

Управление качеством медицинской помощи детям с фенилкетонурией

Г.Р. Клетенкова¹, С.Я. Волгина², С.Ш. Яфарова³

¹ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, г. Казань, Россия;

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Казань, Россия;

³ГАУЗ «Городская детская больница №1», г. Казань, Россия.

Quality Management of Medical Care for Children with Phenylketonuria

G.R. Kletenkova¹, S.Ya. Volgina², S.Sh. Yafarova³

¹Children's Republican Clinical Hospital of Tatarstan Republic, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

³City Children's Hospital No. 1, Kazan, Russia.

Обсуждаются современные сведения по организации оказания медицинской помощи при фенилкетонурии у детей. Приведены приказы и стандарты по организации неонатального скрининга, оказанию первичной и специализированной медицинской помощи пациентам с фенилкетонурией. Рассмотрена медико-социальная модель обеспечения специализированным питанием детей с фенилкетонурией. Отражены характеристики индикаторов качества медицинской помощи при фенилкетонурии.

Ключевые слова: дети, фенилкетонурия, неонатальный скрининг, лечение, индикаторы качества медицинской помощи.

Для цитирования: Клетенкова Г.Р., Волгина С.Я., Яфарова С.Ш. Управление качеством медицинской помощи детям с фенилкетонурией. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(5): 217–221. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–217–221

The article discusses modern data on medical care for children with phenylketonuria. There are the directives and standards for neonatal screening, primary and specialized medical care for patients with phenylketonuria. The authors consider medical and social model of providing specialized nutrition and the indicators of medical care quality for children with phenylketonuria.

Key words: children, phenylketonuria, neonatal screening, treatment, indicators of medical care.

For citation: Kletenkova G.R., Volgina S.Ya., Yafarova S.Sh. Quality Management of Medical Care for Children with Phenylketonuria. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(5): 217–221 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–217–221

Фенилкетонурия (ОМIM 261600) – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное нарушением метаболизма незаменимой аминокислоты фенилаланина. При естественном течении фенилкетонурии происходит воздействие токсичных метаболитов на ЦНС больного, что способствует развитию тяжелой умственной отсталости, формированию эпилептиформных пароксизмов, атаксии, гиперкинезов, тремора рук, парезов по центральному типу. Стойкое нарушение функций организма ребенка (прежде всего психических) при этом заболевании приводит к ранней детской инвалидности.

В истории медицины фенилкетонурия также известна как страдание, для ранней диагностики и лечения которого был внедрен неонатальный скрининг. В настоящее время для большинства стран мира

фенилкетонурия является управляемым заболеванием с ранней диагностикой и экономически обоснованным лечением [1, 2].

Регламентация медицинского вмешательства при фенилкетонурии охватывает в целом все составляющие процесса медицинской помощи, включая регулярный контроль уровня фенилаланина и обеспечение специализированными безфенилаланиновыми аминокислотными смесями. Повсеместно индикатором качества медицинской помощи обозначен факт проведения скрининга у новорожденных, который начался с теста Гатри, внедренного в 1962 г. До сих пор это наиболее распространенный метод идентификации фенилкетонурии при проведении неонатального скрининга, хотя в ряде программ он был замещен количественным флуориметрическим исследованием уровня фенилаланина в крови. В настоящее время представленные методы начинают вытеснять тандемная масс-спектрометрия, дающая меньше всего ложноположительных результатов в первые 24 ч жизни новорожденного [3].

В нашей стране сроки проведения неонатального скрининга установлены приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 22.03.2006 №185. Забор крови для неонатального скрининга, согласно порядку оказания медицинской помощи по профилю «неонатология», утвержденному приказом МЗ РФ от 15.11.2012 № 921н, возложен

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Клетенкова Гэлнур Ривальевна – педиатр кабинета мониторинга редких болезней Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-1499-3085

Волгина Светлана Яковлевна – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, рук. кабинета мониторинга редких болезней Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-4147-2309

420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

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.

на медицинские организации акушерского, неонатологического и педиатрического профиля.

Стандартом амбулаторно-поликлинической помощи (утвержден приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 22 ноября 2004 г. № 250) регламентированы лечебно-диагностические мероприятия в детской поликлинике. Специализированная медицинская помощь в условиях стационара оказывается в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г. № 737н. В 2017 г. вышла третья редакция Федеральных клинических рекомендаций по фенилкетонурии (см. таблицу).

Вопрос обеспечения детей, начиная с периода новорожденности и до 18 лет, специализированными аминокислотными смесями в настоящее время решен. Гарантирующим обстоятельством для обеспечения ребенка специализированным питанием является наличие инвалидности. В Распоряжении Правительства РФ от 8 ноября 2017 г. № 2466-р указано 28 вариантов смесей для пациентов с фенилкетонурией. Действующая медико-социальная модель признания гражданина (в том числе ребенка) инвалидом в настоящее время предполагает, что имеется:

- а) нарушение здоровья со стойким расстройством функций организма, обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами;
- б) ограничение жизнедеятельности;
- в) необходимость социальной защиты, включая реабилитацию.

Успехи менеджмента фенилкетонурии привели к тому, что интеллектуальное развитие ребенка находится в социально приемлемых диапазонах безопасности. В контексте экологии детства приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 17.12.2015 г. № 1024н позволяет принять экспертное решение о признании ребенка с фенилкетонурией инвалидом путем обоснования необходимости его социальной защиты. Количественная оценка степени выраженности стойких нарушений функций организма человека, обусловленных фенилкетонурией, основывается на определении степени выраженности стойких нарушений психических функций, языковых и речевых функций, эндокринной системы и метаболизма, нейромышечных, скелетных и связанных с движением (статодинамических) функций. Также включены в оценку показатели нервно-психического, физического и речевого развития ребенка. Учитываются форма и течение заболевания, возможность достижения безопасного уровня фенилаланина для каждого возрастного периода. Решающим является учет возрастного периода, в котором невозможен самостоятельный контроль и расчет лечебного питания с систематическим контролем уровня фенилаланина в сыворотке крови.

Действие данного способа социальных гарантий заканчивается по достижении пациентом 18 лет.

С этого возрастного периода жизни мы имеем отставание социальных решений от потребностей пациента. При введении диетического лечения фенилкетонурии в 1954 г. H. Vickel предполагал, что строгая приверженность питанию с низким содержанием фенилаланина потребует только на период развития мозга ребенка. Вначале критическим возрастом определялся период до 3 лет, затем до 6 и 11 лет. Однако при дальнейших наблюдениях за пациентами более старшего возраста появились описания связи между когнитивными нарушениями и высоким содержанием фенилаланина в сыворотке крови. Также была подробно изучена разновидность заболевания, получившая название «материнская фенилкетонурия» [4]. Исследования, проведенные в последние годы, по изучению качества жизни взрослых, имеющих фенилкетонурию, показали необходимость соблюдения диеты и контроля уровня фенилаланина на протяжении всей жизни [5, 6].

Итак, можно предложить следующие индикаторы качества оказания медицинской помощи детям с фенилкетонурией:

1. Соответствие возраста проведения неонатального скрининга: 4-й день у доношенных, 7-й день у недоношенных детей;
2. Начало диетотерапии с низким содержанием фенилаланина (не позднее 14–16-го дня жизни);
3. Оптимальный уровень фенилаланина в сыворотке крови (в соответствии с возрастом ребенка).

Следует подчеркнуть, что в настоящее время обсуждается низкая чувствительность показателя общего сывороточного белка как кандидата на роль индикатора качества диетотерапии, так как доказана существующая вероятность измененного результата при повышении фракции глобулинов и гидратации [7]. Качество проводимой диетотерапии выявляется при мониторинговании нутритивного статуса пациентов. Среди пациентов, получавших гипофенилаланиновую диету с использованием несбалансированных продуктов лечебного питания, в 4 раза больше детей с избыточной массой тела и ожирением и в 12 раз больше — с недостаточностью питания по сравнению с больными, находившимися на лечении, включающем современные специализированные продукты на основе смеси аминокислот без фенилаланина. При позднем начале диетотерапии отмечают увеличение числа низкорослых детей в 10 раз, детей с недостаточностью питания в 6,5 раза, с ожирением в 7 раз по сравнению с группой пациентов, лечение которых было начато своевременно [8, 9].

На фоне неадекватной модели диетотерапии описаны дефициты микроэлементов (цинк, селен, железо, медь и магний), карнитина, ω -3-полиненасыщенных жирных кислот, витаминов B₆, B₁₂, B₉ (фолиевая кислота). Многими исследованиями доказана высокая частота остеопении у больных фенилкетонурией по сравнению с общей популяцией [10].

Таблица. Стандарты качества оказания медицинской помощи детям с фенилкетонурией
 Table. Quality standards in pediatric assistance to 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	—	*	—
Ультразвуковое исследование 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.

Важно отметить, что в Российской Федерации расчеты потребности в белке проводятся в соответствии с принятыми возрастными нормами потребления основных ингредиентов питания в РФ (Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации, МР-2.3.1.2432-08, утвержденные главным санитарным врачом РФ в феврале 2008 г.). В ряде исследований показано, что в развитых странах младенцы, находящиеся на искусственном вскармливании, потребляли избыточное количество белка. Исследованием, проведенным во Франции, выявлена взаимосвязь между количественной характеристикой прибавки массы в возрасте от 3 до 6 мес жизни и прогностическим фактором увеличения жировой массы в подростковом периоде [11].

Ретроспективные обсуждения с родителями, имеющими детей с фенилкетонурией, выявляют трудности переходного периода от естественного вскармливания к низкофенилаланиновой диете. Наиболее часто встречается увеличение разовых объемов пищи ребенка, так как имеются субъективные трудности контроля объема молока, полученного непосредственно из груди матери. Другой крайностью родительской приверженности диете были единичные случаи гипотрофии у детей [9].

В работах отечественных психологов изучено со-влающее поведение (или «поведение по преодолению», которое используется для характеристики способов поведения человека в различных трудных ситуациях) матерей, воспитывающих ребенка с диагнозом «фенилкетонурия». Особенности материнского отношения следует рассматривать как компонент, влияющий на развитие личности больного ребенка [12].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Williams R.A., Mamotte D.S., Burnett J.R.* Phenylketonuria: An Inborn Error of Phenylalanine Metabolism. *Clin Biochem Rev* 2008; 29(1): 31–41.
2. *Hanley W.B.* Phenylketonuria (PKU) – What Next? Mini-Review. *J Genet Disor Genet Rep* 2013; 2(2): 2–6. DOI:10.4172/2327-5790.1000108
3. Медицинская лабораторная диагностика: программы и алгоритмы. Под ред. А.И. Карпищенко. М: ГЭОТАР-Медиа 2014, режим доступа: [http://www.studentlibrary.ru/book/ ISBN9785970429587.html](http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970429587.html). [Medical laboratory diagnostics. A. Karpischenko (ed.). Moscow: GEHOTAR-Media 2014. <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970429587.html>. (in Russ)]
4. *Diane B.P.* Appendix 5. The History of newborn phenylketonuria screening in the US. <https://biotech.law.lsu.edu/research/fed/tfgt/appendix5.htm>.
5. *van Wegberg A.M.J., MacDonald A., Ahring K., Bélanger-Quintana A., Blau N., Bosch A.M., Burlina A. et al.* The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12(1): 162. DOI: 10.1186/s13023-017-0685-2
6. *Бушueva Т.В., Винарская И.В., Черников В.В.* Оценка качества жизни детей, больных фенилкетонурией. *Вестник*

Заключение

В связи с жизненной необходимостью контролирующих расчетов рационов питания у пациентов модель медицинского вмешательства при данной патологии является практическим фрагментом медицинской науки, способствующим научному пониманию механизмов долговременного влияния ранней диетотерапии на развитие органной патологии и психических особенностей взрослого человека. Для успешного управления качеством оказания медицинской помощи детям с фенилкетонурией необходимо соблюдение сроков неонатального скрининга и контроль лечебного питания. Начало диетотерапии не позднее первых 14–16 дней жизни, адекватная информированность родителей вкупе с обеспеченностью пациента аминокислотными смесями без фенилаланина и низкобелковыми продуктами, сбалансированными по основным макро- и микронутриентам в соответствии с возрастом, являются вторым условием качественной медицинской помощи. Регулярный расчет рациона с учетом уровня фенилаланина в крови и индивидуальной чувствительности к этой аминокислоте можно назвать определяющим фактором качества физического и психического здоровья в дальнейшей жизни пациента с фенилкетонурией. По показаниям необходимо проведение пробы на чувствительность к сапроптерину. Крайне важным является применение общепринятых тестов контроля функционального состояния органов и систем ребенка, в том числе психологического состояния, междисциплинарной командой специалистов педиатрической сети.

7. *Немребенко О.К.* Постнатальное программирование: белок в питании грудных детей. *Педиатрия* 2015; 1: 113–120. [Nemrebenco O.K. Postnatal programming: protein intake in infant alimention. *Pediatrics* 2015; 1: 113–120. (in Russ)]
8. *Cochrane B.K.* Low protein staple foods, nutritional status and disease management in children and adults with phenylketonuria. Glasgow Theses Service, 2014; 174. <http://theses.gla.ac.uk/5724/>
9. *Бушueva Т.В., Боровик Т.Э., Ладодо К.С.* Оценка физического развития у детей с классической фенилкетонурией. *Вопр питания* 2015; 84(2): 34–43. [Bushueva T.V., Borovik T.E., Ladodo K.S. Anthropometric development evaluation of children with classic phenylketonuria. *Vopr pitaniya* 2015; 84(2): 34–43. (in Russ)]
10. *Coakley K.E., Felner E.I., Tangpricha V., Wilson P.W.F., Singh R.H.* Impact of dietary intake on bone turnover in patients with phenylalanine hydroxylase deficiency. *JIMD Rep* 2017; 36: 67–77. DOI: 10.1007/8904_2016_39

11. van Spronsen F.J., 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: 1–14. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30320-5
12. Буренинина С.М. Совладающее поведение матерей, воспитывающих детей с диагнозом «фенилкетонурия». *Научные труды Московского гуманитарного университета* 2017; 1:46–52. [Bureninina S.M. Coping behavior of mothers raising children with phenylketonuria. *Nauchnye trudy Moskovskogo gumanitarnogo universiteta* 2017; 1: 46–52. (in Russ)]

Поступила 18.07.18

Received on 2018.07.18

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.