Классическая фенилкетонурия и другие виды гиперфенилаланинемии

Клинические рекомендации Минздрава России · взрослые, дети · редакция 2024 г., статус «Применяется» на 04.11.2026 · МКБ-10: E70.0, E70.1, E70.9 · Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков, Ассоциация Здоровье детей

Гиперфенилаланинемии — наследственные аутосомно-рецессивные нарушения обмена фенилаланина, включающие фенилкетонурию при дефиците фенилаланингидроксилазы и BH4-дефицитные формы. Рекомендация посвящена раннему выявлению, разграничению форм, пожизненной диетотерапии, терапии сапроптерином у чувствительных пациентов и наблюдению, включая ведение беременности.

Главное

- По уровню фенилаланина в сыворотке крови до лечения выделяют легкую ГФА — 120–360 мкмоль/л, умеренную — 360–1200 мкмоль/л и тяжелую — более 1200 мкмоль/л.
- При BH4-дефицитных ГФА ограничение поступления фенилаланина с пищей не приводит к положительной клинической динамике даже при адекватном снижении уровня фенилаланина в крови; для этих форм характерны дефицит нейротрансмиттеров и прогрессирующие неврологические нарушения.
- Неонатальный скрининг на ФА и расширенное исследование аминокислот и ацилкарнитинов методом тандемной масс-спектрометрии проводят всем новорожденным; нормальным считают уровень ФА 0–120 мкмоль/л.
- Диетотерапию начинают как можно раньше после подтверждения диагноза — желательно до 3 недель жизни, а большинство специалистов ориентируется на начало до 10-го дня. Лечение начинают при ФА не менее 360 мкмоль/л.
- Целевой уровень ФА при диспансерном наблюдении — 120–360 мкмоль/л; не следует допускать длительного снижения ниже 120 мкмоль/л. Диетотерапия при ГФА проводится пожизненно.
- Ведение должно быть мультидисциплинарным: основное наблюдение осуществляет врач-генетик, при необходимости подключаются диетолог, педиатр или терапевт, невролог, кардиолог, психолог, психиатр и другие специалисты.

Диагностика

1. Провести неонатальный скрининг: определить ФА в сухом пятне крови всем новорожденным; при повышенном результате повторить исследование.
2. Диагностический критерий ГФА — содержание фенилаланина в крови выше 120 мкмоль/л (2 мг/дл).
3. Одновременно определить ФА, тирозин и соотношение ФА/тирозин методом тандемной масс-спектрометрии. Соотношение более 3 указывает на высокую вероятность недостаточности ФАГ.
4. Выполнить молекулярно-генетическое исследование гена PAH для подтверждения фенилкетонурии и дифференциальной диагностики (УУР С, УДД 4). Если частые патогенные варианты PAH не найдены, исследовать PTS, QDPR, GCH1, PCBD, SPR и DNAJC12 (УУР В, УДД 3).
5. При неоднозначной генетике или несоответствии тяжести неврологических проявлений уровню ФА исследовать птерины в моче; селективный поиск BH4-дефицита необходим новорожденным с ФА выше 120 мкмоль/л и пациентам с неврологическими симптомами без патогенных вариантов PAH (УУР С, УДД 5).
6. У пациентов старше 1 года с вариантами PAH, связанными с чувствительностью к BH4, провести нагрузочный тест сапроптерином не менее 48 часов; для теста используют максимальную дозировку 20 мг/кг (УУР С, УДД 5).

Лечение

- При ФАГ-зависимой ГФА назначить гипофенилаланиновую диету: исключить продукты с высоким содержанием белка и компенсировать белок специализированными аминокислотными смесями без ФА. Диету и количество натурального белка индивидуально титруют по уровню ФА, возрасту, нутритивному статусу и переносимости ФА (УУР С, УДД 5).

- Использовать специализированные продукты лечебного питания всех возрастных групп, а после 1 года — также низкобелковые продукты для обеспечения энергетической ценности рациона. Не применять продукты, препараты и добавки с ФА или аспартамом (УУР С, УДД 5).
- При ВН4-дефицитной ГФА назначить сапроптерин; начальная доза — 2–5 мг/кг 1 раз в сутки, при необходимости — до 20 мг/кг/сут. Суточную дозу можно разделить на 2–3 приема; препарат применяют с диетой или без нее в зависимости от формы ГФА (УУР А, УДД 1).
- При ФАГ-зависимой ГФА сапроптерин назначают пациентам с исходным ФА выше 360 мкмоль/л и положительным тестом. Чувствительность подтверждается снижением ФА не менее чем на 30% при стабильной гипофенилаланиновой диете; после положительного 48-часового теста проводят пробное лечение не менее 28 суток (УУР С, УДД 5).
- Если 48-часовой тест с сапроптерином отрицательный, его продолжают до 7 суток для выявления отсроченного ответа (УУР С, УДД 5). При беременности терапию можно продолжить с согласия пациентки, если чувствительность к препарату была доказана ранее.
- При беременности корректировать дефицит фолиевой кислоты; в первом триместре в тексте указана доза 400 мкг/сут. При дефиците витамина D назначают колекальциферол под контролем уровня витамина D, при железодефицитной анемии — пероральные препараты трехвалентного железа, при необходимости — препараты витамина B12 (цианокобаламин и его аналоги).
- Обучать пациента и семью самоконтролю ФА, расчету белка и диетотерапии на всем протяжении болезни.

Когда направить и как наблюдать

- Плановая госпитализация нужна для диагностики или лечения, требующих длительного наблюдения и мониторинга, проведения обследований или экспертиз, невозможных амбулаторно, а также для тестирования чувствительности к сапроптерину. Тест можно проводить в дневном или круглосуточном стационаре.
- Экстренно госпитализировать при острых состояниях, угрожающих жизни или развитию осложнений и требующих неотложного лечения, интенсивной терапии или круглосуточного наблюдения.
- После выявления ГФА направить пациента к врачу-генетику и диетологу; первичное обследование генетиком должно быть проведено не позднее 3 недель жизни. При удаленности медицинской организации следует организовать телекоммуникационную связь.

Частые вопросы

При каком уровне ФА диагностируют ГФА?

ГФА диагностически значима при ФА выше 120 мкмоль/л (2 мг/дл).

Какой целевой уровень ФА поддерживать?

При диспансерном наблюдении целевой диапазон составляет 120–360 мкмоль/л. Уровень ниже 120 мкмоль/л нежелателен из-за риска дефицитных состояний и осложнений ограничительной диеты.

Что входит в диету при фенилкетонурии?

Исключают высокобелковые продукты, включая мясо, рыбу и изделия из них, и используют специализированные аминокислотные смеси без ФА. Количество натурального белка и ФА подбирают индивидуально под контролем крови; после 1 года добавляют низкобелковые специализированные продукты.

Кому показан сапроптерин и как оценивают ответ?

При ВН4-дефицитной ГФА сапроптерин является патогенетической терапией; начальная доза 2–5 мг/кг/сут, максимальная — 20 мг/кг/сут. При ФАГ-зависимой ГФА его назначают после тестирования, если ФА снижается минимум на 30%; нагрузочный тест проводят не менее 48 часов, при отрицательном результате его можно продлить до 7 суток.

Как вести женщину с ГФА при планировании беременности и беременности?

ФА желательно удерживать не выше 360 мкмоль/л за 2–3 месяца до зачатия и в течение беременности; необходимы строгая гипофенилаланиновая диета и наблюдение врача-генетика и врача-акушера-гинеколога.

Выжимка сделана по тексту рекомендации и не заменяет его. Полный официальный текст, калькуляторы и сокращённая версия: https://школасеченова.рф/cr/482-klassicheskaya-fenilketonuriya-i-drugie-vidy-giperfenilalaninemii. Официальный источник: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/482_2