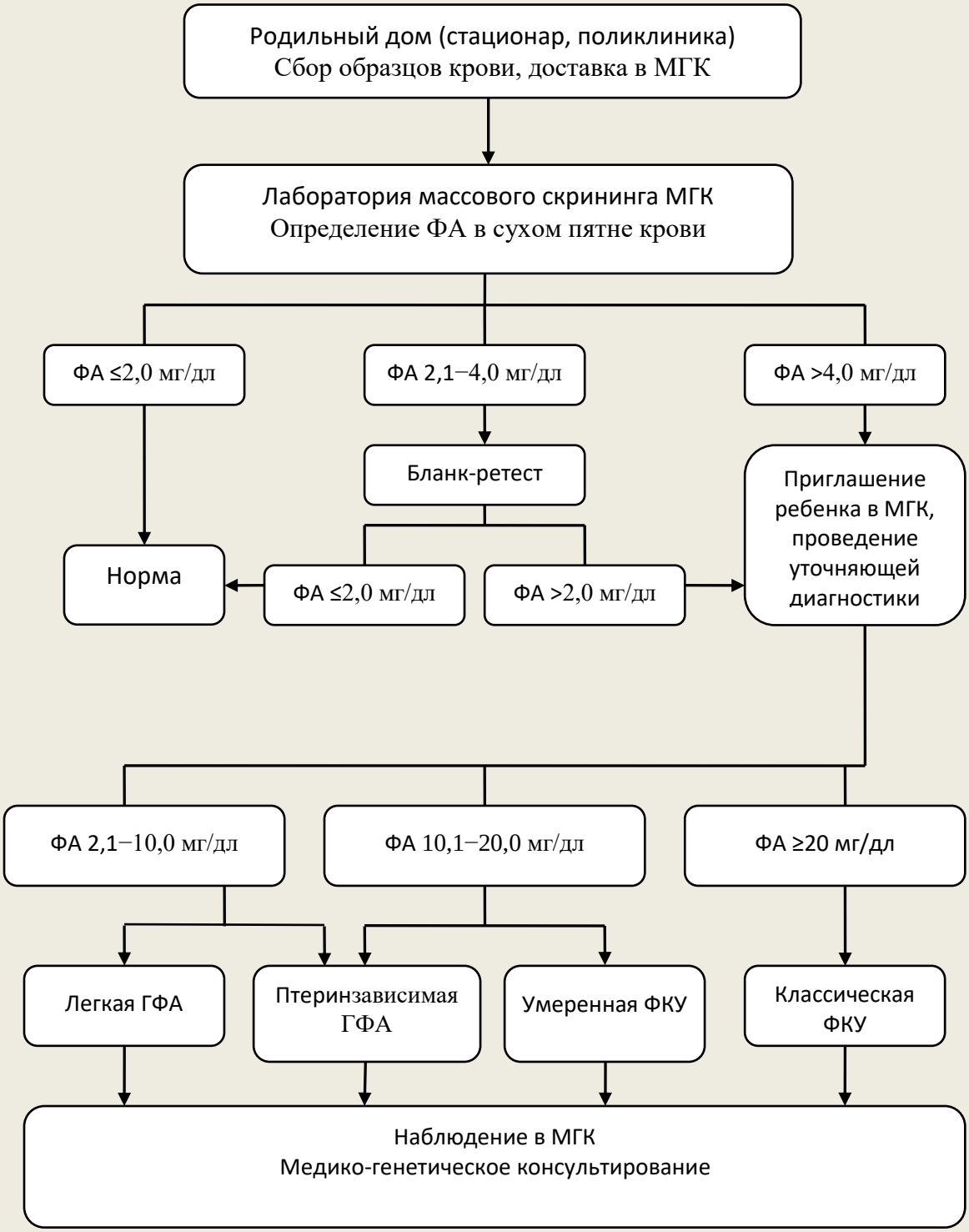


Рис. 2. Метаболизм тетрагидробиоптерина

Приложение Г2 Схема неонатального скрининга на фенилкетонурию



Примечание. МГК — медико-генетическая консультация, ФА — фенилаланин, ГФА — гиперфенилаланинемия, ФКУ — фенилкетонурия.

Приложение Г3 Правила взятия крови у новорожденного

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

Образец крови берут из пятки новорожденного ребенка через 3 часа после кормления. Предварительно необходимо согреть стопу ребенка, обернув ее полотенцем, смоченным теплой водой (не выше 42°С) на 1−2 минуты, затем протереть область пункции стерильной салфеткой, смоченной 70% спиртом. Во избежание гемолиза крови обработанное место следует промокнуть сухой стерильной салфеткой.

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

Рис. Взятие образца крови из пятки новорожденного

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

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

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

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

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

Неправильная подготовка пациента к взятию крови, нарушение техники взятия пробы, правил хранения и транспортировки биологического материала, может привести к ошибочным результатам лабораторных исследований. Ложноположительные результаты скрининга приводят к увеличению количества необходимых повторных исследований и расхода реактивов, неоправданному психологическому стрессу у родителей. Ложноотрицательные результаты могут привести к пропуску скринируемого заболевания. В процессе наблюдения за ребенком педиатр может выявить клинические симптомы, характерные для наследственных болезней обмена, даже при отрицательных результатах скрининга. В этом случае следует провести углубленное обследование ребенка.

Приложение Г4 Химический состав специализированных продуктов лечебного питания для больных фенилкетонурией

(в 100 г сухого продукта, для жидких продуктов указано отдельно)

Наименование продукта	Белок (эквивалент), г	Жир, г	Углеводы, г	Энергетическая ценность, ккал
Продукты для детей первого года жизни				
Афенилак 13[1]	13	25	52	485
Афенилак 15[1]	15	23	51,7	474
Нутриген 14 — phe PREMIUM[1]	14	23 в т.ч. ДЦПНЖК	52	460
Анамикс XP LCP				
MD мил ФКУ-0	13	23 в т.ч. ДЦПНЖК	59	495
COMIDA-PKU A формула + LCP	11,8	27,4 в т.ч. ДЦПНЖК	52,6	506
Продукты для больных фенилкетонурией старше 1 года				
Афенилак 20[1]	20	18	50,4	444
Афенилак 40[1]	40	13,5	31	405
Нутриген 30[1]	30	0	54	336
Нутриген 70[1, 2]	70	0	6,9	308
Нутриген 75[1, 2]	75	0	1,3	305
Нутриген 20 — phe PREMIUM[1]	20	18	48	434
Нутриген 40 — phe PREMIUM[1]	40	13,5	28	393
Нутриген 70 — phe PREMIUM[1, 2]	70	0	0−12	280
П-АМ 1	75	0	0	300
П-АМ 2	75	0	0	300
П-АМ 3[2]	75	0	0	300
XP Максамейд	39	Менее 0,5	34	297
XP Максамум	25	Менее 0,5	51	309
Изифен (100 мл)	6,7	2,0	5,1	65
Лофлекс (62,5мл)	10	-	4,4	58
П-АМ материнский[2]	77,5	0	0	310
PKU Nutri 2 Energy	27	14	42	402
MD мил ФКУ-1	20	0	73	372
MD мил ФКУ-2	40	6,1	46,9	402
MD мил ФКУ-3[2]	69,1	0	23	368
MD мил ФКУ Премиум[2]	69,1	1,9	23	385
COMIDA-PKU B формула	31,1	15	40,6	422
COMIDA-PKU B формула Клубника	31,1	14,2	40,5	419
COMIDA-PKU B формула Карамель	31,1	14,8	40,6	422
COMIDA-PKU B формула Шоколад	31,1	14,2	38,7	415
COMIDA-PKU B формула Апельсин-Лимон	31,1	13,1	41,1	412
COMIDA-PKU B[2]	73	0	0,5	296
COMIDA-PKU C формула	45	0	38,9	335

COMIDA-PKU C формула Апельсин-Лимон	45	0	36	331
COMIDA-PKU C[2]	75	0	0,4	302
COMIDA-PKU C[2] капсулы	75	0	0,4	302

Примечание. [1] — специализированные продукты отечественного производства; [2] — специализированные продукты, которые могут использоваться в диетотерапии женщин с фенилкетонурией в период преконцепционной подготовки и во время беременности. ДЦПНЖК — длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты.

Приложение Г5 Тест на чувствительность к сапроптерину дигидрохлориду

Тестирование потенциальной чувствительности к сапроптерину и дальнейшее лечение им проводит и контролирует врач, который осуществляет наблюдение пациентов с ФКУ. Для более тщательного контроля тест целесообразно проводить в стационаре, возможно дневного пребывания, при удовлетворительной комплаентности пациента — амбулаторно [1, 2, 11, 19]. Перед проведением тестирования у родителей/законных представителей ребенка, а также у пациентов старше 14 лет берут информированное согласие на проведение данной процедуры.

Цель тестирования — выявить BH4-зависимые формы ГФА и определить чувствительность к сапроптерину у больных с классической ФКУ.

Тестирование возможно проводить по 2-дневной или 7-дневной схеме [23, 24].

Дозировка препарата во время тестирования составляет от 5 до 20 мг/кг массы тела (в среднем 10 мг/кг массы тела); некоторые авторы рекомендуют максимальную дозировку (20 мг/кг) для проведения тестирования [24]. Суточная доза рассчитывается индивидуально для каждого пациента в соответствии с инструкцией к препарату.

Перед проведением тестирования стабилизируют содержание фенилаланина в крови путем поддержания постоянства пищевого рациона в течение 4−5 дней до начала и в период тестирования.

Тестирование начинают на фоне стабильного уровня фенилаланина крови, при этом рассчитывается среднее значение двух показателей фенилаланина, полученных в результате двукратного взятия крови перед началом тестирования: целесообразно, чтобы среднее значение фенилаланина было не ниже 450 мкмоль/л (7,5 мг%) [23−25].

В день первого приема препарата натощак берут анализ крови из пальца на фенилаланин, затем ребенок принимает рассчитанную дозу препарата вместе с завтраком или сразу же после завтрака. В течение 2 (или 7) дней утром в одно и то же время после завтрака (или вместе с едой) ребенок принимает препарат, разведенный в теплой воде в соответствии с инструкцией.

Повторное взятие крови проводят на 3-й (или 8-й) день строго натощак. *Ответ на чувствительность к препарату* оценивается по степени снижения концентрации фенилаланина в крови больного при соблюдении стабильной гипофенилаланиновой диеты. Пациент считается чувствительным, если разница уровня фенилаланина,

полученного по окончании периода оценки ответа на лечение, и его исходного уровня перед началом приема препарата составляет 30% и более.

При снижении уровня фенилаланина более 85% у пациента высока вероятностьдиагноза ГФА, обусловленной недостаточностью BH4.

Важным условием тестирования является стабильная гипофенилаланиновая диета с целью исключения ее влияния на колебания концентрации фенилаланина в крови.

Схемы тестирования приведены в табл. 1, 2.

Таблица 1. Двухдневная схема тестирования для определения чувствительности к сапроптерину

Процедуры	**До теста**		**Дни тестирования**			
	I	**II**	**1**	**2**	**3**	**4**
Кровь натощак	x	x	x		x	
Прием препарата			+	+		
Определение ответа по результатам фенилаланина крови						+

Таблица 2. Семидневная схема тестирования для определения чувствительности к сапроптерину

Процедуры	**До теста**		**Дни тестирования**								
			2-дневная схема								
	I	**II**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**
Кровь натощак	x	x	x							x	
Прием препарата			+	+	+	+	+	+	+		
Определение ответа по результатам фенилаланина крови						x					+

Повышение толерантности к пищевому фенилаланину на фоне приема сапроптерина является показанием для расширения диеты, при этом концентрация фенилаланина в крови не должна превышать целевого значения 6 мг% (360 мкмоль/л). При комбинированном использовании гипофенилаланиновой диеты и сапроптерина контроль за антропометрическими и биохимическими показателями нутритивного статуса должен быть систематическим во избежание развития дефицита основных и минорных пищевых веществ, алиментарно-зависимых состояний.

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

После проведения тестирования и получения положительного результата необходимо подтвердить его в ходе длительного наблюдения. Пациенты, получающие сапроптерин, требуют тщательного контроля состояния их нутритивного статуса и других показателей здоровья не реже 1 раза в 6 месяцев.

Медикаментозная терапия при ВН4-дефицитных состояниях с/без ГФА: начальная доза сапроптерина дигидрохлорида у больных с недостаточностью ВН4 составляет от 2 до 5 мг/кг массы тела при приеме 1 раз в день. При необходимости доза сапроптерином может быть увеличена до 20 мг/кг массы тела в день, для достижения оптимального терапевтического эффекта возможен прием препарата 2−3 раза в день.

Приложение Г6 Расшифровка примечаний

...ж — лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 год (Распоряжение Правительства РФ от 28 декабря 2016 года N 2885-р);

...вк — лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р).