# ПОШУКОВА РОБОТА

# Фенілкетонурія: клініка, діагностика, лікування

Спадкові хвороби займають помітне місце серед патологій людини: 5000 нозологічних форм належать до спадкових порушень (всього в патології людини відомо 20000 нозологічних форм). Завдяки розвитку вчення про функцію геному останніми роками виявлені нові спадкові порушення обміну речовин (СПОР), і сьогодні їх налічується близько 700. Особливістю спадкових порушень обміну речовин є глибокі біохімічні розлади, викликані різними мутаціями ядерної або мітохондріальної ДНК. Клінічні ознаки спадкового порушення обміну речовин досить довго можуть носити неспецифічний характер, що значно погіршує можливість своєчасної їх діагностики. Пізня діагностика призводить до повної маніфестації СПОР аж до інвалідизації, тоді як рання діагностика й адекватне лікування зупиняють порушений метаболізм, спрямовуючи його в нормальне русло за рахунок патогенетичної терапії. Деякі порушення обміну речовин стали моделлю можливості впливу на експресію патологічного гену за рахунок замісної або кофакторної терапії. Фенілкетонурія (ФКУ) займає особливе місце серед порушень СПОР, бо належить до категорії частих спадкових хвороб в Україні, досить легко діагностується і має розроблені підходи до ефективного лікування. Але слід відмітити, що не вся система допомоги сім’ям, які мають дітей з ФКУ, функціонує у повному обсязі. Глибоких знань лікарів із діагностики, клініки і лікування ФКУ чекають сьогодні сотні сімей. Саме тому колектив авторів на підставі багаторічної практики та зі врахуванням світового досвіду створив методичні вказівки.

Фенілкетонурія - дефект метаболізму амінокислоти фенілаланіну (ФА). У нормі ФА розщеплюється по тирозиновому шляху. Дефіцит ферменту фенілаланін-гідроксилази чи його кофактора тетрагідробіоптерину приводить до накопичення ФА в біологічних рідинах організму. Існують декілька клінічно та біохімічно гетерогенних форм ФКУ. Таким чином, ФКУ - це група моногених рецесивних захворювань із подібним патогенезом та клінікою. Можна виділити три головних, загальних для них ознаки: підвищення рівня ФА в крові, моногенне аутосомно-рецесивне успадкування, початок у ранньому дитячому віці.

Історія вивчення спадкових порушень обміну починається з 1900 р., коли Garrod висловив припущенння про наявність хвороб обміну, що передаються від батьків до дітей. У 1934 р. Folling, досліджуючи сечу дитини з розумовою відсталістю, виявив продукти метаболізму ФА - фенілпіровиноградну кислоту. Таким чином вперше була описана ФКУ (фенілпіровиноградна ацидурія) як спадкове метаболічне порушення, що приводить до розумової відсталості. У 1953 р. Bickel повідомив про ефективність лікування, що зменшує частину клінічних проявів, які спостерігаються при ФКУ, та запропонував раннє виявлення разом із відповідною терапією, що запобігає ураженню мозку хворих на ФКУ. Це навело на думку про необхідність виявлення цієї хвороби до появи клінічних проявів за допомогою скринінгових програм. Першим кроком на цьому шляху була діагностика з використанням сечового тесту, але наявність певних труднощів (збір зразків, транспортування до централізованої лабораторії) вимагала подальших пошуків. Так, у 1959 році Guthrie запропонував мікробіологічний метод для виявлення підвищеної кількості ФА й інших метаболітів у зразках капілярної крові, висушених на фільтрувальному папері, відкривши нову еру в лабораторній діагностиці вроджених ензимопатій. Паралельно McCaman і Robins запропонували флюориметричний метод визначення ФА в сироватці крові. Пізніше виникла модифікація цього методу для визначення ФА в сухих плямах крові. Тепер у централізованих лабораторіях світу як перший етап масового скринінгу новонароджених на ФКУ використовується і мікробіологічна, і флюориметрична методики.

З метою раннього виявлення ФКУ на доклінічному етапі в усьому світі з 1963 року широко застосовується скринінг новонароджених. У Харківському міжрегіональному Центрі клінічної генетики та пренатальної діагностики програма масового скринінгу новонароджених на ФКУ проводиться з 1986 року згідно наказів # 787 МОЗ СРСР від 12.06.85 р. «О мерах по дальнейшему развитию медико-генетической помощи населению», #77 МОЗ України від 1993 р. «Про стан та заходи подальшого розвитку медико-генетичної допомоги в Україні».

Для біохімічного контролю за вмістом ФА в крові використовуються методи тонкошарової хроматографії. Вперше хроматографію описав вчений-ботанік Цвет, вивчаючи рослинний хлорофіл. Для аналізу амінокислот (АК) хроматографічні методи почали використовувати після відкриття нінгідринової реакції у 40-х роках XX сторіччя. Надалі були розроблені та використовуються досьогодні модифікації хроматографічних методів аналізу АК: тонкошарова хроматографія, іоннообмінна хроматографія, високоефективна рідинна хроматографія.

У 80-х роках XX сторіччя були розроблені методи молекулярної діагностики, які дозволили ідентифікувати мутації, що призводять до розвитку захворювання. Нині відомо понад 300 мутацій у гені, що кодує фенілаланін-4-гідроксилазу, внаслідок чого розвивається ФКУ чи гіперфенілаланінемія (ГФА). За допомогою цих методів стало можливим виявлення гетерозиготних носіїв, що дуже важливо при проведенні медико-генетичного консультування.

Діагностика ФКУ грунтується на даних первинного скринінгу, сукупності клінічних і генеалогічних даних, результатах біохімічного та молекулярно-генетичного досліджень.

## Лікування дітей, хворих на ФКУ

Лікування спадкових захворювань проводиться шляхом втручання в різні ланцюги патогенезу та на різних етапах розвитку хвороби. В залежності від рівня біохімічного дефекту, підходи до лікування спадкових хвороб зводяться або до виведення будь-якого продукту, або до компенсації: якщо ген не працює, то необхідно компенсувати його продукт; якщо ген діє не так, як треба, утворюючи при цьому токсичні продукти, то необхідні видалення таких продуктів та компенсація основної функції; якщо ген продукує багато продукту, то надлишок останнього видаляють.

Одним з найбільш розповсюджених підходів до лікування ФКУ є корекція на рівні субстрату. Субстратом у даному випадку називається той компонент їжі (наприклад, фенілаланін), який підлягає метаболізму за допомогою генетично детермінованого ферменту (при ФКУ — фенілаланін), а при спадковому захворюванні його перетворення порушене. Накопичення проміжних продуктів його обміну призводить до розгортання основних клінічних ознак хвороби. Дієтичне обмеження — найперша та успішна міра лікування багатьох спадкових хвороб, у тому числі й ФКУ. При ФКУ призначають дієту з низьким вмістом ФА. Відтак, незважаючи на відсутність ФА-гідроксилази печінки, переривається патогенетична ланка у розвитку хвороби: лікувальною дієтою реально запобігти розумовій відсталості дитини, що страждає на ФКУ. **Сутність лікувального харчування — виключення з раціону продуктів, що містять велику кількість білка**. Запорукою успіху в лікуванні ФКУ є грамотно складене меню та правильно організований розклад харчування.

Повноцінна лікувальна дієта для хворих на ФКУ формується з двох компонентів — меню вегетаріанського типу з використанням малобілкових продуктів харчування та щоденного прийому лікувального продукту у вигляді суміші амінокислот або гідролізатів білка, які не містять ФА, з додаванням вітамінів та мікроелементів, що заміщує собою тваринний білок їжі.

Для профілактики тяжких проявів захворювання потрібні рання діагностика та дієтотерапія, що розпочата з перших днів життя дитини. Своєчасно призначена дієтотерапія попереджує розвиток розумової затримки, неадекватної поведінки. Обмеження ФА для хворого на ФКУ необхідно впродовж всього життя, але після 10 років раціон розширюється. Рекомендується залишатися під наглядом лікаря і після розширення дієти дівчатам та жінкам у дітородному віці; при бажанні стати матір’ю до настання вагітності вони повинні знову перейти на спеціалізовану дієту та строго дотримуватись її до народження дитини.

Дитина, хвора на ФКУ, повинна перебувати під наглядом лікаря-генетика. Призначення лікування іншими спеціалістами може призвести до стійкого порушення стану дитини. Наприклад, антибіотики, церебролізин, лецитин спричиняють різке й тривале підвищення рівню ФА в сироватці крові хворої дитини. НЕ ДОЗВОЛЯЄТЬСЯ хворим на ФКУ додавати до харчових страв аспартам — штучний підсолоджувач, який містить понад 50% ФА. Аспартам можна знайти в багатьох продуктах харчування: в їжі, напоях, цукерках та жувальній гумці, жувальних формах вітамінів, іноді в ліках. Його торгова позначка — Е951.

Для хворої дитини різко обмежують ФА, що надходить із їжею. З цією метою виключають продукти з високим рівнем білка (м’ясо, рибу, ковбаси, яйця, сир, хлібобулочні вироби, крупи, бобові, горіхи, шоколад тощо). Молоко, овочі, фрукти вводять у дієту, виходячи з розрахунку ФА, який вони містять (в 1 г білка приблизно 50 мг ФА).

ФА є незамінною амінокислотою, мінімальна потреба в ній повинна бути задоволена для забезпечення нормального росту та розвитку дитини.

Чим менший вік дитини, тим більше надходження ФА їй потрібно. Припустима кількість ФА на добу для хворих на ФКУ, в залежності від віку, наведена в [таблиці 5](file:///D:\T%20E%20L%20E%20P%20O%20R%20T%20pro\health-ua%20com\tabl-4-4.html).

Ці дані треба брати за основу при складанні лікувального раціо-ну. Однак необхідно враховувати індивідуальну толерантність хворого до ФА, що визначається під час лікування. За основне джерело білка використовують спеціалізовані лікувальні продукти, що про-йшли клінічну апробацію в Україні, — гідролізати білка («Афенілак», Росія; «Лофеналак», США) або суміші амінокислот («Тетрафен», Росія; «Феніл-Фрі», США; PKU-1, PKU-1mix, PKU-2, Німеччина), частково або повністю звільнені від ФА. Для хворих дітей першого року життя призначають «Афенілак», «Лофеналак», «Аналог-ХР». Ці лікувальні продукти наближені за складом до молока матері та збалансовані за всіма харчовими компонентами. Продукти для дітей, старших від 1 року («Тетрафен», «Феніл-Фрі», PKU-2), містять білковий компонент, мінеральні речовини, вітаміни, іноді вуглеводи. «Тетрафен» рекомендується також для вагітних жінок, хворих на ФКУ. До теперішнього часу в нашій країні для лікування хворих на ФКУ використовувались тільки спеціа-лізовані продукти, виготовлені фірмами країн далекого зарубіжжя. Найбільше поширення отримали суміші, що виробляє американська компанія MEADJONSON: «Лофеналак» — гідролізат казеїну зі зниженою кількістю ФА для дітей першого року життя, що містить вуглеводи, жири, мінеральні речовини та вітаміни; «Феніл-Фрі» — суміш амінокислот без ФА з додаванням вуглеводів та невеликої кількості жиру для хворих на ФКУ дітей, старших за 1 рік. Останній продукт не дуже зручний у використанні для дітей, старших за 2 роки, оскільки мало містить білка (20 г у 100 г сухого продукту), потребує призначення великого об’єму суміші на добу, що може важко переноситися дитиною.

При визначенні лікувального продукту батьки та лікарі повинні мати вибір не тільки тому, що кожен з них має свої особливості, але й тому, що не буває двох однакових хворих на ФКУ навіть при одній і тій самій генетичній формі хвороби.

Наразі з успіхом використовуються лікувальні суміші для хворих на ФКУ, створені АО «НУТРІТЕК» (Росія): спеціалізований продукт «Афенілак» — для дітей першого року життя, склад якого адаптований за всіма компонентами, аналогічно до замінників грудного молока. Мінеральний та вітамінний склад, наближений до жіночого молока, має спеціалізований продукт «Тетрафен», призначений для дієтичного харчування хворих на ФКУ дітей, старших від 1 року. Це суміш амінокислот з вітамінами, мінеральними речовинами, вуглеводами. Вуглеводи входять до складу «Тетрафену» як суміш декстринмальтозної патоки, глюкози, крохмалю, що значно покращує смак продукту. «Тетрафен» містить міні-мальну кількість ФА (дозволений діапазон — 0,0-0,5 г на 100 г азоту), добре розчинний у воді і має задовільні органолептичні властивості.

Дітям, хворим на ФКУ, призначають харчування в залежності від віку та маси тіла. При визначенні необхідного хімічного складу добового раціону дитини орієнтуються на фізіологічні вікові потреби в харчових інгредієнтах та калоріях ([табл. 6](file:///D:\T%20E%20L%20E%20P%20O%20R%20T%20pro\health-ua%20com\tabl-5-4.html)).

Білок, за рахунок природних продуктів, у дієті розраховується, виходячи з припустимої добової кількості ФА ([табл. 5](file:///D:\T%20E%20L%20E%20P%20O%20R%20T%20pro\health-ua%20com\tabl-4-4.html)). При цьому він складає в раціоні 20-22% від вікової фізіологічної норми білка. Недостатня кількість білка доповнюється за рахунок вказаних вище спеціалізованих продуктів. У разі, коли продукт, який використовується, містить значну кількість ФА (наприклад, у «Лофеналаці» — понад 50 мг у 100 г сухого продукту), при складанні раціону надходження білка з природних продуктів слід відповідно зменшити.

Визначення білка в раціоні хворого на ФКУ розпочинається з ви-значення допустимого добового об’єму фенілаланіну, який залежить від віку та маси тіла дитини. В дієтології фенілкетонурії загальновизначено положення: 50 мг фенілаланіну = 1 г білка, що дає можливість визначити кількість натурального білка, яку хворий може безпечно отримати з натуральних продуктів.

,   
де ДКБ — добова кількість білка, БПП — білок природних продуктів, КБССП — кількість білка в 100 г сухого спеціалізованого продукту.



Особливості складання раціону для хворих на ФКУ, пов’язані з необхідністю виключення продуктів тваринного походження. Це призводить не тільки до дефіциту білка, але й жиру. Голов-ним джерелом жирів для хворих є рослинне і вершкове (свіже та топлене) масло. Рослинне масло містить поліненасичені жирні кислоти, необхідні для організму дитини, а тому його обов’язково слід додавати до раціону. Кількість жиру в дієті має бути в межах, що забезпечують 30-35% загальної калорійності їжі.

Вуглеводний компонент дієти коригують включенням до раціону дитини різних овочів, фруктів, соків, цукру, а також продуктів, що містять крохмаль. Кількість вуглеводів у раціоні хворої дитини повинна забезпечити 50-60% загальної калорійності.

Основним джерелом мінеральних речовин та вітамінів є вищезазначені спеціалізовані продукти.

Суміш амінокислот та гідролізати білка вводять до раціону хворої дитини поступово. Початкові дози складають 1/3-1/5 від добової кількості препарату. Протягом першого тижня кількість гідролізату білка підвищують та доводять до повної дози. Одночасно в раціоні зменшують частку білка природних продуктів. Дітям першого року життя гідролізат білка більш раціонально додавати до кожного приймання їжі. Дітям, старшим за 1 рік, його дають 2 рази на день — зранку та в полудень з різними соками або солодким чаєм. Специфічний смак та запах вказаних продуктів може призводити до зниження апетиту у дітей, появи нудоти та блювоти, а у деяких дітей — до відмови від їжі та проявів диспепсії. У цих випадках, а також у гострому періоді інтеркурентних захворювань рекомендується зменшити дозу, або повністю виключити суміш з дієти на 1-3 дні. Однак виключення продукту з раціону хворої дитини не повинно бути тривалим, тому що це може призвести до білкової недостатності.

Організація харчування дітей, хворих на ФКУ, визначається їхніми віковими особливостями. В перші місяці життя дитини єдиним джерелом природного білка є грудне молоко або адаптовані молочні суміші — замінники жіночого молока. Їх кількість розраховують, беручи до уваги добову дозу ФА. Грудне молоко або адаптовану молочну суміш поєднують з необхідною кількістю гідролізату, що розводять кип’яченою водою. Загальний об’єм отриманої суміші залежить від віку та ваги дитини.

Поступово раціон хворого розширюють: з 3-місячного віку призначають фруктові та ягідні соки (починаючи з 5-10 крапель, до 30-50 мл на день у 2-3 прийоми), у 3,5 місяці вводять фруктові пюре. В 4-4,5 місяці вводять перше підгодовування у вигляді овочевих пюре або плодоовочевих консервів без додавання молока, що випускаються спеціально для дитячого харчування.

У 5 місяців діти починають отримувати кашу з протертого саго або безбілкової крупки та киселі. З 6-7 місяців у харчування дитини додають муси, які готуються з використанням амілопектинового крохмалю, що розбухає, та фруктового соку.

Набір продуктів, характер страв для дітей старшого віку (після 1 року життя) значно відрізняється від дієти здорових дітей. В раціоні переважають овочі та фрукти зав-дяки невисокому вмісту в них ФА. Відмова від високобілкових продуктів, включаючи круп’яні, макаронні, хлібобулочні вироби, пов’я-зана з лімітом ФА, збіднює раціон хворих дітей, не дає можливості забезпечити достатній об’єм страв та необхідну їх енергетичну цінність. У зв’язку з цим доцільно використовувати спеціальні безбілкові продукти, створені на основі пшеничного або кукурудзяного крохмалю: безбілкові макаронні вироби, саго, крупку сагозамінника, безбілковий хліб та кондитерські вироби (кекс), спеціальні безбілкові крупи для приготування перших та других страв, крохмаль кукурудзяний, крохмаль набухаючий екструзивний, крохмаль набухаючий амілопектиновий. Останні два види крохмалю не потребують теплової обробки. При збиванні утворюють пишну масу, яку можна застосовувати для приготування мусів, а також з метою збільшення об’єму інших овочевих страв. Для швидкого приготування киселів, пудингів та супів зручно використовувати нові спе-ціальні малобілкові напівфабрикати цих страв, вироблені на основі крохмалю з додаванням різних овочевих та ягідних домішок, що створені у ВНДІ крохмалопродуктів (Росія).

При вказаній дієті загальну кількість білка в раціоні, як правило, не вдається довести до фізіологічної норми через обмеження вмісту ФА. Однак для нормального розвитку дитини калорійність раціону повинна відповідати віковим нормам. Необхідну кількість калорій хворій дитині забезпечують за рахунок деякого збільшення норми жирів та вуглеводів (але не більше ніж 10% проти вікових фізіологічних норм). З цією метою, окрім рослинного, вершкового свіжого та топленого масла використовують рослинний маргарин, сметану (до 5-10 г для заправки супів і салатів). Із солодощів, окрім цукру, дозволяється вживати мед, варення, джем. У ВНДІ крохмалопродуктів для хворих на ФКУ спеціально створені малобілкові цукерки на зразок помадки на основі глюкози з додаванням різних соків.

Враховуючи особливості малобілкової дієти, велике значення надається якості виготовлення їжі для хворих дітей. Вона повинна бути максимально різноманітною, смачно приготованою, мати привабливий зовнішній вигляд. Все це дуже важливо для збереження апетиту дитини та кращого засвоєння їжі.

Дієтичне лікування хворих дітей треба проводити під суворим контролем кількості ФА в сироватці крові. Цей показник є головним критерієм оцінки ефективності лікування та повинен бути у межах 3-6 мг%. В разі, якщо рівень ФА в сироватці крові знижується до 2 мг% або перевищує 8 мг%, необхідно проводити відповідну корекцію білка в раціоні хворого.

Контрольні дослідження кількості ФА в сироватці крові проводять на початку лікування — 1 раз на тиждень, при досягненні рекомендованих показників — щомісячно впродовж першого року життя дитини. У дітей, старших за 1 рік, при стабільних показниках дослідження з визначення рівня ФА можна проводити один раз на 2-3 місяці. Не рекомендується проводити дослідження, якщо дитина хвора або напередодні не з’їла повністю весь призначений раціон, оскільки результати можуть бути недостовірними.

Відміну дієтичного лікування треба розпочинати не раніше від досягнення дитиною 10-річного віку. Розширення лікувального раціону проводять поступово. Нові для хворої дитини продукти вводять обережно, з одночасним зменшенням кількості гідролізату білка або суміші амінокислот. Спочатку вводять продукти з невисоким вмістом ФА під постійним контролем його кількості в раціоні дитини, пізніше в поступово зростаючих кількостях вводять високобілкові продукти, після чого гідролізат білка повністю виключають з дієти хворого.

Так, впродовж 1-2 тижнів у раціон дитини вводять кашу (рисову, гречану, геркулесову тощо), приготовану спочатку на воді, а потім — на воді наполовину з молоком. Кількість каші збільшується від 50 до 200 г. На третій тиждень до раціону додають звичайні макаронні вироби (до 20 г на добу). На 4-й тиждень дитині дають хліб: спочатку пшеничний — з 50 до 130 г на добу, потім житній — з 30 до 60 г на добу. На 5-му тижні дитина може отримувати молоко (кефір), починаючи з 50 мл, поступово збільшуючи об’єм до 350 мл на добу. На 6-му тижні в раціон дитини вводять (поступово) м’ясо — від 30 до 80 г, рибу — до 40 г, яйця — не більше 1/2 шт., сир — 40-50 г на добу. Рекомендується ці високобілкові продукти не поєднувати між собою, а давати ізольовано, по черзі протягом тижня. Повна відміна гідролізату білка здійснюється, зазвичай, впродовж 5-6 тижнів.

В цілому, розширений раціон для хворих на ФКУ за асортиментом продуктів мало відрізняється від раціону здорових дітей. Однак склад високобілкових продуктів (м’ясо, сир, яйця) у ньому обмежений, у зв’язку з чим середнє споживання білка на 1 кг маси тіла дитини дещо нижче від фізіологічних норм (для дітей у віці 10 років — приблизно 1,6 г/кг маси тіла). При цьому кількість жиру та вуглеводів можна підвищити на 8-10%, а калорійність раціону має бути у межах фізіологічних норм.

Концентрація ФА в сироватці крові після розширення дієти не повинна перевищувати 16 мг%. При більш високих показниках кількість білка в раціоні слід зменшувати.

Розширення лікувальних раціо-нів дітей, хворих на ФКУ, проводять строго індивідуально, під контролем лікаря. У разі погіршення загального стану, посилення збудженості хворого, порушення сну, відміну дієти треба затримати або уповільнити.

Всі діти, хворі на ФКУ, повинні перебувати під постійним наглядом педіатра та психоневролога для здійснення строгого контролю за розумовим та фізичним розвитком дитини.

Якщо відвідування медико-генетичних консультацій ускладнено, для хворих на ФКУ необхідно проводити заочний контроль за дієтотерапією.

Для дівчат, хворих на ФКУ, питання про тривалість дієтотерапії та її розширення має особливе значення, оскільки у подальшому, при бажані мати дитину, їм рекомендується дотримуватись спеціалізованої дієти до настання і впродовж всієї вагітності. Це значно знижує ризик народження неповноцінної дитини у матері, що хвора на ФКУ.

## Диспансерне спостереження хворих на ФКУ

Лікар-генетик відповідає за призначення лікування хворій дитині та дає відповідні рекомендації батькам.

Програма диспансерного спостереження включає регулярний контроль рівня ФА крові, систематичну оцінку соматичного, неврологічного та психічного статусу, ультразвукове спостереження за станом внутрішніх органів, лабораторний контроль показників крові, ДНК-діагностику для визначення характеру мутації, електрофізіологічні методи дослідження тощо. Для своєчасного здійснення консультацій та необхідних аналізів ми рекомендуємо дотримуватися наступної схеми обстеження дитини ([табл. 1](file:///D:\T%20E%20L%20E%20P%20O%20R%20T%20pro\health-ua%20com\tabl-28.html)).

Лікар-генетик (невропатолог, психоневролог) оцінює фізичний розвиток дитини, неврологічний статус, визначає спектр необхідних досліджень. Важливою є психологічна підтримка сім’ї дитини, хворої на ФКУ, яку повинні надавати лікарі-генетики.

Питання про обмеження профілактичного щеплення слід вирішувати обов’язковим направленням на комісію з обґрунтуванням причин відводу.

З огляду на апетит, харчові звички, обговорюючи з батьками особливості харчування дитини та її ставлення до лікувальних продуктів, лікар-дієтолог періодично здійснює новий розрахунок лікувальної дієти. Батьки можуть обговорити з лікарем рецептуру страв. Якщо вона задовольняє дієтологічні вимоги, страва може рівноцінно фігурувати в лікувальному меню дитини.

## Контроль рівня ФА

Надійним індикатором правильного розрахунку дієти є рівень ФА крові ([табл. 2](file:///D:\T%20E%20L%20E%20P%20O%20R%20T%20pro\health-ua%20com\tabl-1-4.html)). Збір крові зручно проводити в день консультації у лікаря. Вміст ФА крові визначається кількісними методами; він не повинен перевищувати 6-8 мг% та бути нижчим ніж 2 мг%. При проведенні збору крові для контролю рівня ФА слід дотримуватись наступного правила: збирати кров натще, в один і той же час доби (існують добові коливання рівня ФА в сироватці крові).

З метою напівкількісного контролю за вмістом ФА крові використовується метод тонкошарової хроматографії із сухих плям крові. Біохімічний контроль за ефективністю дієтотерапії рекомендується проводити за допомогою кількісного методу визначення ФА крові (флюориметричний метод визначення ФА в сироватці крові, високоефективна рідинна хроматографія). Регіональні медико-генетичні консультації, що не мають необхідного обладнання та реактивів для кількісного визначення ФА, можуть використовувати метод тонкошарової хроматографії визначення ФА в сухих плямах крові в поєднанні з періодичною кількісною оцінкою параметру, надсилаючи сухі плями капілярної крові до міжрегіонального медико-генетичного центру.

Цілеспрямовано займаючись тільки дієтичним лікуванням, багато батьків не приділяють особливої уваги тому, як розвивається їхня дитина, якими шляхами вона досягає тих чи інших знань. Важливо якомога раніше оцінити здібності дитини, заздалегідь адаптувати її до життя. Для цього необхідно чотири рази на рік (а при необхідності й частіше) відвідувати консультації психолога. Як правило, багато дітей із ФКУ, лікування яких проводилося вчасно й акуратно, навчаються в масовій школі й надалі ведуть нормальне життя, обираючи собі професію на власний розсуд.

## Проблеми психологічної адаптації сім’ї при виявленні у дитини ФКУ

Враховуючи те, що ФКУ є аутосомнорецесивним захворюванням, треба відзначити важливий у діагностиці психологічного статусу сім’ї факт — батьки є носіями патологічного гену, тобто вони вже мають вразливу психіку. Тому внутрішньородинні процеси, особливо пов’язані з їхньою дитиною, сприймаються ними на вже ураженому патологічному фоні. Дуже часто такі батьки розділяють життя родини на життя до хвороби дитини та життя після встановлення страшного діагнозу. Частіше за все, у них при повідомленні про хворобу дитини спостерігається реакція протесту чи „заперечення хвороби“. Вони ігнорують сам факт хвороби та протестують проти дії лікарів, хоча при цьому самі бачуть тяжкість стану дитини. Ця реакція теж пов’язана з гетерозиготним носійством. Нерідко лікарські пояснення важких наслідків або небезпеки хвороби призводять лише до негативних результатів. Ще однією частою реакцією на повідомлення про хворобу дитини є поява іпохондричних скарг у батьків, розвиток фобій, істероїдні реакції та неврастенічний синдром, що знову-таки пов’язано зі схильністю психіки до неадекватного реагування.

Після повідомлення та прийняття діагнозу ФКУ надходить неприємна інформація про тривалу дієтотерапію. Вона включає в себе дуже дорогі безбілкові препарати і призначається, як мінімум, до 16 років.

Ця проблема може вирішуватися за рахунок об’єднання батьків у „Асоціацію фахівців-генетиків та родин, що мають дітей, хворих на ФКУ“, що дозволяє отримувати спонсорські кошти на придбання ліків.

Нарешті, дуже важкою психологічною проблемою є встановлення діагнозу ФКУ в пізньому віці, коли захворювання вже повністю маніфестувало. Прийняття батьками того факту, що своєчасно призначена дієтотерапія не тільки запобігла б глибоким порушенням психофізичного розвитку (а діти, як правило, вже інваліди), а й дозволила б відвідувати масові школи, може привести до глибокої депресії з гіпертрофованим почуттям вини і навіть до суїцидальних спроб.

Слід відмітити, що поява у сім’ї дитини з ФКУ — це тяжка психотравмуюча ситуація, яка вимагає не тільки психотерапевтичної корекції, а й медикаментозної терапії батьків (транквілізатори, антидепресанти, седативні препарати). Лікарі повинні при спілкуванні з пацієнтами не наголошувати на тяжкості захворювання, а тільки спокійно та ввічливо перелічити проблеми хвороби і можливі шляхи лікування.

## Психіатричний аспект фенілкетонурії

1. Головні клінічні симптоми ФКУ, які потребують корекції лікаря-психіатра.
2. Інтелектуальна недостатність різних ступенів (переважно при несвоєчасно встановленому діагнозі).
3. Порушення поведінки з агресією, частими перепадами настрою, депресією, синдромом психомоторної розгальмованості.
4. Синдром атипового аутизму з порушенням соціальної взаємодії, спілкування.
5. Судомний синдром.
6. Психози.

Психопатологічні порушення при ФКУ — складні, поліморфні. Ступінь інтелектуального дефекту коливається від норми до глибокої ідіотії. Особливістю психічного недорозвитку є фаза прогредієнтної динаміки у перші 2-3 роки життя. Потім процес стабілізується і поступово з’являються ознаки еволютивної динаміки.

Структура інтелектуального дефекту легкого ступеня має ряд особливостей: переважно недостатність вищих психічних функцій (абстрактного мислення); мислення інертно цілеспрямоване; має місце недостатність концентрації і переключення уваги, зниження пам’яті, недорозвиток гностичних функцій, що пов’язані з аналізом та синтезом просторової уяви при задовільному стані практичних навичок, емоційної сфери, моторики.

Тяжкі та глибокі форми інтелектуального дефекту нерідко характеризуються також грубим, хоча і нерівномірним, ураженням емоційно-вольової сфери, простих адаптивних поведінкових актів, інстинктивної діяльності і частіше поєднуються з пірамідною та екстрапірамідною недостатністю, нерівномірним порушенням тонусу м’язів та координації рухів.

У більшості хворих має місце серйозний недорозвиток мови і дефекти вимови, які корелюють із глибиною інтелектуальної недостатності. Сильніше порушена моторна функція мови, спостерігається схильність до ехолалій та персеверацій.

Для ФКУ характерні порушення в емоційно-вольовій сфері. Діти емоційно одноманітні, маловиразні, не прагнуть до емоційного спілкування з батьками та однолітками. Їхня діяльність недостатньо цілеспрямована, має місце слабкість мотиваційної сфери й інтересів, одноманітність при прискореній фізичній і психічній виснажливості. Характерні порушення спілкування з близькими та однолітками, байдужість до оточення.

Психози у хворих на ФКУ спостерігались у випадках, ускладнених додатковими екзогенними та психогенними факторами, і проходили по типу кататоноподібного ступору чи збудження, короткочасних сутінкових станів із дисфоріями.

У структурі психічної патології при ФКУ велику питому вагу займають також астенічні та неврозоподібні порушення: підвищена чутливість і вразливість, виснажливість і втомлюваність, розлади настрою типу дистимій, страхи, заїкання, енурез тощо. Порушення поведінки хворих на ФКУ у вигляді психопатоподібних та неврозоподібних реакцій потребують не тільки медикаментозної, а й психологічної та психотерапевтичної корекції.

Судомний синдром у хворих на ФКУ нерідко є першою маніфестною ознакою захворювання. Епілептичні напади можуть бути як епізодичними, так і систематичними, що мають тенденцію до поліморфізму. Застосування антиконвульсантів без проведення дієтотерапії у хворих до 5-7 років не тільки малоефективне, а й може поглиблювати пароксизмальні прояви. Протисудомну терапію призначають у випадках стійких судом складнішого генезу, що не зникають при проведенні дієтичного лікування.

Призначення ноотропної терапії всім дітям із ФКУ проводиться під контролем електроенцефалографії, оскільки більшість ноотропних засобів підвищують пароксизмальну активність головного мозку або посилюють іритативні прояви на електроенцефалограмі, тісно пов’язані з підвищеною збудливістю й розладами емоційної сфери та поведінки.

#### Клініка ФКУ

У більшості випадків діти з ФКУ народжуються доношеними, вони не мають якихось специфічних клінічних проявів, динаміка показників фізичного розвитку в перші місяці не змінена. Перші ознаки захворювання, з якими слід звернутися до невропатолога, з’являються на 4-6-му місяці життя. Погіршення психомоторного розвитку, появу неврологічної симптоматики батьки найчастіше пов’язують зі введенням прикорму, перенесеними інфекційними захворюваннями, профілактичними щепленнями. Захворювання дитини стає повною несподіваністю для батьків і навіть для лікаря. Але якщо проаналізувати стан дитини з моменту народження, то, як правило, в анамнезі є дані про підвищену збудливість, порушення сну, безпричинний крик або, навпаки, в’ялість, м’язову гіпотонію, стійку попрілість, висип на тілі. Проте ці прояви батьки найчастіше пов’язують із порушенням вигодовування або нагляду, а в дитячій поліклініці дитину спостерігають за діагнозом перинатальна енцефалопатія.

В міру росту дитини виявляють затримку психомоторного розвитку, з’являються супровідні неврологічні розлади:

* підвищення сухожильних рефлексів;
* гіпертонус м’язів;
* симптом Грефе;
* гідроцефалія або мікроцефалія.

До ранніх клінічних симптомів також належать:

* часта блювота, яка виникає без причин, іноді настільки виражена, що її помилково розцінюють як прояв пілороспазму;
* діарея;
* екзематозні зміни шкіри;
* специфічний запах сечі та поту (затхлий, мишачий, пліснявий), пов’язаний із високим рівнем фенілоцтової кислоти в сечі та поті;
* рухома гіперактивність у поєднанні з підвищеною пітливістю.

Часто у дітей, які не отримують лікування, виявляють мікроцефалію, виступаючу верхню щелепу із широко розставленими зубами, гіпоплазію емалі, затримку росту. Дефіцит тирозину, пов’язаний з неспроможністю до його синтезу, призводить до пригнічення синтезу меланіну та до зменшення пігменту. Біляве волосся, світлі очі та бліда шкіра спостерігаються у багатьох хворих на ФКУ.

Зміни у психічній сфері проявляються у:

* пасивності;
* слабкому переключанні;
* швидкому виснажуванню;
* уповільненості реакцій;
* речових порушеннях.

У деяких дітей спостерігаються невротичні порушення:

* підвищена збудливість, розгальмованість;
* емоційна лабільність;
* нічні жахи, агресивна поведінка.

У старшому віці діти, що не отримували лікування, стають гіперактивними, у них відзначають атетоз, безцільні рухи, ритмічні погойдування. У 25% випадків у дітей відзначають судоми і більше ніж у 50% з’являються зміни ЕЕГ.

При проведенні нейросонографії у дітей раннього віку виявляють:

* УЗ-ознаки внутрішньочерепної гіпертензії;
* помірну вентрикуломегалію;
* УЗ-ознаки метаболічної енцефалопатії.

З часом у клінічній картині на перший план виступають зміни з боку нервової системи, що пов’язане зі вторинним, токсичним ушкодженням мозку. Прогредієнтний характер захворювання дозволяє передбачити поступове зростання тяжкості структурних та функціональних порушень.

При проведенні ЯМРТ головного мозку виявляються патологічні зміни білої речовини мозку, особливо у зонах суміжного кровообігу в басейнах задньої та середньої мозкових артерій.

При патологоанатомічному дослідженні основні зміни локалізуються в мозку, поряд із мікроцефалією мають місце процеси демієлінізації здебільшого кортикоспинальних і кортико-мозочкових провідних шляхів та зорового тракту, виражена втрата нейронів, дифузний гліоз.

При проведенні УЗД печінки виявляються дифузні зміни паренхіми печінки, що може бути проявом жирової інфільтрації. Ці зміни відіграють зачну роль у генезі церебральних порушень та дисбалансі ліпідного обміну.

Виявлені клінічні ознаки слід порівнювати з показниками розвитку здорової дитини.

#### Ознаки порушень метаболізму

1. Поява симптомів захворювання у зв’язку зі зміною дієти.
2. Зупинка чи затримка фізичного розвитку.
3. Сильний потяг чи відраза до деяких продуктів.
4. Кровна спорідненість батьків.
5. Затримка розумового розвитку, судоми чи нез’ясована смерть сібса.
6. Нез’ясована затримка розвитку.
7. Незвичний запах видихуваного повітря.
8. Порушення росту волосся, особливо алопеція.
9. Мікроцефалія чи макроцефалія.
10. Порушення м’язового тонусу.
11. Органомегалія.
12. Грубі риси обличчя, товста шкіра, обмеження рухомості суглобів, гірсутизм.

#### Клінікогенетичні особливості окремих форм ФКУ

Класична ФКУ - аутосомнорецесивне захворювання, викликане мутацією гену фенілаланін-4-гідроксилази, локалізованого на 12q24. У РАН локалізовано більше 100 мутацій, включаючи заміни, інсерції, делеції.

Захворювання розвивається внаслідок впливу на організм великих кількостей ФА та продуктів його метаболізму (феніл-піровиноградної, фенілоцтової, фенілмолочної кислот, фенілетіламіну та інших). Останні акумулюються в організмі внаслідок повної чи часткової відсутності ферменту.

ФА і його метаболіти інгібують біохімічні процеси, необхідні для нормального розвитку мозку (обмін білків, гліко- та ліпопротеїдів, транспорт амінокислот (АК), метаболізм гормонів), обумовлюючи порушення мієлінізації нервової системи у дітей, ушкодження паренхіми печінки і цілий ряд інших метаболічних розладів.

ФА та продукти його побічних шляхів метаболізму впливають також на декарбоксилазу 3,4-ди-гідроксифенілаланіну (ДОФА), внаслідок чого страждає синтез норадреналіну, адреналіну і дофаміну. У зв’язку з цим у хворих знижена концентрація катехоламінів і підвищена чутливість до адреналіну, що позначається на більшому, ніж у нормі, підвищенні артеріального тиску після введення адреналіну. Порушення обміну моноамінових нейромедіаторів (катехоламінів, серотоніну) мають велике значення в патогенезі ФКУ. Вони відіграють важливу роль у функціонуванні ЦНС.

У хворих на ФКУ збільшене виділення із сечею індолоцтової й індолмолочної кислот та знижена концентрація серотоніну в крові, що свідчить про порушення обміну триптофану.

Надлишкова кількість ФА пригнічує активність ферменту тирозинази, внаслідок чого порушується утворення пігменту меланіну, що лежить в основі патогенезу одного з характерних симптомів ФКУ - слабкої пігментації шкіри, волосся і райдужної оболонки очей.

Слід мати на увазі, що порушення функції печінки відіграють роль у генезі мозкових розладів. У більшості хворих на ФКУ виявляються різні біохімічні і морфологічні зміни: диспротеїнемія, компенсований метаболічний ацидоз, ознаки білкової, жирової дистрофії печінки з порушенням окисної і синтетичної функції гепатоцитів.

У пацієнтів із ФКУ розвиваються неврологічні порушення (затримка психомоторного розвитку з переходом у розумову відсталість, судоми, епіеквіваленти, порушення м’язового тонусу й рефлекторної сфери, аномалії поведінки тощо), ураження шлунково-кишкового тракту (блювота, зниження апетиту, помірне збільшення печінки), шкіри (дерматити, екзема, гіпопігментація шкіри та її дериватів), нирок (вторинна тубулопатія, обумовлена виведенням патологічних продуктів метаболізму, що супроводжується специфічним запахом сечі), а також інші клінічні прояви. ФКУ маніфестує на першому році життя, частіше у віці 2-6 місяців.

При класичній ФКУ рівень ФА в крові досягає більше 15 мг% (900-1200 мкмоль/л). У сечі присутні продукти декарбоксилування та трансамінування ФА.

ФКУ, пов’язана з недостатністю коферментів. Поряд із «класичною» формою ФКУ описані атипічні форми. Приблизно у 2% дітей підвищена концентрація ФА обумовлена дефектом ферменту, необхідного для утворення тетрагідробіоптерину. Захворювання успадковується аутосомнорецесивно. Генетичний дефект локалізований на 4р15.3.

У разі недостатності дигідро-птеридинредуктази порушується відновлення тетрагідробіоптерину (ВН4), який бере участь як кофактор у гідроксилуванні ФА, тирозину і триптофану, необхідних для утворення попередників нейромедіаторів катехоламінового та серотонінового ряду (L-ДОФА і 5-окситриптофану). Це веде до зниження вмісту в тканинах хворого гомованільної та 5-оксиіндолоцтової кислот. Істотно знижується рівень фолатів у крові, що обумовлено зв’язком обміну фолатів і біоптерину (дигідроптеринредуктаза бере участь у метаболізмі тетрагідрофолієвої кислоти). ВН4 синтезується з гуанозинтрифосфату. Відомі кілька ферментних дефектів, що ведуть до його дефіциту. У деяких хворих може бути виявлений дефіцит дигідробіоптеринсинтетази або гуанозинтрифосфатциклогідролази.

У більшості дітей хворобу практично неможливо відрізнити від класичної ФКУ протягом перших місяців життя. У клініці переважають важка розумова відсталість, судоми, ознаки підвищеної збудливості, спастичний тетрапарез. Перебіг хвороби прогресуючий, нерідко призводить до смерті у віці 2-3 років. Виявляється при проведенні масового скринінгу. Високі концентрації ФА поєднуються з підвищенням неоптерину та біоптерину в біологічних рідинах. При дефіциті біоптерин-синтетази можна виявити значне підвищення рівня неоптерину, що супроводжується зниженням рівня біоптерину (збільшення співвідношення неоптерин/ біоптерин; у дітей з дефіцитом редуктази співвідношення неоптерин/ біоптерин низьке).

Діагностичну значимість має проведення навантажувального тесту з тетрагідробіоптерином: пероральне введення ВН4 у кількості 7-10 мг/кг нормалізує концентрацію ФА сироватки крові протягом 4-6 годин. Для підтверджуючої діагностики використовують визначення активності ферментів: дигідроптеридинредуктази у печінці, лейкоцитах, еритроцитах, фібробластах шкіри; активності дигідробіоптеринсинтетази - у печінці, нирках, можливо, в еритроцитах; дефіциту гуанозинтрифосфатциклогідролази - у печінці, лімфоцитах.

Стійка ГФА - стан, що супроводжується незначним підвищенням ФА у крові - до 15-20 мг%. Залишкова активність ФА-гідроксилази у цих пацієнтів становить 1-35%. Виявляється при проведенні масового скринінгу. Поряд із підвищеною концентрацією ФА у дітей відсутні симптоми, і вони нормально розвиваються без дотримання специфічної дієти. Показане обмеження харчового білка і біохімічний контроль рівня ФА, моніторинг розвитку дитини.

Транзиторна ГФА. Спостерігається помірне підвищення ФА у деяких новонароджених, особливо народжених передчасно. Після дозрівання системи окислювання тирозину в дитини нормалізуються рівні ФА і тирозину. Також може спостерігатися помірне підвищення ФА при відставанні дозрівання ФА-трансамінази й одержанні молока, багатого білком. При годуванні дитини жіночим молоком чи сумішами, наближеними за білковим складом до жіночого молока, рівень ФА нормалізується.

Материнська ФКУ. Відзначено, що у жінок, які страждають ФКУ, народжувалися діти з розумовою відсталістю. Тяжкість ураження плоду (навіть якщо він не страждає ФКУ) корелює з концентрацією ФА в крові матері. ФА проникає через плацентарний бар’єр і кумулюється в плаценті. У жінок, хворих на ФКУ, відзначається підвищена частота спонтанних абортів, зниження маси дітей при народженні, мікроцефалія, розумова відсталість, вроджені вади серця, аномалії розвитку. При зниженні рівня кров’яного ФА у жінок (6-8 мг%) до планування вагітності, частота різних аномалій у плоду різко знижується. Дієта повинна бути збагачена тирозином (3-8 мг додатково), містити незамінні амінокислоти, вітаміни. Адекватна терапія може запобігти більшості проявів материнської ФКУ.

Тирозинемія новонароджених (недостатність n-гідроксифеніл-піруватгідроксилази). Супроводжується підвищенням тирозину і ФА в сироватці крові. Перебіг захворювання у більшості дітей безсимптомний, можуть спостерігатись летаргія, порушення харчування, зниження рухової активності. Коригується після прийому вітаміну С.

#### Первинна діагностика ФКУ

##### І етап

На цьому етапі діагностики ФКУ слід використовувати масовий скринінг новонароджених. Первинна мета неонатального скринінгу на ФКУ - ідентифікувати немовлят із метаболічним дефектом ФА, що може призвести до розумової відсталості. Основною метою скринінгових (просіюючих) програм, що використовуються для виявлення вроджених дефектів метаболізму (у тому числі ФКУ), є постановка діагнозу в якомога ранніші терміни (до 1-го місяця), введення дієтичного лікування, що попередить розвиток розумової відсталості й інші ускладнення.

1. Необхідність обстежень:
   * всіх новонароджених на 4-5 день після народження у пологовому закладі до виписки та всіх народжених поза пологовим закладом; при сумнівах стосовно своєчасного надходження білка (своєчасно розпочатого білкового харчування дитини) необхідно провести повторне тестування на 1-4 тижні життя;
   * хворих/передчасно народжених новонароджених на 7 день життя.
2. У разі необхідності - підтвердження результатів скринінгу з дослідженням сироватки крові до 3-4 тижнів життя дитини.
3. Введення дієтичного лікування до 4-5 тижня життя дитини.
4. Стабілізація рівня ФА крові до 6-8 тижнів життя дитини.

Критерії для проведення масового скринінгу новонароджених.

1. Висока частота захворювання у популяції.
2. Тяжкість клінічних проявів, що приводять до інвалідизації.
3. Наявність ефективних методів лікування.
4. Економічні та доступні методи ранньої діагностики.

Для ефективності скринінгова програма повинна містити у собі наступне:

* освіту та навчання населення, лікарів і медичного персоналу;
* існування централізованої лабораторії з ефективною підтверджуючою діагностикою;
* відповідну організацію та постійне проведення постскринінгового етапу (повторний забір крові для підтверджуючої діагностики первинного позитивного тесту до кінця 1-го місяця життя);
* можливість адекватного лікування.

Адекватна скринінгова програма буде гарантована, якщо проводиться:

* обстеження новонароджених всієї популяції;
* повідомлення батькам про скринінг новонароджених;
* правильний збір зразків;
* надійне і швидке виконання скринінг-тестів;
* швидке проведення постскринінгового етапу (підтвердження первинного позитивного тесту);
* правильна підтверджуюча діагностика пацієнтів із первинним позитивним тестом;
* лікування і піклування про дитину з ФКУ та її сім’ю лікаря-генетика як центральної фігури скринінгу;
* диспансерне спостереження у дільничного педіатра;
* участь у реабілітації та лікуванні дитячого невролога та дитячого психіатра;
* регламентація харчування дитини за участю фахівця-дієтолога.

Важливим для постійної дії програми є наявність повної системи, що гарантує правильний збір зразків, проведення лабораторного аналізу, постскринінговий етап та лікування.

Контроль за діяльністю регіональної централізованої лабораторії здійснює референтна лабораторія, в якій перевіряється правильність отриманих результатів.

Можливі помилки при проведенні скринінгових програм:

* використання бланків, що не відповідають вимогам;
* помилкове маркування бланків чи його відсутність;
* неправильний термін збору зразків;
* порушення правил забору крові;
* пізнє транспортування зразків у лабораторію;
* відсутність постскринінгового етапу (повторний забір крові одразу після повідомлення даних про первинний позитивний результат, забезпечення явки до лікаря-генетика).

Шляхи подолання помилок:

* дотримання правил забору матеріалу та маркування бланків;
* регулярна доставка зразків у лабораторію;
* забезпечення повторного взяття крові до 3-тижневого віку дитини та призначення лікування у віці 1 місяць.

Проведення масового скринігу дозволяє своєчасно розпочати лікування, надати адекватну медикогенетичну допомогу хворим та їх родинам, стежити за динамікою популяційних частот ФКУ у різних регіонах України.

#### Підтверджуюча діагностика

##### ІІ етап

Для біохімічного контролю за вмістом ФА в крові використовують тонкошарову хроматографію (аналіз нінгідринових похідних амінокислот). Для підтвердження діагнозу використовують кіль-кісний аналіз амінокислот за допомогою високоефективної рідинної хроматографії. Для призначення лікування дитині, хворій на ФКУ, необхідний диференційний підхід зі врахуванням індивідуального складу амінокислот кожної дитини.

Зараз успішно впроваджуються молекулярно-генетичні методи діагностики генного дефекту. Об’єктом дослідження служать лімфоцити, аміноцити чи клітини хоріону. Метод дозволяє здійснювати виявлення гетерозиготного носійства та пренатальну діагностику. Пряма діагностика мутантного гену проводиться за допомогою синтетичних олігонуклеотидних зондів, що в ряді випадків дає надійніший результат. Метод не вимагає сімейного дослідження, його вірогідність теоретично становить 100%, проте можлива помилка у випадку невідомої мутації. Метод також придатний для дородової діагностики і виявлення носійства.

Крім молекулярно-генетичного аналізу, виявлення гетерозигот може здійснюватися декількома шляхами. Біохімічний тест включає навантаження ФА у дозі 25 мг/кг. Результати навантажувального тесту оцінюються комплексно: вміст ФА та тирозину крові через 1,2 та 3 години після навантаження.

## Організація психіатричної допомоги хворим на фенілкетонурію

Залежно від характеру психічних розладів, дітям із ФКУ необхідно перебувати під консультативним чи диспансерним наглядом районних або дільничних психіатрів. Медична допомога психіатра надається у встановленому порядку згідно з чинним законодавством. Лікар-психіатр призначає медикаментозну терапію, визначає обсяг обстежень залежно від провідного психопатологічного синдрому, необхідність психологічної та логопедичної корекції, дає поради щодо виховання та навчання дитини. При виникненні психотичного стану хворий на ФКУ підлягає госпіталізації до психіатричного відділення з проведенням синдромальної терапії психотропними засобами. При наявності психічних відхилень соціальні питання (оформлення висновку ЛКК про інвалідність дитини до 16 років; визначення профілю дитячої установи, де вона буде навчатися, та режиму навчання; рекомендації щодо професійної орієнтації підлітків тощо) вирішуються дитячим психіатром.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Таблиця 1. Схема обстеження дитини, хворої на ФКУ | | | | | |
|  | Консультація | 0-1 рік | 1-3 роки | 3-5 років | Старше 5 років |
| 1 | Генетико — постійне спостереження та лікування | 1 раз на міс. | кожні 3 міс. | кожні 6 міс. | двічі на рік |
| 2 | Дільничний педіатр (сімейний лікар) — диспансерне спостереження за місцем проживання | до 1 міс. — 4 рази, після 1 міс. — 2 рази на міс. | 1 раз на 3 міс. | 1 раз на 3 міс. | 1 раз на 3 міс. |
| 3 | Дитячий психіатр  діти без психічних розладів  діти із психічними розладами | у 6 міс., у 12 міс. у 6 міс., у 12 міс. | 1 раз на 3 міс.  1 раз на міс. | 1 раз на 6 міс. 1 раз на 3 міс. | раз на 12 міс. 1 раз на 6 міс. |
| 4 | Дитячий невролог | 1 раз на міс. | кожні 3 міс. | кожні 6 міс. | двічі на рік |
| 5 | Спеціаліст із дієтотерапії | 2 рази на тиж. | 2 рази на тиж. | 2 рази на міс. | 1 раз на рік |
| 6 | Аналіз крові на ФА | 1 раз на 2 тиж. | 2 рази на міс. | 1 раз на міс. | 1 раз на 6 міс. |
| 7 | Клінічний аналіз крові, сечі | у 3 міс. у 12 міс. | 1 раз на 6 міс. | | |
| 8 | Біохімічний аналіз (дослідження функції печінки, нирок) | 1 раз на 6 міс. | | | |
| 9 | Електроенцефалограма | щороку | | | |
| 10 | Ультразвукове дослідження | 1 раз на 3 міс. | | 1 раз на 6 міс. | |
| 11 | Логопед | 1 раз на рік | | | |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Таблиця 2. Концентрація ФА та тирозину в сироватці крові здорових дітей | | |
| Вік | Фенілаланін, мг% | Тирозин, мг% |
| До 1 місяця | до 2,29 | до 2,24 |
| 1 місяць - 1 рік | до 1,57 | до 1,66 |
| 1 рік - 14 років | до 1,9 | до 1,5 |

|  |  |
| --- | --- |
| Таблиця 5. Припустима добова кількість ФА для дітей різних вікових груп | |
| Вік дитини | Кількість ФА (мг/кг маси тіла) |
| 3 перших днів до 2 місяців | 60 |
| Від 2 до 3 місяців | 55-50 |
| Від 3 до 6 місяців | 50-45 |
| Від 6 місяців до 1 року | 45-40 |
| Від 1 до 1,5 років | 35-30 |
| Від 1,5 до 3 років | 30-25 |
| Від 3 до 5 років | 25-20 |
| Від 5 до 11 років | 20-15 |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Таблиця 6. Фізіологічні потреби дітей різних вікових груп в основних харчових речовинах та енергії (норми добової потреби)\* | | | | |
| Вік дитини | Основні харчові речовини | | | Енергетична цінність, ккал |
| Білки, г | Жири,г | Вуглеводи, г |
| Від 0 до 3 місяців | 2,2 | 6,5 | 13 | 120 |
| Від 4 до 6 місяців | 2,5 | 6,0 | 13 | 115 |
| Від 7 до 12 місяців | 2,9 | 5,5 | 13 | 110 |
| Від 1 до 3 років | 53,0 | 53,0 | 212,0 | 1540 |
| Від 4 до 6 років | 68,0 | 68,0 | 272,0 | 2000 |
| Від 7 до 10 років | 79,0 | 79,0 | 315,0 | 2400 |
| \* — потреба дітей до 1 року подана на кг маси тіла | | | | |