

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ВСЕУКРАЇНСЬКА ПСИХОДІАГНОСТИЧНА АСОЦІАЦІЯ

**ФЕНІЛКЕТОНУРІЯ**

**АДАПТОВАНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

2014

### Робоча група з адаптації клінічної настанови

Горовенко Наталія Григорівна	Завідувач кафедри медичної і лабораторної генетики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Генетика медична» (заступник голови робочої групи з клінічних питань)
Гречаніна Олена Яківна	Директор Українського інституту клінічної генетики Харківського національного медичного університету, член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Генетика медична Генетика лабораторна» (наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к)
Багдасарова Інгрета Вартановна	Завідувач відділення дитячої нефрології Державної установи «Інститут нефрології НАМН України», Президент Асоціації нефрологів України, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча нефрологія» (наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к)
Бережний В'ячеслав Володимирович	Завідувач кафедри педіатрії № 2 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, д.мед.н., професор
Бугайова Олена Валеріївна	Доцент кафедри медичної генетики Харківського національного медичного університету, завідувач відділення клінічної генетики (Обласного центру Спадкової патології сполучної тканини), к.м.н.
Бурлачук Олег Леонідович	Секретар Громадської організації «Всеукраїнська Психодіагностична Асоціація»
Волосовець Олександр Петрович	Завідувач кафедри педіатрії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча кардіоревматологія»
Донська Світлана Борисівна	Завідувач центру дитячої онкогематології і трансплантації кісткового мозку Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України,

	к.м.н., доцент, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча гематологія»
Камінський В'ячеслав Володимирович	Завідувач кафедри акушерства і гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Акушерство і гінекологія»
Колесник Микола Олексійович	Директор інституту нефрології НАМН України, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Нефрологія» (за згодою)
Мартинюк Володимир Юрійович	Директор Українського медичного центру реабілітації дітей з органічними ураженнями нервової системи МОЗ України, к.м.н., доцент, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча неврологія»
Марценковський Ігор Анатолійович	Керівник відділу психічних розладів дітей та підлітків Українського науково-дослідного інституту соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України, к.м.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча психіатрія»
Матюха Лариса Федорівна	Завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, професор, д.мед.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина»
Мостовенко Раїса Василівна	Завідувач дитячого інфекційного відділення Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України, к.м.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Педіатрія» (наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к)
Нетяженко Василь Захарович	Завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Терапія»

Ольхович Наталія Вікторівна	Завідувач лабораторії медичної генетики медико - генетичного центру Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України, к.б.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Генетика лабораторна»
Орел Ольга Олегівна	Аспірант кафедри клінічної психології та психодіагностики Київського національного університету імені Тараса Шевченка, член Київського відділення Громадської організації «Всеукраїнська Психодіагностична Асоціація»
Пічкур Наталія Олександрівна	Завідувач Центру метаболічних захворювань Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України, к.м.н., головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради зі спеціальності «Генетика медична»
Росоха Зоя Іванівна	Директор референс-центру з молекулярної діагностики МОЗ України, к.м.н.
Ткаченко Олена Василівна	Завідувач кафедри неврології №2 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор
Харченко Наталія В'ячеславівна	Завідувач кафедри гастроентерології і дієтології, декан терапевтичного факультету Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Гастроентерологія»
Шадрін Олег Геннадійович	Завідувач відділу проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», д.мед.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча гастроентерологія»

## Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Ліщишина  
Олена Михайлівна Директор департаменту стандартизації медичних послуг  
Державного підприємства «Державний експертний центр  
МОЗ України»

Горох Євгеній  
Леонідович Начальник відділу якості медичної допомоги та  
інформаційних технологій Державного підприємства  
«Державний експертний центр МОЗ України»

Мельник Євгенія  
Олександрівна Начальник відділу доказової медицини Державного  
підприємства «Державний експертний центр МОЗ  
України»

Шилкіна Олена  
Олександрівна Начальник відділу методичного забезпечення новітніх  
технологій у сфері охорони здоров'я Державного  
підприємства «Державний експертний центр МОЗ  
України»

Мігель Олександр  
Володимирович Завідувач сектору економічної оцінки медичних  
технологій Державного підприємства «Державний  
експертний центр МОЗ України»

**Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом  
Guidelines International Network  
(Міжнародна мережа настанов)**



**ADAPTE (Франція)  
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)**



## Рецензенти

**Дата наступного перегляду: грудень 2017 рік**

## **ЗМІСТ**

Список скорочень

Передмова мультидисциплінарної робочої групи з адаптації клінічної настанови. Синтез даних

Список літератури

Список літератури, використаної в процесі адаптації клінічної настанови

Додаток 1.

Додаток 2.

**Список скорочень**

АКМГГ	– американський коледж медичної генетики та геноміки
ВНАК	– великі нейтральні амінокислоти
ВВС	– вроджені вади серця
ВН <sub>4</sub>	– тетрагідробіоптерін
ГФА	– гіперфенілаланінемія
ДІ	– довірчий інтервал
КН	– клінічна настанова
МС	– медичні стандарти
МФКУ	– материнська фенілкетонурія
НІЗ	– Національний інститут здоров'я
РКД	– рейтинг клінічних доказів
СН	– скринінг новонароджених
ТМС	– тандемна мас-спектрометрія
ТПН	– тисяч пар нуклеотидів
УКПМД	– уніфікований клінічний протокол медичної допомоги
ФА	– фенілаланін
ФАГ	– фенілаланангідроксилаза
ФКУ	– фенілкетонурія
ФД	– флюориметричні дослідження.
USPSTF	– Робоча група з профілактичної служби
SIGN	– Шотландська Міжвузова Мережа Керівництв



## **ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ. СИНТЕЗ ДАНИХ**

Дана клінічна настанова є адаптованим для системи охорони здоров'я України синтезом клінічних настанов:

**Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline/ACMG PRACTICE guideline. American College of Medical Genetics and Genomics 02.01.2014.**

**Phenylketonuria: Screening and Management U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. US 2010.**

**Screening for phenylketonuria (PKU): U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement.AHRQ (US) - Agency for Healthcare Research and Quality 01.03.2008.**

В Україні прийнято Закон України №1213-18 від 15.04.2014 «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань» (вводиться в дію з 01.01.2015 року), яким має регулюватися державне забезпечення заходів з профілактики рідкісних (орфанних) захворювань, до яких відносяться і мукополісахаридози, та організацію надання громадянам, які страждають на такі захворювання, відповідної медичної допомоги. Водночас слід зауважити, що клінічні протоколи, які регламентують надання медичної допомоги пацієнтам з фенілкетонурією на основі сучасної міжнародної інформації щодо лікування цього важкого захворювання в Україні відсутні.

Дану адаптовану клінічну настанову пропонується розглядати як інформаційне джерело щодо вибору методу діагностичної та лікувальної тактики при фенілкетонурії. Вона не призначена для застосування в якості стандарту лікування. Стандарти лікування визначаються на основі всіх клінічних даних, доступних для кожного окремого випадку відповідно вдосконалення наукових знань і технологій, а також розробки моделей лікування. Виконання рекомендацій настанови не є гарантом успішного результату захворювання в кожному разі, їх також не варто інтерпретувати як такі, що включають усі відповідні методи лікування або виключають інші можливі методи лікування для досягнення результатів. Остаточне рішення щодо вибору певних клінічних процедур та плану лікування повинне бути ухвалене відповідними працівниками охорони здоров'я з урахуванням клінічних даних, отриманих у конкретного пацієнта, результатів діагностики і прийнятних методів лікування.

Розробка Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги для пацієнтів з фенілкетонурією є надзвичайно важливим завданням, яке виконується в рамках мультидисциплінарної програми надання медичної допомоги та здійснено на основі доказів ефективності втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання, що викладені в даній адаптованій клінічній настанові.

**Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline/ ACMG PRACTICE guideline. American College of Medical Genetics and Genomics 02.01.2014.**

Дефіцит фенілаланін гідроксилази, який відомий у літературі під назвою фенілкетонурія, призводить до накопичення фенілаланіну в крові пацієнтів з цим захворюванням. Це була перша вроджена помилка метаболізму, яку ідентифікували шляхом популяційного скринінгу. Раннє виявлення та лікування цієї патології надає змогу запобігти найбільш драматичним клінічним наслідкам цього порушення. Однак у пацієнтів, які отримали лікування від самого народження, було виявлено проблеми, пов'язані з неврологічним розвитком, а також психологічні проблеми. На доповнення до цього, було доведено токсичний ефект підвищеного рівня фенілаланіну в крові матері на розвиток плоду, що підтвердило вимоги спеціалістів відносно необхідності пожиттєвого лікування. Національний інститут здоров'я (НІЗ) став спонсором двох великих конференцій (їх розділяє період часу понад 10 років), на яких було проведено огляд наявних даних щодо дефіциту фенілаланін гідроксилази, але, тим не менше, відсутні загальноприйняті рекомендації з лікування цього стану. Мета цього керівництва — виконати огляд наявних у медичній літературі доказів, які стосуються лікування дефіциту фенілаланін гідроксилази і розробити рекомендації з діагностики та лікування цього захворювання. Щоб відповісти на ключові питання, які стосуються діагностики та лікування дефіциту фенілаланін гідроксилази, робоча група, створена Американським коледжем генетики та геноміки, використала огляд доказів із оригінальної консенсусної конференції Національного інституту здоров'я і недавно оновлений огляд, виконаний Агенцією з досліджень в охороні здоров'я та оцінки їх якості. Члени групи контактували між собою за телефоном, а також зустрічались протягом року, щоб виконати огляд всіх даних, розробити рекомендації й ідентифікувати ключові проблеми в наших знаннях, які стосуються цього спадкового розладу. Найважливіше те, що лікування дефіциту фенілаланін гідроксилази повинно бути пожиттєвим і метою цього лікування є підтримання рівня фенілаланіну в крові в діапазоні 120–360 мкмоль/л. Домінуючим методом лікування є певні обмеження в дієті, та використання спеціально створених продуктів із низьким вмістом протеїну та фенілаланіну і, ймовірно, що такий підхід залишиться основним компонентом терапії в недалекому майбутньому. Фармакотерапія дефіциту фенілаланін гідроксилази знаходиться на ранніх стадіях свого розвитку і на ринку в наявності лише один схвалений препарат (сапроптерин, похідне природного кофактору фенілаланін гідроксилази), інші препарати знаходяться на стадії розробки. Врешті-решт, лікування дефіциту фенілаланін гідроксилази потребує індивідуального підходу із застосуванням різноманітних медикаментозних препаратів, а також з використанням спеціально створених продуктів. Головною метою терапії повинно бути зниження рівня фенілаланіну в крові і

будь-яке втручання, включаючи застосування медикаментів або комбінованих методів лікування, яке дає змогу досягти цієї мети з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта та без інших негативних наслідків, повинно розглядатись як відповідний метод лікування. Залишаються суттєві пробіли в доказовій базі, які стосуються нашого розуміння оптимальних методів лікування дефіциту фенілаланін гідроксилази, побічних ефектів такого лікування і віддалених наслідків навіть добре контрольованого захворювання у дітей та дорослих.

Попередня онлайн публікація в журналі “GENETICS in MEDICINE” (2 січня 2014 року).

**Ключові слова:** материнська фенілкетонурія, дефіцит (недостатність) фенілаланін гідроксилази, фенілкетонурія, сапроптерин, терапія

Дефіцит фенілаланін гідроксилази (ФАГ), який традиційно називали фенілкетонурією (ФКУ) внаслідок накопичення в сечі уражених індивідів характерних фенілкетонів, займає важливе місце в історії медицини як перша вроджена помилка метаболізму, яку вдалось ідентифікувати шляхом популяційного скринінгу, і це стало початком нової ери в діагностиці та лікуванні генетичних розладів. ФКУ вперше була описана в 1934 році норвежським лікарем Asbjorn Folling. Однак лише в середині 1950-х років першого пацієнта з дефіцитом ФАГ почали лікувати, застосовуючи дієту з низьким вмістом фенілаланіну. І хоча в цього першого пацієнта вже були наявності незворотні порушення розвитку, тим не менше в нього спостерігали клінічне поліпшення і зниження рівня фенілаланіну в крові. Приблизно в цей самий час було ідентифіковано біохімічний дефект, а саме зниження активності печінкової ФАГ, що лежить в основі патогенезу захворювання. Дефіцит ФАГ найточніше описує спектр клінічних фенотипів з діапазоном від ФКУ до гіперфенілаланінемії і саме тому цей термін ми будемо використовувати в цих рекомендаціях. Тетрагідробіоптерин (ВН<sub>4</sub>) є необхідним кофактором для активності ФАГ, і рідкісні генетичні дефекти на шляху синтезу ВН<sub>4</sub> або його переробки можуть призводити до вторинного дефіциту ФАГ і підвищенню рівня фенілаланіну в крові. У цих рекомендаціях ми не будемо розглядати лікування цих дефектів, клінічна картина яких відрізняється від дефіциту ФАГ і також суттєво відрізняється лікування.

Дефіцит ФАГ може проявлятися спектром тяжкості клінічних проявів і, щоб допомогти клініцистам у виборі плану лікування, було запропоновано кілька різних класифікаційних схем. Найтяжчими у клінічному плані є пацієнти, в

яких спостерігається повний дефіцит цього ферменту і у яких рівні фенілаланіну в крові без лікування в типових випадках  $>1200$  мкмоль/л (середній нормальний рівень 60 мкмоль/л); цей фенотип у літературі отримав термін “класична ФКУ”. Треба відзначити, що немовлята, яким було встановлено діагноз і яким відразу призначили відповідне лікування, можуть мати піковий рівень фенілаланіну в крові  $<1200$  мкмоль/л і, тим не менше, у них може бути присутнім повний дефіцит ФАГ. У підсумковій заяві Національного інституту здоров'я (2000 рік) усі пацієнти, в яких рівні фенілаланіну в крові без лікування перевищували нормальні рівні, але були нижчими від 1200 мкмоль/л, було віднесені в категорію пацієнтів з гіперфенілаланінемією.<sup>1</sup> У цих рекомендаціях ми пропонуємо застосовувати уніфіковану номенклатуру і, таким чином, виділяємо спектр дефіцитів ФАГ, не акцентуючи уваги на специфічному рівні фенілаланіну в крові, однак ми визнаємо, що найважчі форми у багатьох випадках будуть класифікуватись як “класична ФКУ”.

**Коментар робочої групи:**

*На сьогоднішній день класифікація ФКУ та гіперфенілаланінемії залишається до кінця не з'ясованим питанням. В основу широко вживаної, існуючої класифікації покладено найвищі рівні ФА, які визначаються у хворих на етапі до застосування лікування.*

*Такий класифікаційний підхід є загально прийнятним, тому що з одного боку логічно, що рівень ФА залежить від ступеню дефектності ферменту ФАГ, але з іншого боку залишається не відомим той рівень ФА який би був би досягнутим, якщо терапія взагалі б не проводилась. (N.Blau: Phenylketonuria and BH4 Deficiencies/N.Blau, B.K.Burton, B.Thony, F.J.van Spronsen, S.Waisbren.- 2 nd edition.p. 52;p13.)*

Форми Гіперфенілаланінемії	Рівень ФА В ммоль/л	Рівень ФА В мг/дл
«Класична» ФКУ	$>1200$ ммоль/л	$> 20$
Помірна гіперфенілаланінемія	600 -1200 ммоль/л	10-20
М'яка (поп ФКУ) гіперфенілаланінемія	120-600 ммоль/л	2-10

*Важливим фактором впливу на рівень ФА є толерантність до ФА, яка змінюється з віком пацієнта завдяки чому такий класифікаційний підхід є дещо нечітким. За визначенням толерантність до ФА є кількість ФА,*

*вживання якої дозволяє підтримувати концентрацію в крові пацієнта на рекомендованих терапевтичних рівнях. Толерантність до ФА періодично потребує перевірки, що пов'язано з періодами швидкого росту дитини або під час зміни терапевтичних підходів. (MacDonald A., Rocha JC., Feillet F., Nutrition in Phenylketonuria, Mol Genet Metab 2011;104,Suppl;S10-8; van Rijn M, Hoeksma M., Sauer PJ, Modderman P, Reijngoud DJ, van Spronsen FJ Adult patients with well controlled phenylketonuria tolerate incidental additional intake of phenylalanine. Ann Nutr Metab 2011;58:94-100)*

Скринінг новонароджених (СНН) відносно наявності дефіциту ФАГ стали широко застосовувати у Північній Америці і Об'єднаному Королівстві у другій половині 1960-х років, а в інших розвинутих країнах на початку 1970-х років. Від моменту початку СНН майже всі випадки дефіциту ФАГ діагностуються після позитивного скринінгового тесту, що дало змогу суспільству зекономити суттєві ресурси, а також принесло безсумнівну користь хворим на ФКУ.<sup>2,3</sup> Дієтотерапія, яка полягає в дієтичному обмеженні фенілаланіну і додатковому застосуванні амінокислотних сумішей, які не містять фенілаланіну (медичні продукти, “формули”), ефективно запобігає важкій розумовій відсталості, яка асоціюється з нелікованим класичним дефіцитом ФАГ. Через деякий час навіть при оптимальному лікуванні можуть маніфестувати малопомітні інтелектуальні та нейропсихіатричні проблеми. На доповнення до цього, у пацієнтів, які отримували лікування з перших тижнів життя шляхом досягнення задовільного метаболічного контролю, але які втратили цей контроль у більш пізньому дитячому віці або на момент досягнення дорослого віку, можуть спостерігатись зворотні та незворотні нейропсихіатричні наслідки. Навіть дорослі пацієнти з важкою розумовою відсталістю, в яких дефіцит ФАГ було діагностовано пізно, демонструють поліпшення у своїй поведінці при зниженні рівня фенілаланіну в крові.<sup>4</sup> Вагітність представляє особливу проблему у жінок з дефіцитом ФАГ; високі рівні фенілаланіну є токсичними для мозку плоду, який розвивається і, поряд з іншими тератогенними ефектами, призводять до чітко вираженого синдрому материнської ФКУ.

Дефіцит ФАГ є аутосомно-рецесивним захворюванням. Ген локалізується на хромосомі 12q23.1. Було описано понад 500 різних мутацій у гені ФАГ<sup>5</sup>; більшість з них являються точковими мутаціями, але також спостерігаються делеції, дуплікації та інсерції. Більшість місенс-мутацій призводять до патологічного згортання білка ФАГ, підвищеного обміну білка і/або

зниження його активності. Хоча кореляції генотип-фенотип не є досконалыми, не викликає сумніву, що генотип є найліпшим клінічно доступним фактором тяжкості дефіциту ФАГ; у дітей одних батьків спостерігається тенденція до наявності подібних ступенів дефіциту цього ферменту і подібної толерантності до фенілаланіну в дієті. У складних гетерозигот менш важка мутація має тенденцію визначати клінічну важкість захворювання.<sup>6</sup> Дефіцит ФАГ є досить поширеним у людей європеїдної раси, в яких загальна частота цього захворювання складає 1 на 10 000 дітей, які народились живими;<sup>7</sup> захворювання особливо поширене в Ірландії та Туреччині, де частота складає відповідно 1 на 4500 і 1 на 2600.

### **Методи і процес**

Огляд доказів для цих рекомендацій базується на двох незалежних оглядах, які ми згадували раніше. Перший — це консенсусна конференція НІЗ, яка проходила в 2000 році.<sup>1</sup> Другий огляд був виконаний Агенцією з досліджень в галузі охорони здоров'я та оцінки їх якості з метою підготовки для проведення недавньої конференції НІЗ 2012 року.<sup>8</sup> З метою доповнення цих оглядів ми виконали пошук статей у базі даних Medline між датою виконання останнього огляду і датою зустрічі робочої групи з підготовки цих рекомендацій. Ми виявили 80 додаткових посилань і їх аналіз був проведений робочою групою. Робота членів групи була організована за принципом телеконференцій (щотижнево) і таким чином було підготовлено чорновий варіант рекомендацій, обговорювались рівні доказів і конкретні рекомендації. З метою оформлення кінцевих рекомендацій члени робочої групи зустрілись і обговорили дані з двох попередніх оглядів, а також дані, які було знайдено в базі Medline. Щоб сформулювати остаточні рекомендації, кожний компонент обговорювався індивідуально і формулювалась консенсусна рекомендація, базуючись на погодженні з цією рекомендацією 75% робочої групи.

Рівень доказів для кожної рекомендації встановлювався у відповідності зі Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN; <http://www.sign.ac.uk/>), яка являлась основаним на доказах протоколом для оцінки медичної літератури по клінічній терапії та дослідженнях і оцінки лікувальних рекомендацій на основі цієї літератури. За винятком використання сапроптерину (для якого рівень доказів 1 і рекомендації можна присвоїти ступінь А), усі доступні докази мають переважно 3 або 4 рівень і всі рекомендації мають ступінь С або D. Оскільки така система градації має дуже обмежену користь для цілей

цих рекомендацій, ми не будемо більше згадувати в цьому документі ступені рекомендацій.

## **МАСОВИЙ НЕОНАТАЛЬНИЙ СКРИНІНГ ТА ДІАГНОСТИЧНІ ТЕСТИ**

### **Масовий неонатальний скринінг**

З розробкою тесту інгібування бактеріального росту, за допомогою якого визначали фенілаланін у крові на основі зразків крові, які збирались на спеціальному фільтрувальному папері, стало можливим організувати програми з визначення дефіциту ФАГ у новонароджених. У теперішній час скринінг проводять із використанням методу тандемної мас-спектрометрії.<sup>11</sup> Підвищені концентрації фенілаланіну в плямах крові можливо кількісно визначити уже через 24 години після народження, а концентрації тирозину можна використати, щоб розрахувати співвідношення фенілаланін:тирозин. Між дефіцитом ФАГ і генералізованою аміноацидемією можна провести диференціацію шляхом кількісного визначення додаткових амінокислот у скринінговій панелі. Як компонент скринінгу новонароджених відносно множинних вроджених помилок метаболізму тандемна мас-спектрометрія, яку використовують для виявлення дефіциту ФАГ, асоціюється з задовільним співвідношенням вартість-ефективність.<sup>12</sup>

Хоча скринінг новонароджених із застосуванням тандемної мас-спектрометрії є набагато більш точнішим в плані визначення концентрації фенілаланіну у крові, порівняно із попередніми методами скринінгу, виявлення підвищеного рівня фенілаланіну є неспецифічним і не вказує остаточно на наявність дефіциту ФАГ. Більшість лабораторій, які приймають участь у МНС, визначають свої власні граничні рівні, вище від яких тест розглядається як позитивний і пацієнт у такому випадку потребує подальшої оцінки. Міжнародна база даних, в яку надходять результати із 133 лабораторій, повідомляє про середній граничний рівень для фенілаланіну 130 мкмоль/л (діапазон значень 65–234 мкмоль/л) і патологічним вважається співвідношення фенілаланін:тирозин  $>3$ .<sup>13</sup> Виявлення підвищених рівнів ФА потребує подальшої оцінки і така оцінка повинна включати лабораторні тести, які дають змогу ідентифікувати дефекти синтезу або регенерації ВН<sub>4</sub>.

### ***Коментар робочої групи:***

*Масовий неонатальний скринінг (МНС) на дефіцит ФАГ проводиться в Україні з 1986 року, але дійсно масовим, з охопленням 98-99% всіх*

новонароджених в країні, він став з 2006 року. МНС проводиться методом флуоресцентного визначення рівня фенілаланіну в сухих плямах крові. Кров забирається у новонароджених в родопомічних медичних закладах не раніше 48 годин життя дитини. У новонароджених, яким не було здійснено забору крові у родопомічному закладі з будь-яких причин (недоношеність, ургентна хірургічна патологія неонатального періоду і т.і.) кров забирається у відділеннях виходжування недоношених та хірургії новонароджених. Кров з вищезазначених відділень так як із родопомічних відділень скеровується за направленням дільничного педіатра (якщо дитина знаходиться вдома) або лікаря стаціонару (якщо дитина знаходиться на стаціонарному лікуванні). У виписці з пологового будинку або зі стаціонару де здійснювався забір крові для проведення МНС обов'язково робиться відмітка про здійснення маніпуляції.

Граничний рівень фенілаланіну, або «cut off» вище якого тест вважається позитивним, в Україні становить 2 мг% (120мкмоль/л). Новонародженим, яким було виявлено підвищений рівень фенілаланіну в крові під час МНС, проводиться повторний забір крові для визначення рівня ФА. Повідомлення з регіонального медико-генетичного центру про позитивний результат скринінгу на ФКУ надходить до медичної установи первинної ланки надання медичної допомоги, яка забезпечує своєчасне скерування дитини для повторного обстеження на ФКУ. Цей період не повинен перевищувати 10 днів з моменту народження дитини.

### **Діагностичні тести**

Аналіз амінокислот у плазмі є стандартним методом для підтвердження підвищеного рівня фенілаланіну в новонароджених, в яких було отримано позитивний результат при МНС. Зразки крові на аналіз у типових випадках беруть до того, як було ініційовано обмеження фенілаланіну в дієті. При аналізі проводять кількісне визначення фенілаланіну, співвідношення фенілаланін/тирозин і визначають повний профіль амінокислот. Результати стосовно МНС отримують через кілька днів, після цього у новонароджених із підозрою на дефіцит ФАГ проводять повторне визначення концентрації фенілаланіну у плазмі.<sup>14</sup>

### **Коментар робочої групи:**

Новонародженим, у яких було виявлено та підтверджено гіперфенілаланінемію (підвищений рівень фенілаланіну в крові) рекомендують



*проводити кількісне дослідження рівня амінокислот для визначенні рівня тирозину і підрахунку співвідношення ФА до тирозину. Кількісне визначення амінокислот може бути проведено методами високоефективної рідинної хроматографії (ВЕЖХ) або тандем мас спектрометрії (ТМС).*

*На момент складання даного протоколу в Україні кількісне дослідження амінокислот методами ВЕЖХ та ТМС практично не проводяться, що пов'язано з відсутністю відповідного лабораторного обладнання.*

*Метод тандемної мас-спектрометрії(ТМС) впроваджено в Україні у 2010 році в НДСЛ «Охматдит» і використовується для селективного скринінгу спадкових метаболічних захворювань. Крім того, існує кілька регіональних медико-генетичних центрів, в яких є можливість проводити кількісне визначення рівня амінокислот в біологічних рідинах Харківський спеціалізований медико-генетичний центр, Рівненський обласний медико-генетичний центр та Міжобласному центрі медичної генетики і пренатальної діагностики м.Кривий Ріг.*

### **Діагностика дефіциту кофактора.**

Оцінка синтезу і регенерації ВН<sub>4</sub> повинна проводитися в усіх новонароджених, в яких при МНС виявлені підвищені рівні фенілаланіну у крові.<sup>15</sup> Птерини повинні вимірюватися у сечі або крові.<sup>16</sup> Оскільки при цьому не будуть виявлятися всі порушення метаболізму тетрагідробіоптерину, потрібно визначити дигідроптерин редуктазу в еритроцитах після отримання зразка цільної крові на фільтрувальному папері. Кількісний аналіз неоптерину і біоптерину в сечі може підтвердити результати, отримані на зразках крові на фільтрувальному папері.<sup>15</sup> У наявності є референтні показники для різних вікових груп.<sup>17</sup> Патологічні рівні птерину і патологічні співвідношення потребують подальшої лабораторної діагностики активності ферментів стосовно можливих дефіцитів: ГТР-циклогідролази, 1,6-пірувоїл-тетрагідробіоптерин синтетази, дигідроптеридин редуктази або птерин карбіноламін-4альфа-дегідратази. На доповнення до цього, можливі також інші дефекти на шляху генерації/регенерації птерину, які не маніфестуються підвищеним рівнем фенілаланіну і їх неможливо виявити в теперішній час при МНС.

### **Коментар робочої групи:**

*На момент складання даної адаптованої клінічної настанови цей обов'язковий важливий етап проведення диференційної діагностики*

*гіперфенілаланінемій в Україні для пацієнтів з ГФА практично не проводиться. Єдина медична установа в Україні де здійснюється визначення птеринового профілю в сечі та в сухих плямах крові та впроваджена методика навантажувального біоптеринового тесту - це Центр Метаболічних захворювань НДСЛ «Охматдит», де ці методики опрацьовані з 2013 року.*

### **Активність ФАГ**

Активність ферменту при дефіциті ФАГ можна визначити лише у тканині печінки чи нирки, тому такий тест не виконується з метою скринінгу чи діагностики дефіциту ФАГ.

### **Генотипування**

Ген ФАГ у людини локалізується у хромосомі 12q23.1, він містить 100 kb і складається з 13 екзонів. Лише приблизно 25% генотипів ФАГ у людини являються гомоалельними, унаслідок чого складно виконувати кореляції генотип/фенотип. Було описано понад 600 мутацій. Дефіцит ФАГ є мультифакторіальним розладом, при якому необхідна як експозиція до фенілаланіну в дієті, так і генетичний дефект активності ФАГ. Індивіди з подібними мутантними генотипами ФАГ можуть мати непорівнянні фенотипи. Тим не менше, специфічний генотип ФАГ в індивіда все ж таки є основною детермінантою метаболічного фенотипу.<sup>18,19</sup> Аналіз мутації повинен виконуватись для всіх немовлят з підвищеним рівнем фенілаланіну в крові для отримання інформації, яка може вплинути на ступінь обмеження фенілаланіну в дієті та дозволити оцінити імовірність відповіді на лікувальне застосування кофактору (ВН<sub>4</sub>; сапроптерин), при цьому всі результати повинні відсилатися в базу даних ФАГ.<sup>20-23</sup>

### **Коментар робочої групи:**

*На момент розробки даної адаптованої клінічної настанови в Україні найбільший спектр мутацій в гені ФАГ у пацієнтів з фенілкетонурією визначається в Референс-центрі з молекулярної діагностики МОЗ України. Генотипування проводиться по дев'яти мутаціям: I65T, R261Q, G272X, R252W, R261X, R408W, IVS12nt1, Y414C, Ivs10nt546. Крім того, проводиться визначення 3 – 4-х найбільш поширених мутацій в гені ФАГ в Інституті спадкової патології АМН України м. Львів та в Міжобласному центрі медичної генетики і пренатальної діагностики м.Кривий Ріг.*

**Ключові моменти**

- МНС відносно дефіциту ФАГ у теперішній час проводиться у США переважно за допомогою тандемної мас-спектрометрії.

**Рекомендації**

- Кількісне визначення амінокислот у крові повинно виконуватись як складова частина діагностичного тестування після отримання позитивного результату при МНС ;
- Додаткове тестування необхідне для визначення причини підвищеного рівня фенілаланіну в крові і повинно включати аналіз метаболізму птерину;
- Генотипування ФАГ показане для поліпшеного планування терапії.

**Коментар робочої групи:**

*Підсумовуючи діагностичний протокол дефіциту гена ФАГ (або фенілкетонурії) слід зазначити, що в краї існує можливість оптимізувати цей процес завдяки впровадженню сучасних діагностичних методів: визначення птеринового профілю, проведення навантажувального біоптеринового тесту та молекулярно-генетичним дослідженням.*

**Ініціація терапії**

Починати лікування ФКУ потрібно якомога раніше, найкраще в межах першого тижня життя, при цьому ставлять мету, щоб рівень фенілаланіну в крові знаходився в лікувальному діапазоні в межах перших 2 тижнів життя. Після встановлення діагнозу рівень фенілаланіну в крові необхідно знизити і він повинен досягти бажаного лікувального діапазону настільки швидко, наскільки це можливо. Залежно від початкових рівнів фенілаланіну в крові фенілаланін може бути виключеним із дієти, доки його рівні не досягнуть лікувального діапазону після ініціації і титрування дієти з обмеженням фенілаланіну.<sup>1</sup> Годування грудьми часто можливе в комбінації з застосуванням медичної формули. Ранній початок лікування потребує швидкого проведення МНС, спостереження в динаміці і діагностичних тестів; відкритого спілкування між сім'єю і лікарем первинної ланки; а також доступу до відповідної спеціалізованої допомоги.

Немовлята, в яких рівень фенілаланіну в крові перевищує 600 мкмоль/л, вимагають призначення лікування.<sup>24</sup> В багатьох медичних центрах Північної Америки в теперішній час лікування ініціюють при рівні фенілаланіну в

крові 360 мкмоль/л і вище; однак докази, які стосуються клінічних наслідків у нелікованих пацієнтів з рівнями фенілаланіну в крові між 360 і 600 мкмоль/л, суперечливі, в деяких дослідженнях засвідчені нормальні клінічні наслідки, а в інших — незначні нейрокогнітивні дефіцити.<sup>25-28</sup> Необхідно провести додаткові дослідження, щоб приймати інформовані рішення відносно призначення лікування пацієнтам з рівнями фенілаланіну в крові, які перебувають в цій категорії. Беручи до уваги потенційний ризик виникнення нейрокогнітивних наслідків, рекомендують призначати лікування немовлятам, в яких стабільно підтримуються рівні фенілаланіну в крові >360 мкмоль/л; це роблять після відповідного обговорення всіх питань з батьками. Хоча поріг виникнення небажаних ефектів підвищених рівнів фенілаланіну в крові не був науково підтверджений, не рекомендують призначати лікування немовлятам, в яких рівні фенілаланіну в крові перебувають між 120 і 360 мкмоль/л, проте за такими пацієнтами треба спостерігати протягом перших 2 років життя (як мінімум), щоб переконатися, що рівні фенілаланіну не підвищуються при більш високому споживанні протеїнів. Якщо лікування не вимагалось до досягнення віку 2 років, після цього достатньо проводити моніторинг щорічно або кожних 2 роки для подальшої оцінки.

**Коментар робочої групи:**

*Ініціювати лікування необхідно якомога раніше зважаючи на те яку незворотну токсичну діє створює надлишок фенілаланіну в крові. В Україні найчастіше призначається дієта, коли рівень ФА перевищує 600 мкмоль/л, але слід зауважити, що в більшості Європейських центрів призначення лікування відбувається коли рівень ФА зростає з 400 до 600 мкмоль/л (N.Blau:Phenylketonuria and BH4 Deficiencies/N.Blau,B.K.Burton,B.Thony,F.J.van Spronsen,S.Waisbren.- 2 nd edition,2013.p. 52;p80.) Важливим в виборі об'ємів призначеного лікування є значення ФА в крові таб. 2( Phyliss B Acosta,Nutrition Management of patients with Inherited Metabolic Disorders,2010,p 119-175)*

**ТАБ.2 Початок дієтотерапії після встановлення діагнозу ФКУ**

Рівень ФА в плазмі	Дієтотерапія	
	Спеціалізований харчова суміш без ФА	Натуральні продукти
15 мг/дл	80-100%	0-20%
10-15 мг/дл	60-70%	30-40%
<10 мг/дл	Продовжувати грудне вигодовування/ або	

	<i>звичайну суміш</i>
<i>Частота контролю ФА</i>	<i>Щоденно 2-3 рази на тиждень</i>
<i>Адаптація до дієтотерапії</i>	<i>Досягти рекомендовані рівні ФА</i>
<i>Споживання ФА</i>	<i>Регуляція ФА з дієтичними продуктами</i>
<i>Грудне вигодовування</i>	<i>Кількість грудного вигодовування/кількість спеціалізованої суміші без ФА</i>
<i>Штучне вигодовування</i>	<i>Кількість звичайної адаптованої суміші</i>

## ДІЄТОТЕРАПІЯ

### Потреба в поживних речовинах при дефіциті ФАГ(у пацієнтів з фенілкетонурією)

Дієтотерапія з обмеженням споживання фенілаланіну залишається основою терапії дефіциту ФАГ, і метою є зниження споживання природних білків і заміна їх джерелом протеїну (суміш амінокислот), в якому відсутній фенілаланін. Контроль такого лікування повинен забезпечувати досвідчений лікар, який розуміє суть порушень метаболізму, і команда дієтологів. Немовлята, в яких вперше діагностовано дефіцит ФАГ, повинні спостерігатися у клініці і в них часто контролюють рівні фенілаланіну в крові, доки вони не будуть стабілізовані. Оскільки продукти, які споживають в нормі як джерело протеїну, містять інші необхідні поживні речовини, важливо, щоб дієта, модифікована відносно дефіциту ФАГ, забезпечувала їх надходження в організм дитини, необхідний для нормального росту і підтримання здоров'я. Детально дієтотерапія дефіциту ФАГ описана у спеціальних рекомендаціях, які видані Genetic Metabolic Dietitians International and Southeast Regional Newborn Screening and Genetics Collaborative.<sup>29</sup> Референтне споживання окремих компонентів з дієтою в загальній популяції модифіковано для пацієнтів із дефіцитом ФАГ, для яких додані специфічні рекомендації відносно споживання фенілаланіну, тирозину і протеїну (таблиця 1). Широкий діапазон, який представлений для споживання фенілаланіну, відображає вплив багатьох факторів на потреби в ньому, включаючи залишкову активність ферменту при дефіциті ФАГ, вік пацієнта, швидкість його росту, чутливість до лікування сапроптерином і т. п. В усіх випадках рівень фенілаланіну в крові є остаточною детермінантою при модифікації споживання фенілаланіну з дієтою.

**Коментар робочої групи:**

*На момент розробки даної адаптованої клінічної настанови в Україні дієтотерапію для пацієнтів з ФКУ проводять лікарі –генетики, що пов'язано з відсутністю підготовки відповідних фахівців з метаболічної дієтотерапії. Така ситуація обумовлена відсутністю в країні програми розширеного неонатального скринінгу, стандартом якого є діагностика понад 22 спадкових метаболічних захворювань, 80 % яких потребують проведення дієтотерапії із застосуванням спеціалізованих медичних продуктів харчування та більш ретельного контролю за станом виявлених пацієнтів з організацією позитивного моніторингу. У Європі та інших розвинутих країнах медичну допомогу пацієнтам з ФКУ та іншими спадковими метаболічними хворобами надають в метаболічних центрах де працюють педіатри, терапевти, дієтологи, психологи та інші спеціалісти. В Україні МНС для діагностики пацієнтів з ФКУ розпочався в 1986 році результатом ефективного лікування цього захворювання стала значна кількість дорослих пацієнтів, які повністю соціально адаптовані, але згідно існуючому, до недавнього часу, законодавства отримували державну підтримку(забезпечення спеціалізованими продуктами медичного харчування) та високоспеціалізовану допомогу(спостереження в медико-генетичному центрі) тільки до 18 років. Це сформувало значну соціальну проблему позаяк формат надання медичної допомоги цим пацієнтам не відповідає сучасним стандартам і потребує суттєвого удосконалення особливо у питаннях надання медичної допомоги дорослим пацієнтам та удосконаленні діагностичних протоколів.*

### **Медичні продукти, які застосовуються при дефіциті ФАГ**

За винятком лише найлегших форм дефіциту ФАГ для досягнення нижчих рівнів фенілаланіну в крові треба настільки обмежити природну дієту в фенілаланіні (і протеїні), що внаслідок цього буде недостатньо протеїну для підтримання нормального росту і здоров'я дитини. Тому пацієнт повинен додатково споживати спеціальні продукти медичного харчування, які складаються з амінокислот, але без фенілаланіну, щоб забезпечити потреби у протеїні, калоріях та інших поживних речовинах. Модифіковані продукти з низьким вмістом протеїну і медичні поживні напої, які не містять фенілаланіну, життєво необхідні для пацієнтів з дефіцитом ФАГ і повинні розглядатися як ліки. Спеціально модифіковані медичні продукти, які містять суміш амінокислот, але без фенілаланіну, протягом багатьох років були

основою дієтотерапії дефіциту ФАГ і вони створені таким чином, щоб відповідати встановленим потребам в дієтичних компонентах, а також індивідуальним потребам і уподобанням пацієнта (наприклад, смак і консистенція). Глікомакропептид, який є природним побічним продуктом процесу виготовлення сиру, має дуже низький вміст фенілаланіну, тому недавно було розроблено кілька медичних продуктів з використанням глікомакропептиду як джерела протеїнів.<sup>30</sup> Доступність найрізноманітніших медичних продуктів дає пацієнтам та їх опікунам великий вибір, який полегшує комплаєнтність з обмеженням в дієті фенілаланіну; однак вибір медичних продуктів також чинить вплив на стан харчування пацієнта (надмірне), тому необхідний пильний моніторинг.

Модифіковані продукти з низьким вмістом протеїну є ще однією категорією медичних продуктів, які мають важливе значення в дієтотерапії дефіциту ФАГ, оскільки вони є важливим джерелом калорій і забезпечують насичуваність пацієнтів, які отримують низькопротеїнову дієту і продукти без фенілаланіну. Багато з цих продуктів, наприклад, випічка і макарони виготовлені з крохмалю (а не з пшеничного борошна, як це зазвичай виробляють), отриманого з пшениці та інших зернових з метою зниження вмісту протеїну (і фенілаланіну). Модифіковані продукти з низьким вмістом протеїну, які імітують продукти з більш високим вмістом протеїну, допомагають збільшити різноманітність продуктів харчування, а також нормалізувати зовнішній вигляд дієти з низьким вмістом фенілаланіну. Доступ до таких продуктів з низьким вмістом протеїну представляє певну проблему, оскільки вони дорожчі, ніж немодифіковані продукти з більш високим вмістом протеїну і їх вартість не завжди покривають страхові компанії.

***Коментар робочої групи:***

*Україна прийняла Конвенцію ООН з захисту прав дитини, згідно якої всі пацієнти з дефіцитом ФАГ, або ФКУ забезпечуються спеціалізованими продуктами лікувального харчування (суміші амінокислот), що не містять ФА. Фінансування даної програми забезпечує потреби в лікувальному харчуванні дітей з ФКУ віком до 3 років за рахунок державної централізованої закупівлі, пацієнти віком з 3 років до 18 років отримують спеціалізовані продукти лікувального харчування за рахунок місцевих бюджетів. Глікомакропептид також не використовується в дієтотерапії пацієнтів з ФКУ. Інший спектр низько білкових продуктів, які не містять*

*ФА, такі як борошняні вироби, макарони, медичні поживні напої, є надзвичайно важливими особливо для старшої групи пацієнтів в Україні не виробляються.*

### **Цілі і моніторинг терапії**

Дотримання дієти, яке забезпечує підтримання відповідних рівнів фенілаланіну в крові, вимагає частоті корекцій, щодо відповідності фізіологічним потребам розвитку пацієнта в залежності від віку, наявності супутніх захворювань та можливих коморбідних (хворобливих) станів. Важливо проводити моніторинг рівнів фенілаланіну і тирозину в крові, а також переконуватися в тому, що дієта відповідає іншим потребам в поживних речовинах.<sup>31</sup> Особливо важливо, щоб дієтотерапія забезпечувала достатнє споживання необхідних для організму жирних кислот, вітамінів/мінералів, оскільки спеціалізовані медичні продукти лікувального харчування, які використовуються, можуть не містити достатніх кількостей вказаних компонентів, необхідних для забезпечення індивідуальних потреб пацієнта.

#### ***Коментар робочої групи:***

*В Україні на момент складання даного протоколу відсутні чіткі рекомендації щодо, частоти забору крові на визначення ФА у пацієнтів з ФКУ. Проведення обстеження на рівні ФА та ТИР в крові здійснюється двома доступними методами ВСЖХ та ТМС. Проведення такого дослідження на даний момент є складним для значної кількості регіонів України, що пов'язано з відсутністю відповідного обладнання або реагентів. Наявність відповідного обладнання є в НДСЛ «Охматдит», ХСМГЦ, МГЦ м. Кривий Ріг (Дніпропетровська обл.), МГЦ м. Луцьк. Проведення напівкількісних методів для визначення ФА та ТИР методами тонкошарової хроматографії не неприпустимим.*

Рівні фенілаланіну в крові повинні підтримуватися в усіх пацієнтів в діапазоні 120–360 мкмоль/л. На теперішній час немає доказів того, що необхідно намагатись досягти нормалізації рівнів фенілаланіну в крові, але рівні в діапазоні 60–120 мкмоль/л не повинні розглядатись як “занадто низькі”, особливо в пацієнтів, в яких споживання фенілаланіну жорстко не обмежено. Адекватний моніторинг рівнів фенілаланіну в крові в таких пацієнтів повинен усунути будь-який потенційний ризик, який асоціюється з



продлонгованими низькими рівнями фенілаланіну в крові (<30 мкмоль/л). Рівні фенілаланіну в крові коливаються залежно від аналітичного методу, який застосовується; тому при порівнянні показників протягом тривалого періоду часу важливо враховувати те, який застосовували метод для визначення рівня фенілаланіну.<sup>32</sup> Немовлята, в яких вперше діагностовано захворювання, повинні часто доставлятися у клініку для моніторингу рівнів фенілаланіну і тирозину, доки рівні фенілаланіну не стабілізуються. У подальшому треба проводити моніторинг рівнів фенілаланіну в крові принаймні щотижнево до досягнення віку 1 року, і частота визначення фенілаланіну повинна збільшуватись в періоди швидкого росту, а також в періоди, коли змінюється дієта, наприклад, вводять у раціон харчування тверді продукти. Після 1 року і до досягнення віку 12 років у більшості випадків достатньо визначати фенілаланін 1 раз в 2 тижні або 1 раз в місяць. У підлітків і дорослих, які стабільні і добре контролюються, достатньо виконувати тестування щомісячно. У тих випадках, коли формальна оцінка стану харчування вказує на субоптимальну дієту або спостерігається надто велика залежність від спеціалізованих медичних продуктів харчування, треба розглянути можливість визначення амінокислот у плазмі (повна панель), трансферину, альбуміну, загального аналізу крові з формулою, феритину, 25-ОН вітаміну D, вітаміну B<sub>12</sub>, незамінних жирних кислот в еритроцитах, мікроелементів (цинк, мідь і селен), вітаміну A, розширеної метаболічної панелі і фолієвої кислоти. Мінералізація кісток може бути субоптимальною внаслідок низького споживання кальцію (обмеження природних молочних продуктів при застосуванні низькобілкової дієти). Рентгенівська абсорбціометрія в теперішній час не використовується рутинно для моніторингу щільності кісткової тканини у таких пацієнтів.<sup>33</sup>

### **Фармакотерапія**

У 2007 році американська FDA схвалила перший фармакологічний препарат для лікування дефіциту ФАГ, сапроптерину дигідрохлорид. Сапроптерин (Kuvan, BioMarin Pharmaceutical, Novato, CA) є синтетичною формою природного кофактору, тетрагідробіоптерину.<sup>19,34</sup> Хоча у пацієнтів з дефіцитом ФАГ немає недостатності ендогенного тетрагідробіоптерину, деякі пацієнти, в яких зберігається залишкова активність ферменту, відповідають на призначення сапроптерину підвищенням метаболізму фенілаланіну з перетворенням його в тирозин. Механізм, через який підсилюється залишкова активність ФАГ, не відомий, але є припущення, що

ВН<sub>4</sub> може виступати в ролі фармакологічного шаперону, поліпшуючи процес формування згортання і підвищуючи стабільність мутантного протеїну(фермента ФАГ) . Приблизно 25–50% пацієнтів з дефіцитом ФАГ відповідають на лікування сапроптерином.<sup>19,35-37</sup> З найбільшою вірогідністю відповідають пацієнти з легким дефіцитом ФАГ, оскільки для функціонування сапроптерину необхідна наявність деякої кількості стабільних білків; тим не менше, було ідентифіковано позитивну відповідь на лікування навіть у пацієнтів, в яких був у наявності повний дефіцит ФАГ. Певний генотип може бути предиктором відповіді на сапроптерин, однак на даний час не виявлена ідеальна кореляція генотип-фенотип.<sup>19</sup> Тому кожен пацієнт із дефіцитом ФАГ повинен отримати пробне лікування сапроптерином, щоб оцінити його індивідуальну відповідь на лікування, за винятком тих пацієнтів, які мають дві нульові мутації в положенні *trans*.

Сапроптерин призначають один раз у день у дозі 5–20 мг/кг. Найчастіше для початку лікування і підтримуючої терапії застосовується доза 20 мг/кг.<sup>38,39</sup> При проведенні клінічних досліджень не були ідентифіковані серйозні побічні ефекти сапроптерину.<sup>19,34</sup> Перед тим, як ініціювати рутинне лікування сапроптерином, треба провести тест, щоб визначити, чи відповідає пацієнт на це лікування.<sup>39</sup> В Європі таке тестування як правило виконується після встановлення діагнозу, однак у США такої практики немає. Якщо тестування виконують у неонатальному віці рекомендують спочатку знизити рівні фенілаланіну в крові до 480–600 мкмоль/л.<sup>16</sup> Сапроптерин використовувався для лікування пацієнтів у віці до 4 років з дефіцитом ФАГ, а також у пацієнтів з дефектами синтезу біоптерину.<sup>36,40</sup>

#### **Коментар робочої групи:**

*В Україні на момент складання даного протоколу навантажувальний тест с биоптерином не проводився. В 2013 році сапроптерин дигідрохлорид вже зареєстровано, що дозволить впровадити даний тест як один із важливих діагностичних етапів в діагностиці ФКУ та інших ГФА. Схема проведення 3 денного навантажувального тесту з сапроптерином гідро хлоридом. Додаток У відповідності до сучасної класифікації гіперфенілаланінемій до синдромів з дефектами синтезу біоптерину відносяться такі синдроми дефіцитів наступних ферментів: ГТР-циклогідролази, 1,6-пірувоїл-тетрагідробіоптерин синтетази, дигідроптеридин редуктази або птерин карбіноламін-4альфа-дегідратази. На доповнення до цього, можливі також інші дефекти на шляху генерації/регенерації птерину, для яких не*

*характерно підвищення рівня фенілаланіну і їх неможливо виявити під час проведення МНС.*

Відповідь на лікування сапроптерином як правило визначають шляхом вимірювання вихідного рівня фенілаланіну в крові в той день, коли було ініційовано медикамент, а після цього пацієнту вводиться щоденно препарат в дозі 20 мг/кг. Далі з регулярними інтервалами додатково вимірюють рівні фенілаланіну в крові, як правило через 24 години, 1 тиждень, 2 тижні, а іноді також через 3 і 4 тижні. **Тестування при дозах <20 мг/кг може недооцінювати частоту відповіді на лікування і тому не рекомендується. У пацієнтів, які відповідають на сапроптерин очікують суттєвого зниження рівня фенілаланіну в крові відразу після початку лікування за умови, що дієта залишається стабільною протягом періоду тестування.** Необхідним є клінічний аналіз для того, щоб визначити, що собою являє суттєве і клінічно значуще зниження в індивідуального пацієнта, але в літературі часто цитують показник 30% , як доказ ефективного зниження рівня фенілаланіну в крові. У більшості пацієнтів, які відповіли на застосування сапроптерину, відзначається швидке зниження рівня фенілаланіну в крові, але іноді виявляють період сповільненої реакції на препарат в 2–4 тижні. Пацієнти з вихідним рівнем фенілаланіну біля нижньої межі лікувального діапазону (180 мкмоль/л або нижче) рідко засвідчують суттєве зниження рівня фенілаланіну, навіть якщо вони відповідають на лікування сапроптерином. У таких пацієнтів відповідь на лікування визначають, добавляючи поетапно фенілаланін до дієти, щоб визначити, чи досягається підвищення толерантності до фенілаланіну, тобто чи підтримуються низькі рівні фенілаланіну у крові при збільшенні його кількості в дієті.<sup>41</sup> Поліпшення нейропсихіатричних симптомів чи підвищення толерантності до фенілаланіну без зниження його рівня у крові в будь-якого пацієнта є достатнім виправданням для продовження терапії. Для пацієнтів, які можуть підтримувати рівні фенілаланіну у крові в бажаному діапазоні за допомогою одної лише дієтотерапії, основна користь від лікування сапроптерином полягає в тому, що цей препарат дозволяє збільшити кількість протеїну в дієті і толерантність до фенілаланіну, а це у свою чергу дозволяє включити більше природнього протеїну в дієту. У деяких пацієнтів це дозволяє суттєво збільшити кількість фенілаланіну в дієті (у два-три рази порівняно з вихідним рівнем), при цьому підвищується якість життя. Для більшості

пацієнтів, які відповіли на лікування сапроптеріном, користь від лікування виправдовує довготермінову терапію цим препаратом.

**Коментар робочої групи:**

*В Україні сапроптерин гідрохлорид ((Kuvan, BioMarin Pharmaceutical, Novato, CA) зареєстровано в 2013 році. При проведенні клінічного випробування цей лікарський засіб довів свою ефективність та безпечність. (Barbara K. Bruton, Maria Novwacka, J.V. Hennermann, M Lipson, D.K. Grange, A. Chakrapani, F. Trefz, A. Dorenbaum, M. Imperiale, Sun Sook Kim, P.M. Fernhoff Safety of extended treatment with saoripterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria: Results of a phase 3b study, Mol Genet and Metab, 2011, doi; 10, 1016*

*Т.В. Бушуева, Л.М. Кузнецова, Т.Э. Боровик, Л.П. Сеитова, М.Н. Филимонова, Н.А. Пичкур 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 № 7-8, 2014 )*

Великі нейтральні амінокислоти (ВНАК) були запропоновані для лікування дефіциту ФАГ на основі їх здатності блокувати всмоктування фенілаланіну (який сам являється великою нейтральною амінокислотою) з кишечника і його проникнення через гематоенцефалічний бар'єр. В єдиному клінічному дослідженні було засвідчено зниження рівня фенілаланіну в крові приблизно на 40% після заміщення стандартних медичних продуктів з низьким вмістом фенілаланіну медичними продуктами, які були доповнені ВНАК у дозі 0,5 або 1,0 г/кг ваги тіла.<sup>42</sup> Необхідно провести більш масштабні дослідження, щоб підтвердити цю знахідку, продемонструвати вплив лікування на симптоми, не пов'язані з рівнем фенілаланіну в крові, а також визначити довготермінову безпеку такого лікування. Лікування ВНАК в теперішній час обмежене старшими пацієнтами (підлітками і дорослими), таке лікування не повинно застосовуватись у вагітних жінок, оскільки наше розуміння ефектів ВНАК на ріст плоду і розвиток у плоду центральної нервової системи дуже обмежене. Крім того, ВНАК не застосовується у вигляді монотерапії у вагітних жінок, оскільки таке лікування не знижує достатньо рівень фенілаланіну у крові до того діапазону, який є безпечним для розвитку плоду.

**Коментар робочої групи:**

*Великі нейтральні амінокислоти (ВНАК) представлені на фармацевтичному ринку України як продукти лікувального харчування. Застосування ВНАК можна рекомендувати для лікування ФКУ як допоміжний метод у випадках, коли послаблений контроль за проведенням дієтотерапії у дорослих пацієнтів та підлітків.*

Досить вірогідно, що й інші фармакологічні засоби в майбутньому стануть доступними для лікування ФКУ. Найближче до клінічного застосування знаходиться PEG-PAL (поліетиленгліколь-кон'югована фенілаланін аміак ліаза), препарат увійшов у 3 фазу клінічних досліджень у 2013 році. Є попередні дані, що препарат ефективно знижує рівні фенілаланіну у крові навіть у пацієнтів, як споживають дієту без обмежень. Препарат вводять щодня у вигляді підшкірної ін'єкції і він метаболізує фенілаланін у крові з залученням механізму, незалежного від ФАГ і, таким чином, теоретично повинен бути ефективним в будь-якого пацієнта з дефіцитом ФАГ.<sup>43</sup> У дослідженні 2 фази було повідомлено про виникнення імунологічних реакцій. Фенілаланін аміак ліаза є бактеріальним ферментом, який викликає деградацію фенілаланіну до трансцинамової кислоти; трансцинамова кислота і її кінцевий продукт бензоєва кислота з'єднуються шляхом кон'югації з гліцином і виводяться з сечею.

У майбутньому лікування дефіциту ФАГ буде проводитись з урахуванням індивідуального підходу до пацієнта з використанням різних медикаментів і альтернативних медичних продуктів, які дозволять сконструювати оптимальне лікування. Першочерговою метою лікування повинно бути зниження рівня фенілаланіну в крові і будь-які втручання, включаючи медикаменти або комбіновані методи лікування, які дозволяють досягти цієї мети в індивідуального пацієнта без інших негативних наслідків, повинні розглядатись як відповідна терапія. Другою метою лікування слід визначити поліпшення толерантності до фенілаланіну в дієті, ослаблення клінічних симптомів та **покращення** якості життя. Ефективність ад'ювантноі(допоміжної) терапії на толерантність до фенілаланіну потребує **проведення** постійного ретельного клінічного і лабораторного моніторингу.

#### **Ключові моменти**

- Сапроптерин є єдиним на теперішній час схваленим FDA медикаментом для лікування дефіциту ФАГ, тому препарат показаний для зниження рівнів фенілаланіну в пацієнтів, які відповіли на таке

лікування;

- Досвід застосування сапроптерину в пацієнтів у віці до 4 років обмежений;
- Можливу відповідь на лікування сапроптерином неможливо точно передбачити на основі генотипу і, таким чином, відповідь необхідно документувати шляхом формального тестування.

### **Рекомендації**

- Будь-яка комбінація методів лікування, що дає змогу досягти нижчого рівня фенілаланіну в конкретного пацієнта, є придатною; методи лікування можуть комбінуватися і лікування кожного пацієнта повинно бути індивідуалізованим; **(Індивідуальним)**
- Зниження рівня фенілаланіну в крові, підвищення толерантності до фенілаланіну в дієті або поліпшення клінічних симптомів — все перераховане є валідними показаннями до продовження терапії.

### **Коментар робочої групи:**

*В Україні єдиним методом лікування дефіциту ФАГ (фенілкетонурії) залишалась дієтотерапія з використанням спеціалізованих продуктів медичного харчування. Впровадження в діагностичні протоколи проведення тесту з сапроптерином гідрохлоридом, дозволить виявити тих пацієнтів у яких дієтотерапія може бути децю послаблена, а при легких формах ФКУ взагалі відмінена. Розширення споживання натурального протеїну суттєво покращить якість життя цих пацієнтів. Таким чином, здійснюється індивідуальний підхід до проведення лікування.*

*Сапроптерин гідро хлорид широко використовується для проведення біоптеринового тесту у новонароджених з гіперфенілаланінеміями до призначення **дієтотерапії()**. Препарат широко призначається вагітним жінкам з дефіцитом ФАГ при наявності чутливості до нього, що дозволяє*

### **Пожиттєве лікування**

У наявності є дуже сильні докази, які свідчать на підтримку того, що лікування і підтримання метаболічного контролю протягом усього життя необхідні для оптимального функціонування пацієнтів з дефіцитом ФАГ. Хоча виражений ступінь зниження інтелекту не виникає в пацієнтів, в яких захворювання добре контролюється в періоді новонародження і дитячому віці, в пізніх періодах життя при послабленні контролю рівня фенілаланіну можуть розвиватися різноманітні небажані нейрокогнітивні та психіатричні



наслідки, включаючи дефіцити виконавчого функціонування і психіатричні симптоми, такі як тривога, депресія і фобії.<sup>44-49</sup> Такі більш пізні ефекти можуть призводити до інвалідизації або знижувати загальний освітній рівень і соціально-економічний статус.<sup>50,51</sup> Крім того, виникнення таких симптомів серйозно ускладнює повернення до метаболічного контролю в пацієнта з дефіцитом ФАГ, оскільки прихильність(слідування принципам лікування) до лікування потребує щоденного планування та організації, а це у свою чергу залежить від інтактного виконавчого функціонування. Тому рекомендують підтримувати у пацієнтів метаболічний контроль також після їх переходу в період дорослого життя. Оскільки клінічний спектр дефіциту ФАГ широкий і потреби пацієнтів суттєво коливаються протягом їх життя, важливо, щоб лікування було індивідуалізовано для кожного пацієнта. Раніше допускалась лібералізація дієти, обмеженої стосовно фенілаланіну, і релаксація контролю рівня фенілаланіну у крові. Але після того, як було накопичено більше інформації стосовно ефектів підвищених рівнів фенілаланіну на функцію мозку, така практика не є більше припустимою.<sup>52</sup> У цих рекомендаціях ми робимо акцент на тому, що рівні фенілаланіну в крові повинні підтримуватися в діапазоні 120–360 мкмоль/л у пацієнтів усіх вікових груп. Хоча опубліковані докази негативних ефектів, що асоціюються з підтриманням при лікуванні рівнів фенілаланіну в крові в діапазоні 360–600 мкмоль/л, не є послідовними, також немає переконливих доказів, що такі рівні не чинять небажаного клінічного ефекту. Також невідомо, чи потребують лікування дорослі, в яких без обмеження фенілаланіну в дієті рівні фенілаланіну в крові перебувають у діапазоні 360–600 мкмоль/л. З поліпшенням лікування дефіциту ФАГ і появою більшого вибору серед наявних методів лікування, що дозволяє легше знижувати рівні фенілаланіну в крові, нашою метою повинен бути позитивний контроль рівня фенілаланіну в крові пацієнтів з цим станом.

Пацієнти з дефіцитом ФАГ, які отримували лікування в ранньому періоді життя, але в яких таке лікування було припинено, представляють собою серйозну клінічну дилему. Багато з цих пацієнтів давно втратили контакт з відповідною клінікою, а деякі з них навіть не усвідомлюють, що вони мають захворювання, для якого рекомендується позитивне лікування. Індивіди з цією патологією можуть мати надзвичайно обмежене розуміння природи дефіциту ФАГ і в них відсутні знання про прогрес, якого було досягнуто в дієтотерапії, а також про наявність фармакологічних методів лікування. У них також можуть бути в наявності суттєві нейрокогнітивні дефіцити і вони

можуть не усвідомлювати, що ці проблеми пов'язані з діагнозом дефіциту ФАГ. Ми пропонуємо в цих рекомендаціях, щоб клініки робили зусилля у плані відновлення контакту з цими “амбулаторними пацієнтами” і переконували їх відновити лікування.

Пацієнти, в яких пізно було розпочато лікування дефіциту ФАГ і в яких є важке когнітивне порушення, також представляють собою специфічну дилему. Хоча і малоімовірно, що буде виявлено поліпшення у когнітивних спроможностях, навіть якщо за допомогою дієтотерапії успішно знизити рівні фенілаланіну в крові, в наявності є анекдотичні докази, які вказують на те, що пацієнти можуть засвідчувати покращення поведінки, а також поліпшення психіатричної симптоматики і контролю епілептичних нападів.<sup>4</sup> Тому **випробувальне** (пробне) лікування оправдане у таких пацієнтів. Якщо є така можливість, можна провести тест відповіді на сапроптерин в той період, коли пацієнт отримує дієту без обмеження фенілаланіну. Якщо не було засвідчено відповіді на цей препарат або якщо перевагу віддали дієтотерапії, треба вводити поетапні зміни в дієту, доки рівень фенілаланіну в крові не буде перебувати в бажаному діапазоні. Рекомендують проводити лікування мінімум протягом 6 місяців з моніторингом рівня фенілаланіну в крові і під ретельним спостереженням членів сім'ї чи опікунів. Можливість припинення лікування повинна розглядатись у тому випадку, якщо після цього проміжку часу не було виявлено позитивних змін.

У дівчаток і жінок, в яких лікування не було ініційоване, але в яких наявне персистентне підвищення рівнів фенілаланіну в крові (в діапазоні 360–600 мкмоль/л), повинен проводитися моніторинг і необхідно отримувати необхідну інформацію, оскільки лікування повинно бути призначене до виникнення вагітності і підтримуватись протягом останньої. Щоб уникнути виснаження, пацієнтка повинна регулярно відвідувати клініку, де їй допоможуть ініціювати дієту і призначать медичні продукти в очікуванні вагітності.

#### **Ключові моменти**

- Пацієнти, які припинили лікування, імовірно відчують нейропсихологічне поліпшення після відновлення терапії;
- Пацієнти, в яких пізно почали лікувати дефіцит ФАГ або лікування взагалі не було розпочате, можуть отримати користь від ініціації терапії.

#### **Рекомендації**



- Лікування дефіциту ФАГ повинно бути пожиттєвим у пацієнтів, в яких без лікування рівень фенілаланіну в крові перевищує 360 мкмоль/л.
- У пацієнтів усіх вікових груп рекомендують підтримувати при лікуванні рівень фенілаланіну в крові в діапазоні 120–360 мкмоль/л.

***Коментар робочої групи:***

*В Україні на сьогоднішній день великою проблемою є спостереження та моніторинг дорослих пацієнтів з дефіцитом ФАГ. Вирішення цієї проблеми потребує створення уніфікованого національного реєстру пацієнтів з дефіцитом ФАГ. Такі пацієнти потребують законодавчого вирішення їх статусу, як пацієнтів з орфаними захворюваннями, з метою по життєвого забезпечення їх, як продуктами спеціалізованого лікувального харчування так і орфаними препаратами для реалізації індивідуального підходу до лікування, та покращення якості життя.*

**Материнська фенілкетонурія .( Материнський дефіцит ФАГ)**

Успішне впровадження у клінічну практику МНС відносно дефіциту ФАГ привело до поліпшення клінічних наслідків, а це, у свою чергу, привело до збільшення числа жінок з цим захворюванням, які народжують дітей. Підвищені рівні фенілаланіну в матері чинять на плід, який розвивається, соматичні та когнітивні тератогенні ефекти (синдром материнської ФКУ), які включають мікроцефалію, сповільнення росту плоду, вроджені вади серця, дисморфологічні риси обличчя і розумову недостатність.<sup>53</sup> З того часу як було описано синдром материнської ФКУ виказувалось занепокоєння відносно того ступеня, до якого неадекватне лікування матері може нівелювати позитивні соціальні та економічні ефекти ранньої ідентифікації цього розладу шляхом МНС.<sup>53</sup> Приблизно 65% матерів з дефіцитом ФАГ неадекватно контролюють рівень фенілаланіну в крові до 8 тижнів гестації.<sup>54</sup>

***Коментар робочої групи:***

*Для вирішення питання щодо профілактики синдрому материнської ФКУ необхідно створити мультидисциплінарну групу на базі регіональних медико-генетичних центрів до якої б входили лікарі генетики ,дієтологи, психологи, спеціалісти УЗО плоду, акушери гінекологи. Враховуючи те що МНС в Україні розпочато в 1986 році у нас є високий ризик щодо високої частоти*

*народження дітей з материнською ФКУ, тому що саме жінки репродуктивного віку були народжені в період становлення МНС і тому існує висока вірогідність пропущених випадків ФКУ особливо з легкими та помірними фенотипами, у яких виражена розумова недостатність могла і не сформуватись. Виявити всіх жінок репродуктивного віку в регіонах країни та впровадити сучасні методи моніторингу та лікування для пацієнток репродуктивного віку.*

### **Клінічні риси**

Розумова недостатність є найбільш характерною рисою синдрому материнської ФКУ, оскільки виникає у понад 90% дітей, які народились у жінок, які ніколи не контролювали рівень фенілаланіну в крові протягом вагітності. Дані з дослідження синдрому материнської ФКУ, які були зібрані організацією АНРQ, дали змогу ідентифікувати пороговий рівень фенілаланіну в крові матері (360 мкмоль/л), вище від якого спостерігається лінійний взаємозв'язок між рівнем фенілаланіну в матері і зниженням когнітивних функцій у дітей. З'являється все більше доказів наявності негативних поведінкових порушень, включаючи екстерналізовану поведінку в дітей, які народилися в жінок з субоптимальним контролем фенілаланіну в крові протягом вагітності.<sup>55</sup> Мікроцефалія є найпоширенішою мальформацією плоду, яка асоціюється з підвищеними рівнями фенілаланіну в матері під час гестації. Частота виникнення мікроцефалії зростає до 5–18%, якщо контролю рівня фенілаланіну досягнуто до 10-го тижня гестації, але цей показник стабільно підвищується до 67%, якщо контролю рівня фенілаланіну не досягнуто до 30-го тижня гестації.<sup>56</sup> Підвищений ризик виникнення вроджених вад серця пов'язаний з періодом розвитку серця у плоду і часом досягнення контролю рівня фенілаланіну в матері. Оскільки серце плоду розвивається до 8–10 тижня гестації, стабільно підвищені рівні фенілаланіну в матері (>600 мкмоль/л) протягом ранньої гестації асоціюються з підвищеним ризиком виникнення цієї мальформації в діапазоні 8–12%. Ризик виникнення вроджених вад серця може також підвищуватися внаслідок низького споживання протеїну і дефіциту вітаміну В<sub>12</sub>. Частота затримки внутрішньоутробного розвитку плоду не підвищується, якщо контролю рівня фенілаланіну в матері досягнуто до 10-го тижня гестації; однак частота її підвищується, якщо контролю рівня фенілаланіну досягнуто в більш пізньому періоді гестації.<sup>57</sup>

Особливої уваги потребують жінки з дефіцитом ФАГ, які протягом свого життя погано контролювали рівень фенілаланіну в крові. Більш низький показник IQ у матері (<85) асоціюється з більш пізнім досягненням контролю рівня фенілаланіну в періоді гестації та гіршими клінічними наслідками для плоду, однак при досягненні оптимального контролю рівня фенілаланіну в матері незалежно від показника її IQ клінічні наслідки для плоду поліпшуються.<sup>57</sup>

#### **Ключові моменти**

- Розвиток плоду є оптимальним, коли рівні фенілаланіну в матері складають <360 мкмоль/л до зачаття дитини;
- Спостерігається лінійний взаємозв'язок між рівнями фенілаланіну в матері, які перевищують 360 мкмоль/л протягом гестації, і зниженням показника IQ в дитини;
- Підвищені рівні фенілаланіну в крові матері в перші 8–10 тижнів гестації асоціюються з підвищеним ризиком виникнення вродженої вади серця і затримкою росту у плода.

#### **Рекомендації**

- Рекомендують досягати рівнів фенілаланіну в матері до зачаття дитини <360 мкмоль/л

### **Контроль стану протягом вагітності**

Фенілаланін транспортується через плаценту і, як наслідок цього, рівні його у плоду перевищують рівні фенілаланіну в матері. Сучасні дані підтримують цільові рівні фенілаланіну в матері в діапазоні 60–360 мкмоль/л, хоча в міжнародних рекомендаціях пропонують підтримувати рівень фенілаланіну <240 мкмоль/л.<sup>58</sup> Хоча в дослідженнях було засвідчено, що навіть такі низькі рівні фенілаланіну як 100 мкмоль/л є безпечними протягом гестації, зберігається певне занепокоєння, що персистентно низькі рівні фенілаланіну в матері, особливо протягом другого і третього триместрів можуть асоціюватися з підвищеним ризиком затримки внутрішньоутробного розвитку плоду.<sup>57</sup> Небажаний вплив підвищеного рівня фенілаланіну у матері на плід, що розвивається, виправдовують підвищену увагу і втручання протягом гестації, при цьому акцент роблять на оптимальному контролі до

зачаття дитини. Жінки, які завагітніли без відповідного контролю рівня фенілаланіну, потребують суттєвої підтримки, щоб швидко досягти оптимальних рівнів фенілаланіну. Це може потребувати інтенсивного втручання, включаючи госпіталізацію, щоб ініціювати дієтотерапію. Не всі медикаменти і медичні продукти, доступні для використання в індивідів з дефіцитом ФАГ, підходять для використання протягом вагітності. Якщо говорити специфічно, ВНАК не повинні використовуватися протягом вагітності, оскільки вони не знижують прогнозовано рівень фенілаланіну в крові матері. Сапроптерин є медикаментом із класу «С» і може використовуватися протягом вагітності, якщо негативні ефекти від його незастосування перевищують його потенційні побічні ефекти. Немає доказів асоційованої з сапроптерином тератогенності або небажаних ефектів на вагітність, при цьому збільшується число окремих повідомлень про успішні наслідки вагітності при використанні цього препарату. Беручи до уваги відомі негативні ефекти підвищеного рівня фенілаланіну в матері на клінічні наслідки вагітності, ми пропонуємо в наших рекомендаціях, щоб жінки, які приймали сапроптерин до вагітності, залишались на цьому медикаменті, а жінкам, які не отримували цей препарат до вагітності, але можуть отримати від нього користь, пропонували лікування сапроптерином протягом вагітності. В ідеалі реакцію на лікування сапроптерином треба перевірити до виникнення вагітності, щоб уникнути коливань рівнів фенілаланіну в крові матері, а також враховуючи складність інтерпретації такої реакції протягом вагітності. Вагітним жінкам з дефіцитом ФАГ повинна надаватися вся рутинна пренатальна допомога. Підвищення рівня фенілаланіну у матері не чинить впливу на оцінку рутинних сироваткових скринінгових тестів відносно інших патологічних станів. Треба проводити моніторинг росту плоду протягом всієї гестації. Рекомендують проводити ультразвукове дослідження плоду в ранні періоди гестації, оскільки є ризик затримки внутрішньоутробного розвитку плоду в більш пізні періоди, а також можливість розвитку мікроцефалії. Також рекомендується скринінгове ультразвукове дослідження відносно аномалій плоду. Ехокардіографічне дослідження серця плоду повинно виконуватись на 18–22 тижнях гестації. Потреба матері в фенілаланіні суттєво змінюється протягом гестації, тому треба часто визначати його рівень у крові і коректувати дієту. Треба уникати надмірного обмеження дієти в матері, оскільки неадекватне споживання протеїну і калорій може сприяти підвищенню рівнів фенілаланіну в її крові. Патологічні рівні тирозину не асоціювалися з негативними клінічними

наслідками вагітності.<sup>59</sup> Також треба проводити моніторинг споживання вітамінів і мінералів, оскільки стандартні комплекси вітамінів, які приймаються з медичними продуктами з приводу дефіциту ФАГ, можуть забезпечувати надмірні кількості вітаміну А, який асоціюється з вродженими дефектами. Недостатнє споживання вітаміну В<sub>12</sub> може сприяти підвищенню ризику вроджених вад серця.

Після пологів потреба матері в фенілаланіні знижується порівняно з підвищеними анаболічними потребами у третьому триместрі, тому необхідно продовжувати ретельний метаболічний моніторинг і контроль дієти. Використання спеціалізованих продуктів медичного харчування може забезпечити підвищені потреби в калоріях і протеїні для грудного вигодовування (640 ккал/день і 25 грам протеїну/день). Немає протипоказань до грудного вигодовування, оскільки немовлята, в яких немає дефіциту ФАГ, можуть легко метаболізувати незначно підвищені рівні фенілаланіну в грудному молоці матері.<sup>60-61</sup>

#### **Рекомендації**

- Протягом вагітності не рекомендують використовувати ВНАК;
- Сапроптерин є медикаментом із класу «С» і може використовуватись протягом вагітності, але після того, як були обговорені ризики для матері і плоду при лікуванні цим препаратом;
- Рутинне спостереження за вагітною і моніторинг повинні доповнюватися ретельним моніторингом росту плоду і ехокардіографією серця плоду для виключення вроджених вад серця;
- Матері з дефіцитом ФАГ можуть безпечно годувати дитину грудьми;
- Після пологів жінки з дефіцитом ФАГ повинні притримуватись дієти з обмеженням фенілаланіну, включаючи використання медичних продуктів, щоб забезпечити оптимальні фізіологічні потреби як для матері, так і дитини.

#### ***Коментар робочої групи:***

*Спеціаліст УЗО діагностики плода та лікар генетик можуть забезпечувати моніторинг жінок з ФКУ під час вагітності у співпраці з спеціалістами акушерами-гінекологами другого рівня надання медичної допомоги.*

#### **Консультація генетика**

Дефіцит ФАГ успадковується за аутосомно-рецесивним типом; уражені індивіди успадковують дві мутації в гені ФАГ, по одній від кожного з батьків. У батьків, які є носіями гену, ризик народження хворої дитини складає 25%, а народження здорової дитини, яка є носієм ураженого гену, складає 2/3. Існують етнічні відмінності в популяційній частоті дефіциту ФАГ і для деяких специфічних популяцій є розрахункові таблиці для оцінки ризику успадкування цього захворювання.<sup>7</sup> Оскільки сім'ї є динамічними і в індивідів з дефіцитом ФАГ спостерігаються емоціональні, психологічні та інші проблеми, консультування у генетика повинно бути постійним протягом усього життя.

### **Тестування носіїв гену**

Ідентифікація носіїв дефіциту ФАГ (тестування носіїв) є найбільш точною, коли відомий генотип ураженого члена сім'ї і виконується цільове тестування відносно відомої сімейної мутації. Це може дозволити визначити носіїв у близьких родичів. При аналізі цільової(мажорної) мутації не виявляються інші мутації в гені ФАГ. Тестування носіїв в популяції широко не використовується, хоча кілька більш поширених алелей дефіциту ФАГ включені принаймні в одну із панелей Універсального генетичного тестування, які доступні на ринку.<sup>62</sup> Консультація генетика важлива для того, щоб адекватно інформувати пари відносно їх резидуального(генетичного) ризику.

### **Пренатальне тестування**

Пренатальний діагноз дефіциту ФАГ доступний лише при використанні ДНК методик. Скринінг до зачаття і пренатальний скринінг відносно дефіциту ФАГ (визначення рівня фенілаланіну в крові) повинен розглядатися лише в жінок, в яких вже народжувалась одна дитина або більше з ознаками, які дозволяють запідозрити синдром материнської ФКУ, які іммігрували з країн без універсального МНС, які народились до початку проведення МНС у своїх країнах або у жінок, в яких присутні розумові обмеження, що не мають пояснення. Широко доступно визначення концентрацій фенілаланіну і тирозину у плазмі або цільній крові, які отримані натще; інтерпретація результатів може залежати від материнських факторів, таких як день менструального циклу, застосування контрацептивів та строк гестації.<sup>63</sup>

**Ключові моменти**

- Дефіцит ФАГ успадковується за аутосомно-рецесивним типом;
- У теперішній час доступно тестування носіїв серед членів сім'ї з підвищеним ризиком виникнення даної патології (методика на основі ДНК);
- Наявні етнічні відмінності в популяційній частоті і частоті носійства дефіциту ФАГ;
- Пренатальний діагноз дефіциту ФАГ доступний лише при застосуванні методик, оснований на ДНК.

**Рекомендації**

- Консультація генетика повинна забезпечуватись за принципом безперервного нагляду для пацієнтів з дефіцитом ФАГ та їх сімей.

**Коментар робочої групи:**

*В Україні пренатальний діагноз дефіциту ФАГ застосовується на основі ДНК методик, але проводиться переважно в приватних клініках. Повний ДНК аналіз гену ФАГ для всього спектру мутацій на даний час в Україні не проводиться.*

**Нейрокогнітивні та психологічні наслідки****Інтелект**

Нелікований дефіцит ФАГ асоціюється з розумовою недостатністю;<sup>64</sup> однак прогрес в МНС і лікуванні цієї патології привів до того, що нелікований дефіцит ФАГ трапляється рідко. Тим не менше, була опублікована велика кількість даних, які вказують на зворотний взаємозв'язок між рівнями фенілаланіну і показниками IQ.<sup>64</sup> Бали IQ у пацієнтів із дефіцитом ФАГ принципово пов'язані з віком пацієнта на момент ініціації дієти і її відміни.<sup>65</sup> Протягом останніх 50 років показник IQ використовувався як один із основних критеріїв клінічного наслідку в пацієнтів із дефіцитом ФАГ, при цьому не лише при моніторингу когнітивного розвитку, але також при оцінці відповіді на лікування.<sup>65</sup> На консенсусній конференції НІЗ, яка була присвячена ФКУ (2000 р.), були представлені дані про зворотний взаємозв'язок між показником IQ і рівнями фенілаланіну; однак не були сформульовані специфічні рекомендації відносно того, як застосовувати показник IQ при моніторингу розвитку або оцінці **відповіді на лікування.1**

Тим не менше, була озвучена рекомендація про необхідність позитивного метаболічного контролю і вона базувалась на даних, які засвідчували зниження показників IQ при послабленні дієтотерапії.<sup>66-68</sup>

У переважній більшості публікацій, присвячених ранньому і безперервному лікуванню дефіциту ФАГ, повідомляється середній діапазон показників IQ; дані вказують на те, що навіть при такому лікуванні діти з дефіцитом ФАГ демонструють показники IQ, які на 6–9 пунктів нижчі, порівняно з показниками IQ у здорових братів і сестер чи батьків.<sup>69,70</sup> Навіть у популяції дітей без дефіциту ФАГ показники IQ лише частково корелюють зі шкільними оцінками й академічною успішністю, тому необхідна додаткова оцінка (крім показників IQ) для повного визначення функціональних наслідків лікування таких пацієнтів.<sup>69</sup> Треба відзначити, що хоча дослідження і не були однорідними, дефіцити у виконавчому функціонуванні індивідів з дефіцитом ФАГ виявляються достатньо послідовно, щоб виправдати додаткову увагу до цієї проблеми.<sup>27,72–83</sup>

### ***Коментар робочої групи:***

*В Україні не проводиться поглибленого моніторингу інтелектуальної сфери пацієнтів з дефіцитом ФАГ, за винятком тих випадків, коли у пацієнтів відмічаються помітні відхилення в психічному розвитку.*

### **Психологічні проблеми**

Хоча багатьом пацієнтам із дефіцитом ФАГ і не виставляються діагнози психіатричних розладів, у цій групі пацієнтів спостерігається підвищена частота психіатричних симптомів, особливо тривога і депресія.<sup>65,66,70,84-86</sup> Важкість симптомів корелює зі ступенем підвищення рівня фенілаланіну в крові і зниження його рівня як правило приводить до поліпшення симптоматики. У багатьох дослідженнях виявлена підвищена поширеність проблем з увагою і синдрому дефіциту уваги-гіперактивності у пацієнтів з дефіцитом ФАГ; близько 25% дітей, яким було призначене раннє лікування з приводу дефіциту ФАГ, отримують препарат для лікування синдрому дефіциту уваги-гіперактивності порівняно з 7% дітей з діабетом. Необхідно провести дослідження, щоб ліпше охарактеризувати поширеність синдрому дефіциту уваги-гіперактивності та інших психіатричних розладів у пацієнтів з дефіцитом ФАГ, а також оцінити реакцію цих пацієнтів на стандартні



фармакологічні або поведінкові втручання.<sup>87-89</sup> Також додаткові негативні ефекти у пацієнтів із дефіцитом ФАГ та в їх сім'ях проявилися при довготерміновому спостереженні. Ці ефекти включають більш ригідний стиль сімейних стосунків, відтермінована автономність уражених цим недугом дорослих, а також складності у плані формування взаємозв'язків у суспільстві у дорослих пацієнтів.<sup>64,90</sup> Незважаючи на все перераховане, рано почате і безперервне лікування пацієнтів з дефіцитом ФАГ дає змогу їм мати відносно нормальну якість життя.<sup>24</sup>

### **Рекомендації відносно психологічного тестування**

Унаслідок підвищеного ризику нейрокогнітивних і психологічних проблем у пацієнтів з дефіцитом ФАГ виправданий регулярний моніторинг психічного здоров'я. Базуючись на консенсусних рекомендаціях групи психологів, ми пропонуємо кілька психологічних тестів як скринінгові інструменти для ідентифікації тих пацієнтів, які потребують додаткової оцінки.<sup>91</sup> Необхідність подальших тестів повинна визначатися на підставі результатів скринінгового тесту (таблиця 2).

#### **Ключові моменти**

- Інтелект у пацієнтів з оптимально лікованим дефіцитом ФАГ знаходиться в нормальному діапазоні, але показники IQ нижчі, ніж у здорових братів і сестер;
- При дефіциті ФАГ підвищується частота не пов'язаних з інтелектом психологічних симптомів, особливо порушення виконавчої функції.

#### **Рекомендації**

- Ризик виникнення нейрокогнітивних або психологічних симптомів при дефіциті ФАГ пов'язаний з віком, коли розпочато лікування, рівнями фенілаланіну протягом життя пацієнта і прихильністю до лікування. Щоб адекватно оцінити клінічні потреби пацієнта, необхідно провести специфічне для кожного віку нейропсихіатричне і когнітивне тестування;
- Відповідна оцінка інтелектуального і психічного здоров'я є важливим компонентом опіки над індивідами, ураженими ФКУ.

### **Перехід у зрілий вік**

Перехід у зрілий вік є періодом високого ризику для пацієнтів з дефіцитом ФАГ. Як і всі підлітки, пацієнти підліткового віку з дефіцитом ФАГ проходять через психологічні проблеми при дозріванні, такі як бажання стати незалежним, пресинг від підлітків того самого віку і бунтівна поведінка. Ці проблеми ускладнюються необхідністю притримуватися дієтотерапії, яка пов'язана з їх хронічним захворюванням. Коли пацієнт переходить у зрілий вік і потрапляє під опіку інших медпрацівників (не педіатрів), є ризик **втрати** метаболічного контролю. Ризик втрати контролю також підвищується внаслідок недостатньої кількості спеціалістів і центрів, які спеціалізуються на лікуванні таких дорослих пацієнтів. Як наслідок цього, багато педіатричних центрів продовжують спостерігати за такими дорослими пацієнтами. Ще одна проблема пов'язана з вартістю лікування. Молоді дорослі — це група пацієнтів у США, які дуже погано покриті медичною страховкою.<sup>92</sup> Крім того, вартість медичних продуктів може покриватися не всіма страховками, а це суттєво збільшує фінансове навантаження на пацієнтів, які до того ж мають складності з когнітивним і виконавчим функціонуванням. Щоб забезпечити рекомендоване пожиттєве лікування, дуже важливо, щоб страховки покривали витрати на лікування.

Перехід у зрілий вік повинен бути поступовим процесом, який починається в дитячому віці і закінчується в ранньому дорослому віці, так як це дасть змогу поступово перенести відповідальність на самого пацієнта і спонукати в ньому автономність.<sup>93</sup> Сприяти такому процесу може створення перехідних клінік.<sup>94,95</sup> У цей перехідний період молодим жінкам треба пояснювати проблеми, пов'язані з вагітністю. Якщо не забезпечити ефективний перехідний період для таких пацієнтів, то можуть бути втрачені всі переваги, отримані від раннього лікування дефіциту ФАГ.

#### **Ключові моменти**

- Оптимальними є спеціалізовані лікувальні центри для дорослих з дефіцитом ФАГ, але вони відсутні на багатьох територіях;
- Перехідні програми для підлітків з дефіцитом ФАГ повинні заохочувати їх до незалежності.

#### **Рекомендації**

- Для забезпечення пожиттєвого лікування необхідно, щоб медичні страховки покривали як вартість медикаментів, так і медичних продуктів незалежно від віку пацієнтів.

### **Коментар робочої групи:**

*Надзвичайно складним є питання щодо продовження дієтотерапії в період підліткового дозрівання та в дорослих. В Україні ця проблема стоїть також гостро як і в усьому світі. Пацієнти з ФКУ цих вікових груп потребують створення мультидисциплінарних груп та відповідної психологічної корекції, яка б сприяла формуванню сильної мотивації щодо продовження дієтотерапії. Важливим залишається питання щодо фінансового забезпечення пацієнтів віком старше 18 років продуктами спеціалізованого лікувального харчування.*

### **Майбутні напрямки**

Як одна з тих помилок метаболізму, яка найдовше вивчається, дефіцит ФАГ може служити парадигмою для лікування подібних станів, оскільки протягом десятиліть було досягнуто величезного прогресу в розумінні цього розладу і його лікуванні. Безсимптомні новонароджені нині успішно діагностуються і вчасно отримують лікування, і можливості лікуванні нині розширюються і включають фармакологічні втручання. Більше того, велика кількість дітей з цим порушенням стали дорослими, працюють і мають сім'ї. Однак, хоча перша когорта лікованих дорослих лише тепер досягають 50-річного віку, ще багато треба дослідити про дефіцит ФАГ у дорослих пацієнтів.

Тепер відомо, що дефіцит ФАГ може асоціюватися з цілим спектром станів різного ступеню тяжкості і остаточний клінічний наслідок залежить від багатьох сприяючих факторів. Цей “зсув парадигми” в нашому погляді на генетичні захворювання і їх лікування почався з дефіциту ФАГ, але ще далеко до завершення цієї подорожі.<sup>96</sup> Якщо зазирнути у майбутнє, то потрібні кращі інструменти та стратегії, щоб оптимізувати лікування таких пацієнтів і поліпшити довготермінові клінічні результати. Також необхідні ліпші біомаркери, щоб проводити моніторинг терапії і передбачати клінічний наслідок. Наявні в теперішній час і майбутні методи лікування повинні оцінюватись не лише відносно їх здатності знижувати рівень фенілаланіну в крові, а також їх впливу на якість життя уражених індивідів та їх сімей. Необхідно провести додаткові дослідження з оцінкою пацієнтів, які мають сприятливий перебіг захворювання, щоби визначити ризики, які асоціюються з рівнями фенілаланіну в крові в діапазоні 360–600 мкмоль/л. Дуже важливо, щоб клініцисти, вчені, страховики і представники регуляторних органів усвідомили унікальні можливості, пов'язані з новими методами лікування

рідкісних розладів, таких як дефіцит ФАГ, і розробляли нові методики для оцінки таких заходів. Додаткове фокусування на розумінні як взаємозв'язку генотип-фенотип, так і модифікаторів дефіциту ФАГ дозволить індивідуалізувати терапію. Була засвідчена певна ефективність нових методів лікування, включаючи генну терапію і трансплантацію гепатоцитів на тваринах і в невеликих дослідженнях на людях, але такі методи лікування потребують подальшої розробки і підтвердження перед впровадженням в рутинну клінічну практику. Комбінована терапія, включаючи дієтотерапію і фармакологічні препарати, повинна стати нормою при лікуванні пацієнтів з дефіцитом ФАГ. Рівень фенілаланіну в крові є теперішнім “золотим стандартом” при моніторингу лікування, але цей параметр далекий від основного органу інтересу (мозку). Можливість проводити моніторинг рівня фенілаланіну в реальному часі самими пацієнтами може бути стимулом для них ліпше контролювати своє лікування. Треба докласти зусиль, щоб ліпше зрозуміти механізм нейротоксичності підвищених рівнів фенілаланіну в крові. Також необхідні дані відносно оптимального контролю, щоб запобігти небажаним наслідкам у дорослих. Цільовий діапазон рівнів фенілаланіну <360 мкмоль/л у підлітків і дорослих потребує подальшого підтвердження шляхом безперервного збору даних про довготермінові клінічні наслідки.

Таблиця 1. Рекомендоване GMDI/SERC споживання фенілаланіну, тирозину і протеїну для індивідів з дефіцитом ФАГ

Вік	ФА (мг/день)	Тир (мг/день)	Протеїн <sup>a</sup> (г/кг)
Немовлята і діти у віці <4 років <sup>b</sup>			
Від 0 до <3 місяців <sup>c</sup>	130–430	1100–1300	3–3,5
Від 3 до <6 місяців	135–400	1400–2100	3–3,5
Від 6 до <9 місяців	145–370	2500–3000	2,5–3
Від 9 до <12 місяців	135–330	2500–3000	2,5–3
Від 1 року до <4 років <sup>d</sup>	200–320	2800–3500	>=30
Від 4 років до зрілого віку <sup>e</sup>			
Від 4 років до зрілого віку	200–1100 <sup>e</sup>	4000–6000	120–140% від НЦС для віку <sup>f</sup>
Вагітність/лактація <sup>g</sup>			

Триместр 1	265–770	6000–7600	$\geq 70$
Триместр 2	400–1650	6000–7600	$\geq 70$
Триместр 3	700–2275	6000–7600	$\geq 70$
Лактація <sup>к</sup>	700–2275	6000–7600	$\geq 70$

GMDI — Genetic Metabolic Dietitians International; SERC, Southeast Regional Newborn Screening and Genetics Collaborative; ФАГ — фенілаланін гідроксилаза; ФА — фенілаланін; ФКУ — фенілкетонурія; НЩС — необхідне щоденне споживання.

<sup>а</sup>Рекомендації відносно протеїну для індивідів, які споживають медичні продукти, що складаються з амінокислот, але без ФА, як частину їх джерела протеїнів.

<sup>б</sup>Рекомендоване споживання для немовлят і дітей у віці <4 років представлено для індивідів з важкою формою дефіциту ФАГ, які отримують лікування лише однією дієтою з обмеженнями ФА. Рекомендації відносно енергії і споживання рідини не відрізняються від нормальної популяції.

<sup>с</sup>Потреба в ФА для недоношених немовлят з дефіцитом ФАГ може бути більш високою.

<sup>д</sup>Толерантність до ФА як правило стабільна до досягнення 2–5-річного віку, оскільки потреби в ФА базуються на комбінації розміру (збільшується з віком) і швидкості росту (зменшується з віком). Для кожного індивідуального пацієнта споживання ФА коригують, базуючись на частому моніторингу рівня ФА у крові.

<sup>е</sup>Діапазон споживання ФЕН представлений для всього спектру дефіциту ФАГ (від легкого до важкого).

<sup>ф</sup>Рекомендоване споживання протеїну більше, ніж НЩС, оскільки це необхідно для підтримання нормального росту при дефіциті ФАГ.

<sup>г</sup>Рекомендації дещо вищі для вагітних жінок у віці  $\leq 19$  років.

<sup>к</sup>Рекомендують, щоб для всіх жінок споживання нутрієнтів протягом лактації було таким самим, як і протягом третього триместру вагітності.

Таблиця 2. Рекомендації відносно психологічного тестування

Тип тестування	Віковий діапазон	Рекомендований тест	Інтервал
Розвиток і інтелект	<2,5 років	Bayley Scales of Infant i Toddler Development — третє видання	За клінічними показаннями
	2,5–6 років	Wechsler Preschool i Primary Scale of Intelligence — третє видання (WPPSI–III) <sup>97,98</sup>	Кожні 3 роки або за клінічними показаннями

	>6 років	Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence — друге видання (WASI-II) <sup>99</sup>	За клінічними показаннями
Виконавче функціонування	>3 років	Behavior Rating Inventory of Executive Functioning (BRIEF) <sup>100</sup> ; самостійно (вік 11 років і старше), звіт когось із батьків чи вчителя	Принаймні кожні 2–3 роки або за клінічними показаннями
Біхевіоральне/емоційне	3–18 років	Behavioral Assessment Scale for Children — друге видання (BASC-2) <sup>101</sup> ; самостійно (вік 8 років і старше), звіт когось із батьків чи вчителя	Принаймні кожні 2–3 роки або за клінічними показаннями
	Дорослі	Beck Depression Inventory — друге видання (BDI-II) і/або Beck Anxiety Inventory (BAI) <sup>102,103</sup>	Принаймні кожні 2–3 роки або за клінічними показаннями
Адаптивні навички	>3 років	Adaptive Behavior Assessment System — друге видання (ABAS-II) <sup>104</sup>	Принаймні кожні 2–3 роки або за клінічними показаннями
	Дорослі	Adaptive Behavior Assessment System — друге видання (ABAS-II)	За клінічними показаннями

## ЛІТЕРАТУРА

1. Howell RR. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: phenylketonuria: screening and management, October 16–18, 2000. *Pediatrics* 2001;108(4):972–982.
2. Lord J, Thomason MJ, Littlejohns P, et al. Secondary analysis of economic data: a review of cost-benefit studies of neonatal screening for phenylketonuria. *J Epidemiol Community Health* 1999;53:179–186.
3. Dhondt JL, Farriaux JP, Saily JC, Lebrun T. Economic evaluation of cost-benefit ratio of neonatal screening procedure for phenylketonuria and hypothyroidism. *J Inherit Metab Dis* 1991;14:633–639.
4. Lee PJ, Amos A, Robertson L, et al. Adults with late diagnosed phenylketonuria and severe challenging behavior: a randomized placebo-controlled trial of phenylalanine-restricted diet. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(6): 631– 635.
5. Mitchell JJ. Phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al. (eds). GeneReviews™ [Internet]. University of Washington, Seattle: Seattle, WA, 2000:1993-2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1504/>.
6. Kayaalp E, Treacy E, Waters PJ, Byck S, Nowacki P, Scriver CR. Human phenylalanine hydroxylase mutations and hyperphenylalaninemia phenotypes: a meta-analysis of genotype-phenotype correlations. *Am J Hum Genet* 1997;61:1309–1317.
7. Scriver CL, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver C, Beaudet AL, Sly WS (eds). *The Metabolic And Molecular Bases Of Inherited Disease. 8th ed.* McGraw Hill: New York, NY, 2001:1667– 1724.
8. Lindegren M, Krishnaswami S, Fonnesbeck C, et al. *Adjuvant Treatment for Phenylketonuria (PKU)*. Comparative Effectiveness Review No. 56. AHRQ Publication: Rockville, MD, 2012:1–343.
9. Vockley J, Chapman KA, Arnold GL. Development of clinical guidelines for in born errors of metabolism: commentary. *Mol Genet Metab* 2013;108: 203– 205.
10. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963;32:338–343.
11. Chace DH, Millington DS, Terada N, Kahler SG, Roe CR, Hofman LF. Rapid diagnosis of phenylketonuria by quantitative analysis for phenylalanine and tyrosine in neonatal blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1993;39:66–71.
12. Shapira EBM, Miller J, Africk D. *Plasma Amino Acid Analysis. Biochemical Genetics: A Laboratory Manual.* Oxford Press: New York, NY; 1989.
13. McHugh D. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project. *Genet Med* 2011;13:230–254.

14. Marquardt G, Rinaldo P. Enhanced interpretation of newborn screening results without analyte cutoff values. *Genet Med* 2012;14:648–655.
15. Norman R, Haas M, Wilcken B. International perspectives on the costeffectiveness of tandem mass spectrometry for rare metabolic conditions. *Health Policy* 2009;89:252–260.
16. Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Mol Genet Metab* 2011;104:S2–S9.
17. Blau N, Burgard P. *Disorders of Phenylalanine and Tetrahydrobiopterin. Physicians' Guide to the Treatment and Follow-up of Metabolic Diseases*. Springer: Heidelberg; 2005:89–105.
18. Scriver CR, Waters PJ. Monogenic traits are not simple: lessons from phenylketonuria. *Trends Genet* 1999;15:267–272.
19. 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.
20. Güttler F, Guldberg P. Mutation analysis anticipates dietary requirements in phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159(suppl 2):S150–S153.
21. Zschocke J, Hoffmann GF. PAH gene mutation analysis in clinical practice – comments on mutation analysis anticipates dietary requirements in phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159(suppl 2):S154–S155.
22. Greeves LG, Patterson CC, Carson DJ, et al. Effect of genotype on changes in intelligence quotient after dietary relaxation in phenylketonuria and hyperphenylalaninaemia. *Arch Dis Child* 2000;82:216–221.
23. Trefz FK, Scheible D, Götz H, Frauendienst-Egger G. Significance of genotype in tetrahydrobiopterin-responsive phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32:22–26.
24. Weglage J, Ullrich K, Pietsch M, Fünders B, Zass R, Koch HG. No fine motor deficits in patients with untreated non-phenylketonuria hyperphenylalaninaemia. *Acta Paediatr* 1996;85:320–323.
25. Costello PM, Beasley MG, Tillotson SL, Smith I. Intelligence in mild atypical phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1994;153:260–263.



26. Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA, et al. Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninaemia: experience in a paediatric population. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:443–448.
27. Diamond A, Prevor M, Callender G, Druin DP. Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU. *Monographs Soc Res Child Dev* 1977;62(4):1–206.
28. Weglage J, Pietsch M, Feldmann R, et al. Normal clinical outcome in untreated subjects with mild hyperphenylalaninemia. *Pediatr Res* 2001;49:532–536.
29. Singh RH, Rohr F, Frazier D, et al. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med*, e-pub ahead of print 2 January 2014.
30. Ney DM, Gleason ST, vanCalcar SC, et al. Nutrition management of PKU with glycomacropeptide from cheese whey. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:32–39.
31. Singh R, Acosta P, Burton B, et al. *Tracking Long-term Outcomes: Development of Care Data Elements (CDE) for Phenylketonuria*. 4th GMDI Education Conference: New Orleans, LA, 2012.
32. Gregory CO, Yu C, Singh RH. Blood phenylalanine monitoring for dietary compliance among patients with phenylketonuria: comparison of methods. *Genet Med* 2007;9:761–765.
33. Modan-Moses D, Vered I, Schwartz G, et al. Peak bone mass in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:202–208.
34. 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.
35. Ziesch B, Weigel J, Thiele A, et al. Tetrahydrobiopterin (BH(4)) in PKU: effect on dietary treatment, metabolic control, and quality of life. *J Inherit Metab Dis* 2012;35(6):983–992.
36. Leuret O, Barth M, Kuster A, et al. Efficacy and safety of BH4 before the age of 4 years in patients with mild phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:975–981.
37. Utz JR, Lorentz CP, Markowitz D, et al. START, a double blind, placebo-controlled pharmacogenetic test of responsiveness to sapropterin dihydrochloride in phenylketonuria patients. *Mol Genet Metab* 2012;105:193–197.

38. 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.
39. Cunningham A, Bausell H, Brown M, et al. Recommendations for the use of sapropterin in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2012;106:269–276.
40. Shintaku H, Ohwada M. Long-term follow-up of tetrahydrobiopterin therapy in patients with tetrahydrobiopterin deficiency in Japan. *Brain Dev* 2012; 35(5):406–410.
41. Trefz FK, Burton BK, Longo N, et al.; Sapropterin Study Group. Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria: a phase III, randomized, double-blind, placebocontrolled study. *J Pediatr* 2009;154:700–707.
42. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, et al. Large neutral amino acids in the treatment of phenylketonuria (PKU). *J Inherit Metab Dis* 2006;29:732–738.
43. Longo N, Burton B, Harding C, et al. *A Phase 2, Open-Label, Dose-Finding and the Long Term Extension Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Tolerability of Multiple Subcutaneous Doses of rAvPAL-PEG in Patients With Phenylketonuria*. American College of Medical Genetics and Genomics 2012 Annual Meeting: Charlotte, NC, 2012.
44. Brumm VL, Bilder D, Waisbren SE. Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2010;99(suppl 1):S59–S63.
45. Smith I, Beasley MG, Wolff OH, Ades AE. Behavior disturbance in 8-year-old children with early treated phenylketonuria. Report from the MRC/DHSS Phenylketonuria Register. *J Pediatr* 1988;112:403–408.
46. Smith I, Knowles J. Behaviour in early treated phenylketonuria: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2000;159(suppl 2):S89–S93.
47. Sullivan JE, Chang P. Review: emotional and behavioral functioning in phenylketonuria. *J Pediatr Psychol* 1999;24:281–299.
48. Waisbren SE, Levy HL. Agoraphobia in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 1991;14:755–764.
49. Burton BK, Leviton L, Vespa H, et al. A diversified approach for PKU treatment: routine screening yields high incidence of psychiatric distress in phenylketonuria clinics. *Mol Genet Metab* 2013;108:8–12.

50. Simon E, Schwarz M, Roos J, et al. Evaluation of quality of life and description of the sociodemographic state in adolescent and young adult patients with phenylketonuria (PKU). *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:25.
51. Bosch AM, Tybout W, van Spronsen FJ, de Valk HW, Wijburg FA, Grootenhuis MA. The course of life and quality of life of early and continuously treated Dutch patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:29–34.
52. Demirkol M, Gizewska M, Giovannini M, Walter J. Follow up of phenylketonuria patients. *Mol Genet Metab* 2011;104:S31–S39.
53. Rohr FJ, Doherty LB, Waisbren SE, et al. New England Maternal PKU Project: prospective study of untreated and treated pregnancies and their outcomes. *J Pediatr* 1987;110:391–398.
54. Brown AS, Fernhoff PM, Waisbren SE, et al. Barriers to successful dietary control among pregnant women with phenylketonuria. *Genet Med* 2002;4:84–89.
55. 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.
56. Matalon KM, Acosta PB, Azen C. Role of nutrition in pregnancy with phenylketonuria and birth defects. *Pediatrics* 2003;112(6 Pt 2):1534–1536.
57. Tessier R, Nowak E, Assoun M, et al. Maternal phenylketonuria: low phenylalanine might increase the risk of intra uterine growth retardation. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35:993–999.
58. 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.
59. Koch R, Hanley W, Levy H, et al. Maternal phenylketonuria: an international study. *Mol Genet Metab* 2000;71:233–239.
60. Bradburn NC, Wappner RS, Lemons JA, Meyer BA, Roberts RS. Lactation and phenylketonuria. *Am J Perinatol* 1985;2:138–141.
61. Fox-Bacon C, McCamman S, Therou L, Moore W, Kipp DE. Maternal PKU and breastfeeding: case report of identical twin mothers. *Clin Pediatr (Phila)* 1997;36:539–542.
62. Srinivasan BS, Evans EA, Flannick J, et al. A universal carrier test for the long tail of Mendelian disease. *Reprod Biomed Online* 2010;21:537–551.

63. Mallolas J, Milà M, Lambruschini N, Cambra FJ, Campistol J, Vilaseca MA. Biochemical phenotype and its relationship with genotype in hyperphenylalaninemia heterozygotes. *Mol Genet Metab* 1999;67:156–161.
64. Pietz J, Dunckelmann R, Rupp A, et al. Neurological outcome in adult patients with early-treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1998;157:824–830.
65. Burgard P. Development of intelligence in early treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159(suppl 2):S74–S79.
66. Koch R, Burton B, Hoganson G, et al. Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. *J Inherit Metab Dis* 2002;25:333–346.
67. Waisbren SE, Schnell RR, Levy HL. Diet termination in children with phenylketonuria: a review of psychological assessments used to determine outcome. *J Inherit Metab Dis* 1980;3:149–153.
68. Azen C, Koch R, Friedman E, Wenz E, Fishler K. Summary of findings from the United States Collaborative Study of children treated for phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1996;155 Suppl 1:S29–S32.
69. Fishler K, Azen CG, Henderson R, Friedman EG, Koch R. Psychoeducational findings among children treated for phenylketonuria. *Am J Ment Defific* 1987; 92:65–73.
70. Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, Burnett JR. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol Rev* 2007;17:91–101.
71. Sternberg RJ, Grigorenko EL. Intelligence and culture: how culture shapes what intelligence means, and the implications for a science of well-being. *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci* 2004;359:1427–1434.
72. Pennington BF, van Doorninck WJ, McCabe LL, McCabe ER. Neuropsychological deficits in early treated phenylketonuric children. *Am J Ment Defific* 1985;89: 467–474.
73. Welsh MC, Pennington BF, Ozonoff S, Rouse B, McCabe ER. Neuropsychology of early-treated phenylketonuria: specific executive function deficits. *Child Dev* 1990;61:1697–1713.
74. Weglage J, Ullrich K, Pietsch M, Fünders B, Zass R, Koch HG. Untreated nonphenylketonuric- hyperphenylalaninaemia: intellectual and neurological outcome. *Eur J Pediatr* 1996;155 Suppl 1:S26–S28.

75. Huijbregts SC, de Sonnevile LM, van Spronsen FJ, Licht R, Sergeant JA. The neuropsychological profile of early and continuously treated phenylketonuria: orienting, vigilance, and maintenance versus manipulation-functions of working memory. *Neurosci Biobehav Rev* 2002;26:697–712.
76. Stemerding BA, van der Meere JJ, van der Molen MW, et al. Information processing in patients with early and continuously-treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1995;154:739–746.
77. Ris MD, Williams SE, Hunt MM, Berry HK, Leslie N. Early-treated phenylketonuria: adult neuropsychologic outcome. *J Pediatr* 1994;124:388–392.
78. Christ SE, Huijbregts SC, de Sonnevile LM, White DA. Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. *Mol Genet Metab* 2010;99(suppl 1):S22–S32.
79. Sharman R, Sullivan K, Young R, McGill J. Biochemical markers associated with executive function in adolescents with early and continuously treated phenylketonuria. *Clin Genet* 2009;75:169–174.
80. Brumm VL, Grant ML. The role of intelligence in phenylketonuria: a review of research and management. *Mol Genet Metab* 2010;99 (suppl 1):S18–S21.
81. Gassió R, Fusté E, López-Sala A, Artuch R, Vilaseca MA, Campistol J. School performance in early and continuously treated phenylketonuria. *Pediatr Neurol* 2005;33:267–271.
82. Antshel KM, Waisbren SE. Timing is everything: executive functions in children exposed to elevated levels of phenylalanine. *Neuropsychology* 2003;17: 458–468.
83. Channon S, German E, Cassina C, Lee P. Executive functioning, memory, and learning in phenylketonuria. *Neuropsychology* 2004;18:613–620.
84. Smith I, Beasley MG, Ades AE. Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1990;65:472–478.
85. DeRoche K, Welsh M. Twenty-five years of research on neurocognitive outcomes in early-treated phenylketonuria: intelligence and executive function. *Dev Neuropsychol* 2008;33:474–504.
86. Waisbren SE, Noel K, Fahrback K, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab* 2007;92:63–70.

87. Antshel KM, Waisbren SE. Developmental timing of exposure to elevated levels of phenylalanine is associated with ADHD symptom expression. *J Abnorm Child Psychol* 2003;31:565–574.
88. Arnold GL, Vladutiu CJ, Orłowski CC, Blakely EM, DeLuca J. Prevalence of stimulant use for attentional dysfunction in children with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2004;27:137–143.
89. Gentile JK, Ten Hoedt AE, Bosch AM. Psychosocial aspects of PKU: hidden disabilities—a review. *Mol Genet Metab* 2010;99(suppl 1):S64–S67.
90. Kazak AE, Reber M, Snitzer L. Childhood chronic disease and family functioning: a study of phenylketonuria. *Pediatrics* 1988;81:224–230.
91. Waisbren S, White DA. Screening for cognitive and social-emotional problems in individuals with PKU: tools for use in the metabolic clinic. *Mol Genet Metab* 2010;99(suppl 1):S96–S99.
92. DeNavas-Walt C, Proctor BD, Smith JC. U.S. Census Bureau, Current Population Reports, P60-239. *Income, Poverty, and Health Insurance Coverage in the United States: 2010*. U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 2011.
93. American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians, Transitions Clinical Report Authoring Group, Cooley WC, Sagerman PJ. Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. *Pediatrics* 2011;128:182–200.
94. Crowley R, Wolfe I, Lock K, McKee M. Improving the transition between paediatric and adult healthcare: a systematic review. *Arch Dis Child* 2011;96:548–553.
95. Harden PN, Walsh G, Bandler N, et al. Bridging the gap: an integrated paediatric to adult clinical service for young adults with kidney failure. *BMJ* 2012;344: e3718.
96. Scriver CR. The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Hum Mutat* 2007;28:831–845.
97. Bayley N. *Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition (Bayley–III)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 2005.
98. Wechsler D. *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence - Third Edition (WPPSI-III)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 2002.
99. Wechsler D. *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence – 2nd edition (WASI-II)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 2011.

100. Gioia GA, Peter K, Guy S, Kenworthy L. *Behavior Rating Inventory of Executive Functioning (BRIEF)*. PAR: Lutz, FL; 2000.
101. Kamphaus RW. *The Behavioral Assessment System for Children - Second edition*. American Guidance Service: Circle Pines, MN; 2005.
102. Beck AT, Steer RA, Brown G. *Beck Depression Inventory - 2nd edition (BDI-II)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 1996.
103. Beck A. *Beck Anxiety Inventory (BAI)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 1993.
104. Harrison P, Oakland T. *Adaptive Behavior Assessment System-Second Edition (ABAS-II)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 2003.

**Список літератури, використаної в коментарях робочої групи:**

- 1.