

Фенилкетонурия у детей: современные аспекты патогенеза, клинических проявлений, лечения

С.Я. Волгина¹, С.Ш. Яфарова², Г.Р. Клетенкова³

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань;

²ГАУЗ «Городская детская больница №1», Казань;

³ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Phenylketonuria in children: modern aspects of pathogenesis, clinic, treatment

S.Ja. Volgina¹, S.Sh. Yafarova², G.R. Kletenkova³

¹Kazan State medical University, Kazan, Russian Federation;

²City Children hospital №1, Kazan, Russian Federation;

³Children republic clinical hospital, Kazan, Russian Federation

Обсуждаются современные сведения о фенилкетонурии у детей. Приведены общепринятые классификации гиперфенилаланинемий. Подробно рассмотрены этиологические и патогенетические аспекты заболевания с акцентом на причины тяжелого повреждения головного мозга при отсутствии лечения. Отражены особенности состояния здоровья детей с фенилкетонурией на фоне диетотерапии, а также современные подходы к диагностике и дифференциальной диагностике, лечению фенилкетонурии и диспансерному наблюдению пациентов.

Ключевые слова: дети, фенилкетонурия, недостаточность фенилаланингидроксилазы, гиперфенилаланинемия, тетрагидробиоптерин ВН⁴, ген PAH, ген PTS, частота, неонатальный скрининг, диетотерапия.

Для цитирования: Волгина С.Я., Яфарова С.Ш., Клетенкова Г.Р. Фенилкетонурия у детей: современные аспекты патогенеза, клинических проявлений, лечения. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 111–118. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-111-118

The article discusses modern information about phenylketonuria in children. Standard classification of hyperphenylalaninemia is given. The etiopathogenetic aspects of the disease are examined in detail, with an emphasis on the causes of severe brain damage in the absence of treatment. The features of the state of health of children with phenylketonuria on the background of diet therapy are reflected, as well as modern approaches to diagnosis and differential diagnosis, treatment of phenylketonuria and dispensary observation of patients.

Key words: children, phenylketonuria, phenylalanine hydroxylase deficiency, hyperphenylalaninemia, tetrahydrobiopterin ВН⁴, PAH gene, PTS gene, frequency, neonatal screening, diet therapy.

For citation: Volgina S.Ja., Yafarova S.Sh., Kletenkova G.R. Phenylketonuria in children: modern aspects of pathogenesis, clinic, treatment. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(5): 111–118 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-111-118

Фенилкетонурия (код МКБ-10 – E70.0; OMIM – 261600) и другие гиперфенилаланинемии (E70.1) – группа аутосомно-рецессивных заболеваний, связанных с нарушением обмена аминокислоты фенилаланина, что приводит к тяжелому поражению ЦНС и прогрессированию умственной отсталости.

Эпидемиология. Популяционная генетика фенилкетонурии, как и большинства аутосомно-рецессивных болезней, сложная. Высокая частота заболевания в Сицилии (1 на 2700 новорожденных), Иране (1:3627), Турции (1:4200) сложилась из-за большого числа кровно-родственных браков, по этой же при-

чине чаще встречаются птеринзависимые формы гиперфенилаланинемии в Турции, Саудовской Аравии. Наоборот, исключительно низкий уровень наблюдается в скандинавских популяциях, особенно в Финляндии (1:100 000) и Швеции (1:43 230), а также в Японии (1:80 500 – 1:125 000). Частота фенилкетонурии в Европе в среднем 1 на 10 000 новорожденных, однако она варьирует у населения разных регионов: например, в Ирландии 1:4500, Белоруссии 1:6000, Эстонии 1:8090, тогда как в Венгрии 1:11 000, Германии 1:12 000, Франции 1:13 500, Италии 1:17 000, Греции 1:18 640 [1].

В Российской Федерации, по данным неонатального скрининга, частота фенилкетонурии колеблется от 1:3000 в Карачаево-Черкессии, 1:4735 в Курской области до 1:18 000 в Республике Тыва, в среднем по стране составляя 1 на 7142 новорожденных. Существуют и этнические различия в пределах одного региона, например среди чувашей и марийцев болезнь встречается значительно реже, чем среди русского населения. Распространенность классической фенилкетонурии и других форм гиперфенилаланинемии, по данным региональных сегментов Федераль-

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Волгина Светлана Яковлевна – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета 420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Яфарова Сабина Шамильевна – к.м.н., зав. педиатрическим отделением второго поликлинического отделения Городской детской больницы №1, ORCID 0000-0002-1858-3975

420034 Казань, ул. Декабристов, д. 125а.

Клетенкова Гальнур Ривальевна – зав. отделом стандартизации и контроля качества Детской республиканской клинической больницы

420011 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

ного регистра лиц, страдающих редкими заболеваниями, на 01.01.2015 г. — 2,51 на 100 000 населения, доля детей — 85,3% [2].

Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Ген фенилаланингидроксилазы *PAH* локализуется на длинном плече хромосомы 12 — участке q22–24.1. В настоящее время известна 991 мутация гена *PAH* [3], и постоянно регистрируются новые. Среди них преобладают миссенс-мутации (62–65,4%), а также регистрируются делеции (13–16,4%), дефекты сплайсинга (11–12,2%), нонсенс-мутации (5%), инсерции (2%) [1]. Характер мутации определяет степень остаточной активности фермента или ее отсутствие и в большинстве случаев коррелирует с тяжестью болезни. Тем не менее корреляция между генотипом и фенотипом у больных не является абсолютной и пациенты с аналогичными генотипами в некоторых случаях могут иметь различные формы фенилкетонурии [4, 5].

Существуют популяционные и этнические различия спектров и частот мутаций, из последних в России наиболее частыми являются: R408W (62,3–63,6%), P281L (2,7–4,95%), IVS10-11G>A (4,1%), R261Q (3,3–8,2%), R158Q (1,65–4,3%), IVS12+1G>A (1,85–2,3%), R252W (1,8%) [6, 7].

Частота гетерозиготного носительства мутаций гена *PAH* в популяциях Европы в среднем 1:50 — 1:100 [1], в России — от 1:31 до 1:50, в том числе мутации R408W — 1:42 — 1:47 человек [7, 8].

Этиология и патогенез. Гиперфенилаланинемия развивается в результате нарушения превращения фенилаланина в тирозин. В норме гидроксилирование фенилаланина в печени обеспечивает фермент фенилаланингидроксилаза при участии кофактора тетрагидробиоптерина (BH_4), молекулярного кислорода и железа (Fe_{2+}). Метаболический блок данного процесса может быть на разном уровне, что определяет несколько форм болезни.

Классическая фенилкетонурия вызвана мутацией в гене фенилаланингидроксилазы — *PAH*, которая обуславливает нестабильную структуру и дефицит активности этого фермента. Птеринзависимые формы гиперфенилаланинемии возникают из-за мутаций генов, кодирующих ферменты синтеза и регенерации BH_4 . В результате при всех формах гиперфенилаланинемии основным путем преобразования фенилаланина становится дезаминирование до фенилпирироиноградной, далее фенилмолочной и фенилуксусной кислот, а также декарбокислирование до фенилэтиламина. Эти метаболиты накапливаются в организме и выделяются в повышенных количествах с мочой.

Вышеуказанные токсичные производные способны проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать прямое нейротоксическое действие, особенно на развивающуюся центральную нервную систему ребенка. Повреждения отмечаются в коре и базальных ядрах головного мозга. Кроме того, фенилаланин конкурирует с большими ней-

тральными аминокислотами за белок-переносчик LAT1 (транспортер L-аминокислот 1) через мембраны клеток, а также при транспорте через слизистую кишечника. Этот важный аспект патогенеза заслуживает особое внимание. При высокой концентрации в крови фенилаланин, обладая большим аффинитетом к белку-переносчику, легко проникает через гематоэнцефалический барьер, при этом подавляя транспорт других аминокислот (тирозина, триптофана, лейцина, изолейцина). Указанное приводит к торможению синтеза белков в головном мозге, пролиферации дендритных клеток и нарушению миелинизации нервных волокон, а также к общему нарушению обмена белков, липо- и гликопротеинов, диспротеинемии, печеночной недостаточности.

Одновременно нарушается синтез нейротрансмиттеров — дофамина, норэпинефрина, серотонина — как из-за препятствия трансмембранному переносу тирозина, триптофана, так и вследствие ингибирования тирозингидроксилазы, триптофангидроксилазы высокими концентрациями фенилаланина. Например, при содержании фенилаланина в крови около 15 мг/дл активность тирозингидроксилазы подавляется на 80%. Еще одним механизмом повреждения мозга считается снижение активности пируваткиназы, 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы, нарушение глутаматергической передачи нервного импульса и функции моноаминоксидазы В [1, 5, 9].

Существенную роль в патогенезе болезни также играет недостаточный синтез тирозина, который является предшественником тироксина, катехоламинов и меланина. При несоблюдении диеты развивается вторичный гипотиреоз — дополнительный фактор формирования умственной отсталости.

В последние годы обсуждается влияние оксидативного стресса на повреждение нервной системы. У больных фенилкетонурией отмечают повышенное содержание продуктов перекисного окисления липидов в крови, недостаточность веществ антиоксидантной защиты (карнитина, β -каротина, коэнзима Q_{10} , селена, цинка).

Для птериндефицитных гиперфенилаланинемий свойственна тяжелая нехватка катехоламинов, серотонина, поскольку снижение активности BH_4 -кофактора не только фенилаланингидроксилазы, а также и тирозингидроксилазы, триптофангидроксилазы и синтазы оксида азота — отрицательно сказывается на функции всех этих ферментов.

Современная классификация гиперфенилаланинемии основана на результатах молекулярно-генетических исследований и представлена в медицинской базе данных «Online mendelian inheritance of man» — OMIM (табл. 1).

Клиническая классификация фенилкетонурии базируется на уровне фенилаланина в крови больного

до начала лечения, который косвенно отражает степень поражения и резидуальную активность фермента фенилаланин-4-гидроксилазы, при этом не учитываются клинические проявления заболевания, в том числе степень умственной отсталости:

1. Классическая (тяжелая) фенилкетонурия – уровень фенилаланина в крови выше 1200 мкмоль/л (выше 20 мг/дл);
2. Легкая (легкая + средняя) фенилкетонурия – уровень фенилаланина 600–1200 мкмоль/л (10–20 мг/дл), в некоторых случаях отдельно выделяют среднюю форму при уровне фенилаланина 900–1200 мкмоль/л (15–20 мг/дл);
3. Легкая гиперфенилаланинемия – уровень фенилаланина 120–600 мкмоль/л [4].
Американский консенсус выделяет 5 категорий:
 1. Легкая гиперфенилаланинемия, не требующая лечения (<360 мкмоль/л);
 2. Легкая гиперфенилаланинемия – «серая зона» (360–600 мкмоль/л);
 3. Легкая фенилкетонурия (600–900 мкмоль/л);
 4. Средняя фенилкетонурия (900–1200 мкмоль/л);
 5. Классическая фенилкетонурия (>1200 мкмоль/л) [10].

Вышеуказанные клинические классификации признаются условными, так как у новорожденного концентрация фенилаланина не всегда максимальная к моменту проведения анализа. Кроме того, клинические проявления и терапевтический эффект у больных с одинаковым уровнем фенилаланина крови могут быть различными.

Клиническая характеристика. При рождении и в первые недели жизни дети с фенилкетонурией выглядят здоровыми. Манифестация болезни происходит в возрасте 2–6 мес при отсутствии диетотерапии, отмечается вялость, отсутствие/потеря интереса к окружающему, иногда наоборот, повышенная раздражительность, беспокойство, рвота, судороги,

гипертонус мышц, гиперрефлексия, экзематозная сыпь. Характерен «мышинный запах» пота и мочи, который объясняется выделением фенилацетата, фенилпирувата. Во втором полугодии жизни прогрессирует отставание в моторном и психоречевом развитии: дети перестают реагировать на обращение к ним, узнавать мать, не фиксируют взгляд и не реагируют на яркие игрушки, не переворачиваются на живот, не сидят. Физическое развитие нарушено в меньшей степени, однако выявляется некоторое уменьшение размеров черепа или даже микроцефалия, позднее прорезывание зубов, аномалии скелета. У большинства нелеченых детей светлые волосы, голубые глаза. Кожа почти полностью лишена меланина и имеет повышенную чувствительность к инсоляции и травмам, поэтому нередко наблюдаются тяжелая экзема, дерматит, фолликулярный кератоз, повышенная склонность к гнойничковым инфекциям.

При отсутствии лечения развивается тяжелая умственная отсталость (IQ<50). Эпилептиформные пароксизмы по типу «салаамовых» припадков, «кивок», абсансов встречаются у 50% больных, они резистентны к противосудорожной терапии. В то же время эпилептическую активность при проведении электроэнцефалографии регистрируют у 85–90% больных. Возможны и другие неврологические расстройства – атаксия, гиперкинезы, тремор рук, парезы по центральному типу.

По данным Т.В. Бушуевой (2015), у пациентов с фенилкетонурией до начала диетического лечения были диагностированы: рахит I–III степени (у 35,3% детей), железодефицитная анемия (у 23%), атопический дерматит (у 22,3%), врожденные аномалии развития (грыжи передней брюшной стенки, паховые, аномалии развития сердца и скелета – у 9,3%) [11].

В настоящее время клинические проявления фенилкетонурии практически не встречаются в связи

Таблица 1. Этиологическая и патогенетическая классификация фенилкетонурии и гиперфенилаланинемии*

Table 1. Etiopathogenetic classification of PKU and HPA

Код МКМ	Название патологии	Фермент	Ген	Локализация гена
261600	ФАГ-зависимая фенилкетонурия (ФКУ, ФАГ дефицит)	Фенилаланин-4-гидроксилаза (PAH)	PAH	12q23.2
261640	ГФА, ВН ₄ -дефицит, А (ФКУ III типа)	6-пирувоил-тетрагидро-птерин-синтетаза (PTS)	PTS	11q23.1
233910	ГФА, ВН ₄ -дефицит, В	Гуанозин-трифосфат-циклогидролаза (GCH1)	GCH1	14q22.2
261630	ГФА, ВН ₄ -дефицит, С (ФКУ II типа)	Дигидроптеридин-редуктаза (DHPR, QDPR)	QDPR	4p15.32
264070	ГФА, ВН ₄ -дефицит, D	Птерин-4-α-карбиноламин-дегидрагаза (PCBD1)	PCBD1	10q22.1
617384	ГФА, легкая, не ВН ₄ -дефицитная	DNAJC12 протеин	DNAJC12	10q21.3

Примечание. * <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/?term=HYPERPHENYLALANINEMIA>.

ФАГ – фенилаланин-4-гидроксилаза; ФКУ – фенилкетонурия; ГФА – гиперфенилаланинемия; ВН₄ – тетрагидробиоптерин.

с ранней диагностикой болезни и своевременным началом лечения. Однако и в данных случаях могут развиваться нарушения, требующие коррекции. Так, несмотря на раннее начало лечения и соблюдение диеты, у больных могут наблюдаться когнитивные отклонения, характеризующиеся особенностями зрительных и исполнительских функций, снижением скорости обработки информации, низким уровнем концентрации внимания, нарушениями динамичности процесса запоминания, речи. Даже при нормальном уровне интеллектуального развития у 96% детей с фенилкетонурией определяются различные изменения в эмоциональной сфере, мешающие их полноценной социальной адаптации: снижение познавательных способностей, высокий уровень тревожности, эмоциональная неустойчивость, гиперактивность, агрессивность [4, 10].

Т.В. Бушуевой (2015) установлено, что среди пациентов, получавших гипофенилаланиновую диету с включением несбалансированных продуктов лечебного питания, в 4 раза больше детей с избыточной массой тела и ожирением, а также в 12 раз больше — с недостаточностью питания по сравнению с больными, находившимися на лечении современными специализированными продуктами на основе аминокислот без фенилаланина. При позднем начале диетотерапии помимо сохраняющихся неврологических симптомов отмечают увеличение числа низкорослых детей (в 10 раз), с недостаточностью питания (в 6,5 раза), с ожирением (в 7 раз) по сравнению с группой пациентов, которым лечение было начато своевременно [11].

На фоне элиминационной диетотерапии могут отмечаться дефициты микроэлементов (цинка, селена, железа, меди и магния), карнитина, ω -3 полиненасыщенных жирных кислот, витаминов В₆, В₁₂, В₉ (фолиевой кислоты) [1, 5]. Многими исследованиями доказана высокая частота остеопении у больных фенилкетонурией (по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии — ДЭРА) по сравнению с общей популяцией. Однако точно не установлены механизмы уменьшения минеральной плотности костной ткани. В одной из последних работ [12] выявлена связь процессов резорбции/формирования костной ткани с приверженностью к диетотерапии и достаточным поступлением микроэлементов с продуктами специального питания.

Оценка качества жизни детей с фенилкетонурией [13] показала, что все его параметры — физическое, эмоциональное, социальное функционирование, функционирование в школе/детском саду — ниже по сравнению со здоровыми сверстниками. Максимальные различия установлены у школьников, что, по мнению авторов, связано с увеличением умственной и физической нагрузки, нарастанием напряженности внутренних психоэмоциональных процессов. При этом показано: чем позже начато лечение у боль-

ных фенилкетонурией, тем ниже показатели социального и ролевого функционирования, а с увеличением возраста обследованных детей ниже показатели их адаптации в коллективе.

Клинические проявления птеринзависимых форм гиперфенилаланинемии характеризуются манифестацией на первом году жизни (2–6 мес), схожестью между собой и с классической фенилкетонурией, однако, как правило, более тяжелым течением. Так, при гиперфенилаланинемии С типа прогрессирует нарушение психомоторного развития, повышенная возбудимость, гипотония мышц туловища, сухожильная гиперрефлексия, спастический тетрапарез, миоклоническая эпилепсия, микроцефалия, гиперсаливация, лихорадки из-за нарушения терморегуляции. Симптомы гиперфенилаланинемии А типа включают экстрапирамидные расстройства, постуральную нестабильность, гипокинезию, нарушения походки, гиперсаливацию, псевдобульбарные расстройства, окулогирные кризы.

Диагностика. В Российской Федерации доклиническая диагностика фенилкетонурии при массовом обследовании новорожденных проводится с 1985 г. В основе неонатального скрининга этой болезни лежит определение биохимического фенотипа — повышенного уровня фенилаланина в сыворотке крови (более 120 мкмоль/л или выше 2,0 мг/дл). Для этого существуют различные методы. Так, до 1992 г. использовался полуколичественный микробиологический тест Гатри, после — количественный флюориметрический метод. В последнее время в отдельных регионах нашей страны (г. Москва, г. Екатеринбург и Свердловская область) для массового просеивания на фенилкетонурию начал применяться аналитический метод — тандемная масс-спектрометрия. Он позволяет одновременно определять уровень тирозина и соотношение фенилаланин/тирозин. Во всех случаях биологическим материалом для исследования служат высушенные на фильтровальной бумаге пятна капиллярной крови.

Организацию проведения неонатального скрининга регулирует приказ МЗ и СР от 22.03.2006 г. №185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания», согласно которому обследование включает несколько этапов. На первом этапе в родильном доме или детской поликлинике (в случае ранней выписки из родильного дома) у всех доношенных детей на 4-й день жизни, у недоношенных на 7-й день (через 3 ч после кормления) осуществляется забор образцов крови из пятки на специальные бумажные тест-бланки. Последние доставляются в медико-генетическую консультацию для проведения исследований не реже одного раза в 3 дня.

При выявлении повышенного содержания фенилаланина в сухом пятне крови проводится уточняющая диагностика (ретест для подтверждения гиперфенилаланинемии, затем дифференциальная

диагностика ее причин). Следующими обязательными этапами скрининга являются наблюдение ребенка у генетика в медико-генетической консультации, лечение и диспансеризация, медико-генетическое консультирование семьи и пренатальная диагностика для следующих детей в данной семье. Кроме того, для диагностики мутации используются молекулярно-генетические методы. Сначала проводится поиск частых мутаций в гене *PAH*, встречающихся у 80% больных в РФ, при их отсутствии на обеих хромосомах — определение дефектов в гене *PTS*. Если исследуемые мутации не обнаружены, то рекомендуется проведение секвенирования гена *PAH*, а при отрицательном результате — молекулярный анализ других генов, мутации которых ведут к гиперфенилаланиемии (см. табл. 1)

Дифференциальный диагноз. Для дифференциальной диагностики фенилкетонурии с нижеперечисленными состояниями определяют уровень фенилаланина и тирозина в крови методом тандемной масс-спектрометрии.

Транзиторная гиперфенилаланинемия недоношенных — временное повышение уровня фенилаланина в крови новорожденного, в большинстве случаев обусловленное незрелостью ферментативных систем при глубокой недоношенности или функциональной незрелости, а также связанное с тирозинемическими состояниями при преждевременных родах и из-за чрезмерного употребления белковой пищи матерью. Биохимические показатели нормализуются в течение 3–4 мес, при этом клинические проявления либо отсутствуют, либо незначительны.

Наследственная доброкачественная гиперфенилаланинемия подразумевается при уровне фенилаланина в крови от 120 до 600 мкмоль/л (2,1 до 10 мг/дл), ребенка наблюдают в медико-генетической консультации в течение первого года жизни с ежемесячным контролем концентрации данной аминокислоты; возможно проведение нагрузочного теста фенилаланином с определением в крови уровня тирозина, фенилаланина и активности фенилаланин-гидроксилазы, при этом повышение уровня тирозина свидетельствует о доброкачественном или транзитном характере гиперфенилаланиемии; для этой формы также характерен выраженный эффект от диетотерапии.

Птеринзависимые гиперфенилаланинемии (при которых отмечается прогрессирование неврологических проблем на фоне ранней адекватной диетотерапии) — при тандемной масс-спектрометрии уровень тирозина в крови нормальный, тогда как при фенилкетонурии — низкий; для подтверждения диагноза за рубежом определяют птерины в моче, крови, активность фермента DGPR в фибробластах, лейкоцитах, эритроцитах (в высушенных образцах крови), в РФ диагностику проводят молекулярно-генетическим методом.

Тирозинемия, заболевания, связанные с нарушением функции печени, — при указанных болезнях уровень тирозина в крови высокий, при фенилкетонурии — низкий.

Лечение. Наиболее эффективный метод лечения классической фенилкетонурии — патогенетический — диетотерапия с исключением высокобелковых продуктов для ограничения поступления фенилаланина. В нашей стране показанием к началу лечения служит концентрация фенилаланина более 360 мкмоль/л по результату скрининга [14]. Согласно последним Европейским рекомендациям по ведению пациентов с фенилкетонурией (2017), диетотерапия должна проводиться до 12 лет, если уровень фенилаланина до ее начала в пределах 360–600 мкмоль/л, и пожизненно — если выше 600 мкмоль/л [15]. Целями ее являются: поддержание уровня фенилаланина в крови в допустимых пределах (120–360 мкмоль/л для пациентов до 12 лет, 120–600 мкмоль/л — старше 12 лет, но для женщин в предконцептуальный период рекомендуемый уровень — ниже 360 мкмоль/л), повышение толерантности к фенилаланину пищи, предупреждение тяжелого повреждения нервной системы, обеспечение нормального роста и развития ребенка, улучшение качества жизни.

Обязательными условиями для успешного проведения диетотерапии служат: максимально раннее ее начало (не позднее первых недель жизни); информированность родителей и высокий комплаенс; обеспеченность пациента специальными аминокислотными смесями без фенилаланина, сбалансированными по основным макро- и микронутриентам, соответствующими возрасту; индивидуальный расчет рациона и его периодическая коррекция с учетом возраста, переносимости пищевого фенилаланина, нутритивного статуса; регулярный контроль уровня фенилаланина в крови.

При выявлении у новорожденного гиперфенилаланиемии незамедлительно следует назначить лечение, сократив объем грудного молока или адаптированной смеси до рассчитанного, исходя из допустимых суточных количеств пищевого фенилаланина. Недостающее до физиологической нормы количество белка и других нутриентов восполняется за счет специализированных аминокислотных смесей без фенилаланина. На первом году жизни такие подсчеты должны быть ежедневными. Для детей старшего возраста рацион организуется по такому же принципу (вычисление количества натуральных продуктов с учетом допустимого потребления белка, фенилаланина и обеспечение до физиологических норм пищевых веществ специализированными аминокислотными смесями). При этом используют «пищевой светофор», по которому натуральные пищевые продукты разделены по содержанию белка на запрещенные, применяемые в ограниченном количестве с учетом потребляемого фенилаланина,

Таблица 2. План диспансерного наблюдения за детьми с фенилкетонурией
Table 2. The plan of the dispensary observation of children with phenylketonuria

Обследование	Стандарт амбулаторной помощи	Стандарт стационарной помощи	Федеральные клинические рекомендации
Антропометрия (рост, масса тела, индекс массы тела, окружность головы)	+	+	+
Оценка нервно-психического, речевого развития	+	+	+
Консультации специалистов			
Невролог	*	*	+
Диетолог	—	+	*
Гастроэнтеролог	—	*	*
Окулист	—	*	*
Психолог	+	*	+
Психиатр	*	*	*
Лабораторные методы			
Контроль уровня фенилаланина в крови	До 3 мес жизни — 1 раз в неделю, до 1 года жизни — 1 раз в 10 дней, с 1 года до 6 лет — 1–2 раза в месяц, с 7–12 лет — 1 раз в месяц, старше 12 лет — 1 раз в 2 мес		
Исследование уровня аминокислот в крови	+	+	+
Общий анализ крови	+	+	+
Биохимический анализ крови общетерапевтический В том числе:	—	+	+
общий белок	+	+	+
альбумин/глобулин	*	+	+
железо сыворотки	*	+	+
Кальций общий и ионизированный, фосфор	—	+	+
Остеокальцин в крови	—	—	+
Паратгормон в крови	—	—	+
Общий анализ мочи	+	+	+
Суточная экскреция кальция, фосфора с мочой	—	+	—
Инструментальные методы			
Электроэнцефалография	*	*	+
Электрокардиография	—	+	—
Эхокардиография	—	*	—
УЗИ внутренних органов комплексное	—	+	+
Магнитно-резонансная томография головного мозга	—	*	+
Рентген кисти	—	*	—
Рентген большеберцовой и малоберцовой костей	—	*	—
Денситометрия	—	—	+

Примечание. + всем пациентам, * по показаниям, — не включено в стандарт.

разрешенные (низкобелковые, но фенилаланин также учитывается). К последним относятся овощи, фрукты, ягоды (но ограничены бананы, сухофрукты), кукурузные мука и крахмал, саго, сливочное (82%, но не низкожирное) и растительное масла, сладости (без искусственного подсластителя аспартама – E951). Однако необходимость отказа от мясных, рыбных, крупяных, макаронных и хлебобулочных продуктов обедняет меню, уменьшает объем блюд и энергетическую ценность рациона. Взамен существуют низкобелковые полуфабрикаты (заменители муки, яиц) для приготовления хлеба, кондитерских изделий, низкобелковые каши и макароны, обычно родители приобретают их за свой счет [14].

Необходимо подчеркнуть, что современные специализированные смеси (биологически полноценные с аминокислотным скором 100% и более, кроме фенилаланина), помимо компенсации дефицита нутриентов, возникающего вследствие элиминационной диеты, обеспечивают повышение потребления «больших нейтральных аминокислот» (в том числе тирозина, триптофана и др.). Данные аминокислоты при достаточных концентрациях в крови успешно конкурируют с фенилаланином и его токсичными производными за транспорт через гематоэнцефалический барьер, таким образом, препятствуя одному из механизмов повреждения головного мозга.

В то же время постоянно ведется поиск новых методов лечения, которые позволили бы расширить лечебный рацион при фенилкетонурии, улучшить качество жизни и психологический настрой пациентов. В некоторых странах применяются смеси на основе гликомакропептидов или содержащие только большие нейтральные аминокислоты. Но, как подчеркивается в Европейских рекомендациях (2017), эффективность и безопасность указанных стратегий терапии требуют дальнейших исследований [15].

Патогенетический метод лечения птеринзависимых форм – применение лекарственного препарата сапроптерина гидрохлорида (аналога тетрагидробиоптерина). Также в комплексной терапии используют L-допу, карбидопу, 5-окситриптофан, 5-формилтетрагидрофолат [16]. Сапроптерин повышает

активность фенилаланингидроксилазы за счет нескольких механизмов действия: стабилизации тетрамерной структуры молекулы фермента; повышении экспрессии гена *PAH*; стабилизации мРНК. Поэтому сапроптерин в настоящее время также используется в дополнение к диетотерапии при классической фенилкетонурии в случае чувствительности к этому препарату. Последняя отмечается у 25–50% больных и зависит от характера мутации гена *PAH* и остаточной активности фермента у каждого конкретного пациента [4, 5].

Диспансерное наблюдение. Семья, в которой появился ребенок с фенилкетонурией, ставится на учет в медико-генетической консультации. Пациент сразу после установления диагноза должен обеспечиваться продуктами специализированного лечебного питания. Сведения о больном включают в Федеральный регистр лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к уменьшению продолжительности жизни граждан или их инвалидности (Постановление Правительства РФ № 403 от 26.04.2012 г.). Медико-социальная экспертиза детей с фенилкетонурией для установления инвалидности проводится в соответствии с приказом Министерства труда и социальной защиты РФ № 1024н от 17.12.2015 г. (раздел 11.4.11.).

Ребенок находится под наблюдением генетика, педиатра, других специалистов по показаниям. Приказами МЗ РФ № 250 от 22.11.2004 г. и МЗ РФ № 737н от 09.11.2012 г. утверждены стандарты медицинской помощи больным фенилкетонурией соответственно на амбулаторно-поликлиническом или стационарном уровнях. Кроме того, кратность контроля уровня фенилаланина в крови и необходимые обследования на фоне лечения определены в Федеральных клинических рекомендациях (табл. 2).

Прогноз при классической фенилкетонурии благоприятный при ранней диагностике и соблюдении диеты. Большинство пациентов с адекватным метаболическим контролем имеют нормальный уровень развития, получают необходимое образование и работу, ведут самостоятельный образ жизни.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Ho G., Christodoulou J. Phenylketonuria: translating research into novel therapies. *Transl Pediatr* 2014; 3 (2): 49-62. DOI: 10.3978/j.issn.2224-4336.2014.01.01.
2. Доступность медицинской помощи и лекарственного обеспечения больных с редкими заболеваниями в Российской Федерации: реалии и пути решения проблем» (результаты медико-экономического исследования за период 2013–2015). Центр изучения и анализа проблем народонаселения, демографии и здравоохранения Института ЕАЭС. М., 2016; 146. [The availability of medical care and drug supply patients with rare diseases in the Russian Federation: challenges and ways of solving problems (results of medico-economic studies for the period 2013–2015).
3. <http://www.biopku.org/home/pah.asp> (accessed 16 June 2017)
4. Blau N. Genetics of Phenylketonuria: Then and Now. *Hum Mutat* 2016; 37: (6): 508-515. DOI: 10.1002/humu.22980
5. Vockley J., Andersson H.C., Antshel K.M., Braverman N.E., Burton B.K., Frazier D.M. et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2014; 16: 188–200. DOI: 10.1038/gim.2013.157
6. Baturina O.A., Morozov I.V. Comparative Analysis of Phenylalanine Hydroxylase Mutations Spectrum in Novosibirsk and

- Kemerovo regions of Western Siberia, Russia. Eur J Medicine 2016; 11: (1): 4–11.
7. Амелина М.А., Зинченко Р.А., Степанова А.А., Гундорова П., Поляков А.В., Амелина С.С. Изучение взаимосвязи генотипов (РАН) и фенотипов у больных фенилкетонурией Ростовской области. Медицинская генетика 2016; 6: 3–10. [Amelina M.A., Zinchenko R.A., Stepanova A.A., Gundorova P., Polyakov A.V., Amelina S.S. Examine the relationship genotypes (РАН) and phenotype in patients with phenylketonuria Rostov region. Meditsinskaya genetika 2016; 6: 3–10. (in Russ)]
 8. Абрамов Д.Д., Кадочникова В.В., Якимова Е.Г., Белоусова М.В., Маерле А.В., Сергеев И.В. и др. Высокая частота носительства в российской популяции мутаций гена CFTR, ассоциированных с муковисцидозом, и мутаций гена РАН, ассоциированных с фенилкетонурией. Вестник РГМУ 2015; 4: 32–35. [Abramov D.D., Kadochnikova V.V., Jakimova E.G., Belousova M.V., Maerle A.V., Sergeev I.V. et al. High carrier frequency of CFTR gene mutations associated with cystic fibrosis, and РАН gene mutations associated with phenylketonuria in Russian population. Vestnik RGMU 2015; 4: 32–35. (in Russ)]
 9. Schuck P.F., Malgarin F., Cararo J.H., Cardoso F., Streck E.L., Ferreira G.C. Phenylketonuria Pathophysiology: on the Role of Metabolic Alterations. Aging and Disease 2015; 6 (5): 390–399. DOI: 10.14336/AD.2015.0827
 10. Camp K.M., Parisi M.A., Acosta P.B., Berry G.T., Bilder D.A., Blau N. et al. Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. Mol Genet Metab 2014; 112 (2): 87–122. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.02.013
 11. Бушueva Т.В., Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Кузенкова Л.М., Маслова О.И., Геворкян А.К. Оценка физического развития у детей с классической фенилкетонурией. Вопр пит 2015; 84 (2): 34–43. [Bushueva T.V., Borovik T.E., Ladodo K.S., Kuzenkova L.M., Maslova O.I., Gevorkyan A.K. Evaluation of physical development in children with classical phenylketonuria. Voпр pit 2015; 84 (2): 34–43. (in Russ)]
 12. Coakley K.E., Felner E.I., Tangpricha V., Wilson P.W., Singh R.H. Impact of Dietary Intake on Bone Turnover in Patients with Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. JIMD Rep 2017. DOI: 10.1007/8904_2016_39
 13. Бушueva Т.В., Виньярская И.В., Черников В.В., Боровик Т.Э., Кузенкова Л.М. Оценка качества жизни детей, больных фенилкетонурией. Вестник Российской академии медицинских наук 2014; 11–12: 39–45. [Bushueva T.V., Vinyarskaya I.V., Chernikov V.V., Borovik T.E., Kuzenkova L.M. Assessment of the Life Quality in Children with Phenylketonuria. Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk 2014; 11–12: 39–45. (in Russ)]
 14. Фенилкетонурия и нарушения обмена тетрагидробиоптерина. Клинические рекомендации. М 2016; 45. [Phenylketonuria and disorders of tetrahydrobiopterin metabolism. Clinical guidelines. Moscow, 2016; 45. (in Russ)] <http://www.pediatr-russia.ru/news/recomend> (accessed 16 June 2017).
 15. van Spronsen F.J., A.M.J. van Wegberg, Ahring K., Bélanger-Quintana A., Blau N., Bosch A.M. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. Lancet Diabetes & Endocrinol 2017; 1–14. [http://dx.Doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30320-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30320-5) (accessed 16 June 2017).
 16. Николаева Е.А., Яблонская М.И., Харабадзе М.Н., Давыдова Ю.И., Комарова О.Н., Новиков П.В. Диагностика и лечение биоптериндефицитной гиперфенилаланинемии. Рос вестн перинатол и пед 2015; 60 (2): 66–71. [Nikolaeva E.A., Jablonskaya M.I., Kharabadze M.N., Davydova J.I., Komarova O.N., Novikov P.V. Biopterin-deficient hyperphenylalaninemia: Diagnosis and treatment. Ros Vestn Perinatol Ped 2015; 60 (2): 66–71. (in Russ)]

Поступила 15.08.17

Received on 2017.08.15

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.