

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
19.112015 № 760

**УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ПЕРВИННОЇ,
ВТОРИННОЇ (СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) ТА ТРЕТИННОЇ
(ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ**

СИНДРОМ МАТЕРИНСЬКОЇ ФЕНІЛКЕТОНУРІЇ

Вступ

Даний уніфікований клінічний протокол медичної допомоги (УКПМД) розроблений на основі адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах, «Фенілкетонурія та інші гіперфенілаланінемії», в якій наведена найкраща практика надання медичної допомоги пацієнтам з синдромом материнської фенілкетонурії. Положення уніфікованого клінічного протоколу спрямовані на створення єдиної комплексної та ефективної системи надання медичної допомоги, побудованої на доказах, пацієнтам з синдромом материнської фенілкетонурії та охоплюють всі етапи. Заходи з профілактики, своєчасного виявлення даних захворювань та адекватного медикаментозного лікування дозволять суттєво поліпшити якість життя та зменшити витрати на медичну допомогу.

В УКПМД зосереджено увагу на основних етапах надання медичної допомоги пацієнтам з синдромом материнської фенілкетонурії, підходи щодо діагностики та лікування визначено з урахуванням можливостей системи охорони здоров'я відповідно до рекомендацій клінічних настанов:

1. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline/ ACMG PRACTICE guideline. American College of Medical Genetics and Genomics 2014;

2. Management of Phenylketonuria. National Society for Phenylketonuria. The United Kingdom, 20014.

Ознайомитися з адаптованою клінічною настановою «Фенілкетонурія та інші гіперфенілаланінемії» можна за посиланням <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>.

Перелік скорочень, що використовуються в протоколі

АК	–	амінокислоти
АФ	–	амілофени
ВВР	–	вроджені вади розвитку
ВНАК	–	великі нейтральні амінокислоти
ВЕРХ	–	високоєфективна рідинна хроматографія
ГФА	–	гіперфенілаланінемія
ДОФА	–	декарбоксилаза – 4 – дігідроксифенілаланін
ЕЕГ	–	електроенцефалограма
ЗОЗ	–	заклад охорони здоров'я
КОМТ	–	катехол-0-метилтрансфераза
МАО	–	моноаміноксидаза
НБ	–	низькобілкові продукти

MPT	–	магнітно-резонансна томографія
MHC	–	масовий неонатальний скринінг
TIP	–	тирозин
TMC	–	тандемна мас-спектрометрія
ФА	–	фенілаланін
ФАГ	–	фенілаланангідроксилаза
ФКУ	–	фенілкетонурія
ЦНС	–	центральна нервова система
BH ₄	–	тетрагідробіоптерин
DHPR	–	дигідроптерідінредуктаза
GTPCH I	–	гуанозин-5-тріфосфатціклогідролаза I
PTPS	–	6-пірувоіл-тетрагідроптерінсінтаза
SR	–	дефіцит сепіаптерінредуктази
PCD	–	птерін-4а-карбіноламіндегідратази

I. ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

1.1. Діагноз: фенілкетонурія та інші гіперфенілаланінемії

1.2. Код МКХ-10: E 70.0, E70.1

1.3. Протокол призначений для лікарів загальної практики–сімейних лікарів, терапевтів дільничних, лікарів: генетик, дієтолог, невролог, психіатр, інших медичних працівників, які надають допомогу пацієнтам з фенілкетонурією та іншими гіперфенілаланінеміями.

1.4. Мета протоколу: визначення комплексу заходів з профілактики, раннього виявлення, діагностики та лікування материнської фенілкетонурії, координація та стандартизація медичної допомоги пацієнтам з фенілкетонурією та іншими гіперфенілаланінеміями.

1.5. Дата складання протоколу: жовтень 2015 року.

1.6. Дата перегляду протоколу: жовтень 2018 року.

1.7. Список та контактна інформація осіб, які брали участь у розробці протоколу

Кравченко Василь в.о. директора Мелічного департаменту МОЗ України;
Віталійович

- Хобзей
Микола Кузьмич директор Департаменту реформ та розвитку медичної допомоги МОЗ України, д.мед.н., професор (голова робочої групи з клінічних питань до 19.05.2014 р.);
- 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» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к), 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», (згідно з 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» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к);
- Бекетова Галина
Володимирівна завідувач кафедри дитячих та підліткових захворювань НМАПО ім. П.Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Педіатрія», (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-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.мед.н.;
- Волосовець
Ірина Петрівна головний спеціаліст відділу організації медичної допомоги дітям Управління медичної допомоги матерям та дітям Медичного департаменту МОЗ України;
- Волосовець
Олександр завідувач кафедри педіатрії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор,

Петрович	головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча кардіоревматологія» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к);
Гречаніна Юлія Борисівна	доцент кафедри медичної генетики Харківського національного медичного університету, директор Харківського спеціалізованого медико-генетичного центру, к.мед.н.;
Донська Світлана Борисівна	завідувач центру дитячої онкогематології і трансплантації кісткового мозку НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України, к.мед.н., доцент, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча гематологія» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к);
Жадан Ірина Андріївна	професор кафедри генетики та медицини плоду Харківського національного медичного університету, д.мед.н.;
Здибська Олена Петрівна	доцент кафедри медичної генетики Харківського національного медичного університету, к.мед.н.;
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» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к);
Клименко Сергій Вікторович	завідувач відділу медичної генетики Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Гематологія» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к);
Терещенко Лариса Степанівна	начальник відділу організації медичної допомоги дітям Управління материнства та дитинства Медичного департаменту МОЗ України;
Колесник Микола Олексійович	директор інституту нефрології НАМН України, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Нефрологія» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к);
Мартинюк Володимир	директор Українського медичного центру реабілітації дітей з органічними ураженнями нервової системи МОЗ

- Юрійович України, к.мед.н., доцент, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча неврологія» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к);
- Марценковський Ігор Анатолійович керівник відділу психічних розладів дітей та підлітків Українського науково-дослідного інституту соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України, к.мед.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча психіатрія» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к);
- Матюха Лариса Федорівна завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к);
- Мостовенко Раїса Василівна завідувач дитячого інфекційного відділення Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України, к.мед.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Педіатрія» (згідно з 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» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к);
- Ольхович Наталія Вікторівна завідувач лабораторії медичної генетики медико-генетичного центру НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України, к.біол.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Генетика лабораторна» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к);
- Пічкур Наталія Олександрівна завідувач Центру орфанних захворювань Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України, к.мед.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.мед.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, дієтології і ендоскопії 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» (згідно з наказом МОЗ України від 17.11.2014, № 622-к);
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» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к);
Яценко Юрій Борисович	завідувач наукового відділу організації медичної допомоги Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, професор кафедри неонатології НМАПО імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Педіатрія» (згідно з наказом МОЗ України від 29.05.2014 № 196-к).
Методичний супровід та інформаційне забезпечення	
Ліщишина Олена Михайлівна	директор департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.мед.н., ст.н.с.;
Горох Євгеній Леонідович	начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.тех.н.;
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 завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій
Володимирович Державного підприємства «Державний експертний центр
МОЗ України».

Адреса для листування:

Департамент стандартизації медичних послуг Державного підприємства
«Державний експертний центр МОЗ України», 03151, м.Київ,
вул.Ушинського, 40. Електронна адреса: medstandards@dec.gov.ua.

Електронну версію документу можна завантажити на офіційному сайті
Міністерства охорони здоров'я <http://www.moz.gov.ua> та в Реєстрі медико-
технологічних документів за посиланням:
<http://www.dec.gov.ua/mtd/vybirtemy.html>

Рецензенти

Дудіна Вероніка завідувач кафедри педіатрії № 2 Вінницького
Михайлівна національного медичного університету імені М.І. Пирогова
д.мед.н., професор

Євтушенко професор кафедри неврології Харківської медичної
Станіслав академії післядипломної освіти, д.мед.н., професор
Костянтинович

1.8. Епідеміологічна інформація

За даними неонатального скринінгу поширеність фенілкетонурії (ФКУ) / гіперфенілаланінемії (ГФА) в різних регіонах України коливається від 1:6000 до 1:10000, середня частота цього захворювання серед немовлят складає 1:7697 (2008 г) - 1:7027 (2010). В Україні за рік народжується від 65 до 75 дітей з ФКУ/ГФА.

Впровадження в Україні в практику масового неонатального скринінгу (МНС), розпочате в 1986 році, сприяло покращенню клінічних наслідків захворювання на ФКУ/інші ГФА. Тому збільшилась кількість жінок з цим захворюванням, які мають ризик народження дітей з синдромом материнської ФКУ. Крім того, існує високий ризик народження дітей з синдромом материнської ФКУ жінками репродуктивного віку з пропущеними випадками ФКУ, особливо з легкими та помірними формами ГФА, у яких могла не сформуватись виражена розумова недостатність.

На момент розробки даного уніфікованого клінічного протоколу відсутні достовірні дані щодо загальної кількості хворих на ФКУ/інші ГФА в Україні, в тому числі жінок репродуктивного віку з пропущеними випадками ФКУ.

II. ЗАГАЛЬНА ЧАСТИНА

Підвищені рівні ФА в крові матері (більше 360 мкмоль/л) чинять на плід, який розвивається, тератогенну дію (синдром материнської ФКУ), яка включає мікроцефалію, сповільнення розвитку плоду, вроджені вади серця, дисморфологічні риси обличчя і розумову недостатність. Розумова недостатність є найбільш характерною рисою синдрому материнської ФКУ, оскільки виникає у більше 90% дітей, які народились у жінок, які ніколи не контролювали рівень ФА в крові впродовж вагітності. Тому всі профілактичні заходи щодо запобігання розвитку синдрому материнської ФКУ спрямовані на суворий контроль біохімічних показників і дотримання призначеного лікування (дієтотерапії, фармакотерапії) жінкою з ФКУ до зачаття та впродовж вагітності (особливо у першому триместрі).

III. ОСНОВНА ЧАСТИНА

3.1. ДЛЯ ЗАКЛАДІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я, ЩО НАДАЮТЬ ПЕРВИННУ МЕДИЧНУ ДОПОМОГУ

1. Профілактика

Положення протоколу

Попередження народження дітей з синдромом материнської ФКУ полягає у проведенні медико-генетичного консультування з подальшою прекоцепційною підготовкою та/або пренатальною діагностикою у сім'ях групи високого ризику захворювання.

Обґрунтування

Дефіцит ФАГ успадковується за аутосомно-рецесивним типом, уражені особи успадковують дві мутації в гені ФАГ, по одній від кожного з батьків ФКУ. У батьків, які є носіями гену, ризик народження хворої дитини складає 25%.

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

Необхідні дії лікаря

1.1. Скерувати жінок репродуктивного віку, у яких народжувались діти з ознаками синдрому материнської ФКУ, а також жінок з наявними анамнестичними даними щодо когнітивних дисфункцій на консультацію до медико-генетичного центру (див. розділ 4.1).

1.2. Скерувати жінок репродуктивного віку з встановленим діагнозом ФКУ/іншими ГФА до регіонального медико-генетичного центру на етапі прекоцепційної підготовки та під час вагітності для забезпечення дієтотерапії і відповідного контролю рівня ФА.

1.3. Надавати інформацію сім'ям групи високого ризику щодо можливості запобігання народження дітей з синдромом материнської ФКУ шляхом дотримання призначеного лікування (додаток 2).

2. Діагностика

Положення протоколу

Діагностичні заходи спрямовуються, на виявлення лікарем загальної практики – сімейним лікарем/дільничним педіатром/дільничним терапевтом жінок репродуктивного віку, у яких є ризик народження дітей з синдромом материнської ФКУ, та направлення до закладу/структурного підрозділу закладу охорони здоров'я (ЗОЗ), визначеного для надання медичної допомоги цим пацієнтам, з метою встановлення діагнозу і призначення спеціального лікування.

Обґрунтування

Рівень ФА в сироватці крові матері більше 6 мг% (360мкмоль/л) різко збільшує ризик виникнення вроджених вад у плода, особливо мікроцефалії і вад серця. Існують докази, що жінці з ФКУ/іншими ГФА необхідно починати дієту із виключенням продуктів, що містять ФА, до зачаття і продовжувати її впродовж всієї вагітності. Тому на етапі первинної медичної допомоги необхідно якомога раніше виявляти жінок з ФКУ/іншими ГФА, які вагітні або планують вагітність.

Рекомендується раннє визначення терміну вагітності з використанням ультразвукового дослідження у зв'язку з можливістю розвитку внутрішньоутробної затримки росту і можливості розвитку мікроцефалії у плода. Ехокардіографію плода слід проводити на 18-20 тижні гестації

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові:

2.1 Направляти жінок з ФКУ/іншими ГФА, які вагітні або планують вагітність на дослідження рівня ФА в крові відповідно до плану (таблиця 5).

2.2. Направляти вагітних жінок з ФКУ/іншими ГФА на ехокардіографічне дослідження плода на 18-20 тижні гестації.

2.3. Направляти вагітних жінок з ФКУ/іншими ГФА на ультразвукове дослідження плода на ранніх строках гестації.

2.4. Взаємодіяти зі спеціалістами закладу/структурного підрозділу закладу охорони здоров'я, визначеному для надання медичної допомоги пацієнтам з ФКУ/іншими ГФА, з метою своєчасного отримання інформації стосовно результатів МНС.

3. Лікування

Положення протоколу

Призначення спеціального лікування здійснюється у закладі/структурному підрозділі закладу охорони здоров'я, визначеному для надання медичної допомоги пацієнтам з ФКУ/іншими ГФА.

За необхідності призначається симптоматичне лікування.

За необхідності пацієнт направляється на консультацію до спеціалістів мультидисциплінарної команди: дієтолога, невролога, психіатра, психолога та ін.

Обґрунтування

Головним принципом лікування пацієнтів з ФКУ/іншими ГФА є індивідуальний підхід, а вибір методу лікування залежить від форми захворювання, фенотипу, віку та психоневрологічного стану пацієнта. Основним методом лікування є дієтотерапія, але при помірній/м'якій формі ФКУ при наявності чутливості до сапроптерину метод лікування може бути комбінований.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові:

Сприяти виконанню жінками репродуктивного віку з встановленим діагнозом ФКУ або ГФА всіх рекомендацій спеціалістів щодо необхідності спеціального лікування на етапі прекоцепційної підготовки та під час вагітності.

4. Подальше спостереження

Положення протоколу

Вагітні жінки з ФКУ/іншими ГФА перебувають на диспансерному обліку впродовж вагітності у закладах, що надають спеціалізовану/високоспеціалізовану медичну допомогу.

Жінкам репродуктивного віку з ФКУ/іншими ГФА під час спеціального лікування та диспансерного спостереження за необхідності призначається симптоматичне лікування, направлене на корекцію патологічних симптомів з боку органів і систем, лікування інших захворювань і підтримку якості життя, за необхідності пацієнт скеровується до ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану), третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу.

Обґрунтування

Ретельне дотримання призначеної спеціальної терапії сприяє запобіганню розвитку симптомів ураження центральної нервової системи плода. Вибір методу лікування залежить від результатів оцінки стану пацієнта. Вагітній жінці з ФКУ необхідно мати план дій при високій концентрації ФА в крові, спрямований на досягнення безпечного рівня ФА. Регулярна оцінка рівня ФА в крові майбутньої матері є необхідною, оскільки дотримання безпечного рівня ФА запобігає розвитку синдрому материнської ФКУ.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові:

4.1. Забезпечити записи в Медичній карті амбулаторного хворого (форма № 025/о).

4.2. Отримати Інформовану добровільну згоду пацієнта на обробку персональних даних (Вкладний листок до облікової форми № 025/о).

4.3. Сприяти дотриманню пацієнтом планових обстежень (додаток 4).

4.4. Надавати рекомендації щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень.

4.5. Взаємодіяти зі спеціалістом закладу/структурного підрозділу закладу охорони здоров'я, визначеного для надання медичної допомоги пацієнтам з ФКУ та іншими ГФА, обмінюватись медичною інформацією щодо стану хворих.

3.2. ДЛЯ ЗАКЛАДІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я, ЩО НАДАЮТЬ ТРЕТИННУ (ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНУ) МЕДИЧНУ ДОПОМОГУ.

1. Профілактика

Положення протоколу

Попередження народження дітей з синдромом материнської ФКУ полягає у проведенні медико-генетичного консультування з подальшою прекоцепційною підготовкою та/або пренатальною діагностикою у

сім'ях, що відносяться до групи високого ризику захворювання.

Обґрунтування

Відсутні докази щодо специфічної профілактики ФКУ/інших ГФА. Дефіцит ФАГ успадковується за аутосомно-рецесивним типом, уражені особи успадковують дві мутації в гені ФАГ, по одній від кожного з батьків ФКУ. У батьків, які є носіями гену, ризик народження хворої дитини складає 25%, а народження здорової дитини, яка є носієм ураженого гену, складає 2/3. Єдиним методом зниження ризику вроджених вад розвитку та розумової відсталості у дитини є суворе дотримання вагітною жінкою профілактичної дієти, яку слід починати не пізніше, ніж за 3 місяці до настання вагітності і дотримуватися її впродовж вагітності, особливо в перший триместр вагітності.

Необхідні дії лікаря:

Обов'язкові:

1.1. Проводити медико-генетичне консультування осіб, які мають ризик народження дітей з синдромом материнської ФКУ, та планування заходів щодо прекоцепційної підготовки майбутньої вагітності.

Бажані:

1.2. Проводити пренатальну діагностику дефіциту ФАГ у осіб, які мають ризик народження дітей з класичною ФКУ або іншими ГФА.

2. Діагностика

Положення протоколу

Діагностичні заходи спрямовані на моніторинг рівня ФА в крові жінок з ФКУ/іншими ГФА під час вагітності згідно плану (див. розділ 4.1).

Жінкам з ФКУ/іншими ГФА в прекоцепційному періоді та під час вагітності повинна надаватися медична допомога згідно з медико-технологічними документами з надання допомоги вагітним.

Обґрунтування

Розвиток плоду є оптимальним, коли рівні ФА в крові матері складають менше 360 мкмоль/л до зачаття дитини; спостерігається лінійний взаємозв'язок між рівнями ФА в матері, які перевищують 360 мкмоль/л впродовж гестації, і зниженням показника IQ в дитини; підвищені рівні ФА в крові матері в перші 8–10 тижнів гестації асоціюються з підвищеним ризиком виникнення вродженої вади серця і затримкою росту у плода. Бажаним є досягнення рівнів ФА в матері до зачаття дитини <360 мкмоль/л.

Моніторинг рівня ФА в крові жінок з ФКУ/іншими ГФА під час вагітності з метою своєчасного коригування плану лікування позитивно впливає на перебіг захворювання, запобігає розвитку синдрому материнської

ФКУ.

Моніторинг росту плоду має проводитись впродовж всієї гестації. В ранні періоди гестації необхідно проводити ультразвукове дослідження плоду, оскільки є ризик затримки внутрішньоутробного розвитку плоду та можливість розвитку мікроцефалії. Також рекомендується скринінгове ультразвукове дослідження відносно аномалій плоду. Ехокардіографічне дослідження серця плоду повинно виконуватись на 18–22 тижнях гестації.

Необхідні дії:

Обов'язкові

2.1 Проводити жінкам з ФКУ/іншими ГФА, які вагітні або планують вагітність, дослідження рівня ФА в крові відповідно до плану (таблиця 5).

2.2. Проводити ехокардіографічне дослідження плода у вагітних жінок з ФКУ/іншими ГФА на 18-20 тижні гестації.

2.3. Проводити ультразвукове дослідження плода у вагітних жінок з ФКУ/іншими ГФА на ранніх строках гестації.

2.4. Направити за необхідності на консультацію до невролога, психіатра, отоларинголога, ортопеда-травматолога, інших спеціалістів.

3. Лікування

Положення протоколу

Попередження розвитку синдрому материнської ФКУ здійснюється шляхом досягнення та підтримання цільового рівня ФА в крові жінки з ФКУ/іншими ГФА, яка вагітна або планує вагітність.

Вид лікування (дієтотерапія, комбінована терапія) визначаються з урахуванням залишкової активності ферменту ФАГ, чутливості до сапроптерину, толерантності до ФА та особливостей контролю лікування.

Обґрунтування

Дієтотерапія з обмеженням споживання ФА – основа терапії ФКУ та інших ГФА, і її метою є зниження споживання природних білків та заміна їх джерелом протеїну (харчові продукти для спеціального дієтичного споживання), в якому відсутній ФА.

Відсутні докази тератогенного або побічного впливу сапроптерину на вагітність, навпроти, збільшується кількість повідомлень успішного результату вагітності при призначенні сапроптерину. Тому жінки, які приймали сапроптерин до вагітності, можуть продовжити його подальше застосування, а жінкам, у яких можливий позитивний ефект від застосування сапроптерину, необхідно запропонувати його застосування під час вагітності.

Матері з дефіцитом ФАГ можуть безпечно годувати дитину груддю. Після пологів жінки з дефіцитом ФАГ повинні дотримуватись дієти з обмеженням фенілаланіну, включаючи використання харчових продуктів для спеціального дієтичного споживання, щоб забезпечити оптимальні фізіологічні потреби як для матері, так і для дитини

Необхідні дії Обов'язкові

3.1. Призначати дієтотерапію жінкам репродуктивного віку з встановленим діагнозом ФКУ/інші ГФА з урахуванням рівня ФА (типу ФКУ) та клінічних проявів (таблиця 2).

3.2. Здійснювати моніторинг рівня ФА відповідно до віку пацієнта (таблиця 4).

3.3. Проводити корекцію дієтотерапії при стабілізації рівня ФА (таблиця 3).

3.4. Призначити сапроптерин за наявності чутливості до нього (див. розділ 4.2, додаток 1).

3.3. Проводити прекоцепційні заходи у жінок з встановленим діагнозом ФКУ та моніторинг рівня ФА та під час вагітності (таблиця 5).

3.5. Взаємодіяти зі спеціалістами закладу, що надає первинну/вторинну медичну допомогу за місцем проживання/реєстрації пацієнта, з метою обміну інформацією щодо стану вагітної та моніторингу призначеного лікування.

3.6. Забезпечити записи в Реєстраційній генетичній карті (форма № 149/о) та відображення в ній заходів з диспансеризації, згідно плану (додаток 4).

3.7. Погодити Інформовану добровільну згоду пацієнта на обробку персональних даних (Вкладний листок до облікової форми № 025/о).

4. Госпіталізація

Положення протоколу

Госпіталізація здійснюється вагітним жінкам репродуктивного віку з встановленим діагнозом ФКУ/інші ГФА при підвищенні рівнях ФА більше 30 мг/дл з метою проведення дієтотерапії для швидкого зниження рівня ФА, подальше проведення дієтотерапії проводиться амбулаторно.

Обґрунтування

Небажаний вплив підвищеного рівня ФА у матері на плід, що розвивається, потребують підвищеної уваги і втручання впродовж всього терміну гестації, при цьому акцент роблять на оптимальному контролі рівня ФА до зачаття дитини. Жінки, які завагітніли без відповідного контролю рівня ФА, потребують медичної допомоги, для найскорішого досягнення оптимальних рівнів ФА.

Необхідні дії лікаря

При плановій госпіталізації заповнюється відповідна медична документація:

- направлення на госпіталізацію;
- виписка з медичної карти хворого (ф. 027/о) із зазначенням діагнозу, результатів проведеного лікування та обстеження.

5. Подальше спостереження, включаючи диспансеризацію

Положення протоколу

Жінки репродуктивного віку з встановленим діагнозом ФКУ/інші ГФА перебувають на диспансерному обліку пожиттєво у закладі/структурному підрозділі закладу охорони здоров'я, визначеному для надання медичної допомоги пацієнтам з ФКУ/іншими ГФА, а під час вагітності додатково перебувають на обліку у акушера-гінеколога.

Під час диспансерного обліку здійснюється періодична оцінка ефективності лікування та стану вагітної пацієнтки; стану плода з метою своєчасної корекції дієтотерапії або комбінованого лікування, симптоматичного лікування, направлено на попередження розвитку у майбутньої дитини синдрому материнської ФКУ, корекцію патологічних симптомів з боку органів і систем, лікування інших захворювань і підтримку відповідної якості життя.

Обґрунтування

Доведено, що регулярна оцінка ефективності лікування є необхідною, оскільки перебіг хвороби при відсутності відповідного лікування може призвести до ураження головного мозку та інвалідизації. У жінок репродуктивного віку з встановленим діагнозом ФКУ та інші ГФА спостерігається феномен материнської ФКУ, що призводить до народження дітей з вродженими вадами розвитку (ВВР) ЦНС та серця. Відсутність регулярного пожиттєвого моніторингу стану та лабораторних показників впливає на якість життя пацієнтів та їх працездатність.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові:

4.1. Забезпечити записи в Медичній карті амбулаторного хворого (форма № 025/о) та відображення в ній заходів з диспансеризації згідно Плану (додаток 4).

4.2. Погодити Інформовану добровільну згоду пацієнта на обробку персональних даних (Вкладний листок до облікової форми № 025/о).

4.3. Проводити планове обстеження (додаток 4).

4.4. При зверненні лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта/дільничного педіатра забезпечити підтримку надання медичної допомоги пацієнтам з ФКУ/ГФА.

IV. ОПИС ЕТАПІВ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

4.1 Особливості клінічної діагностика синдрому «материнської ФКУ»

Підвищені рівні ФА у матері чинять на плід, який розвивається, соматичні, тератогенні ефекти, що можуть призвести до виникнення:

- мікроцефалії;
- сповільнення розвитку плоду;
- вроджених вад серця;
- дисморфологічних рис обличчя.

Особливості фізикального обстеження дитини з підозрою щодо синдрому материнської ФКУ:

Фізикальне обстеження повинно бути максимально повним із залученням лікарів – невролога дитячого, психіатра дитячого, лікаря-генетика та включає:

- вимірювання ваги, зросту та окружності голови (ОГ);
- побудову кривих зросту;
- аускультацию;
- виявлення ознак порушень з боку нервової системи:
 - втрата цікавості до оточуючих та іграшок;
 - порушення темпів формування стато-моторних навичок;
 - посилення сухожилкових рефлексів;
 - ознаки пірамідної недостатності;
 - порушення м'язового тонусу гіпотонія/ дистоніяю
- виявлення:
 - дисморфії;
 - мікроцефалії;
 - уражень з боку серця;
 - уражень з боку ЦНС.

4.2. Класифікація гіперфенілаланінемії/фенілкетонурії

Таблиця 1. Класифікація гіперфенілаланінемії в залежності від рівня фенілаланіну в крові

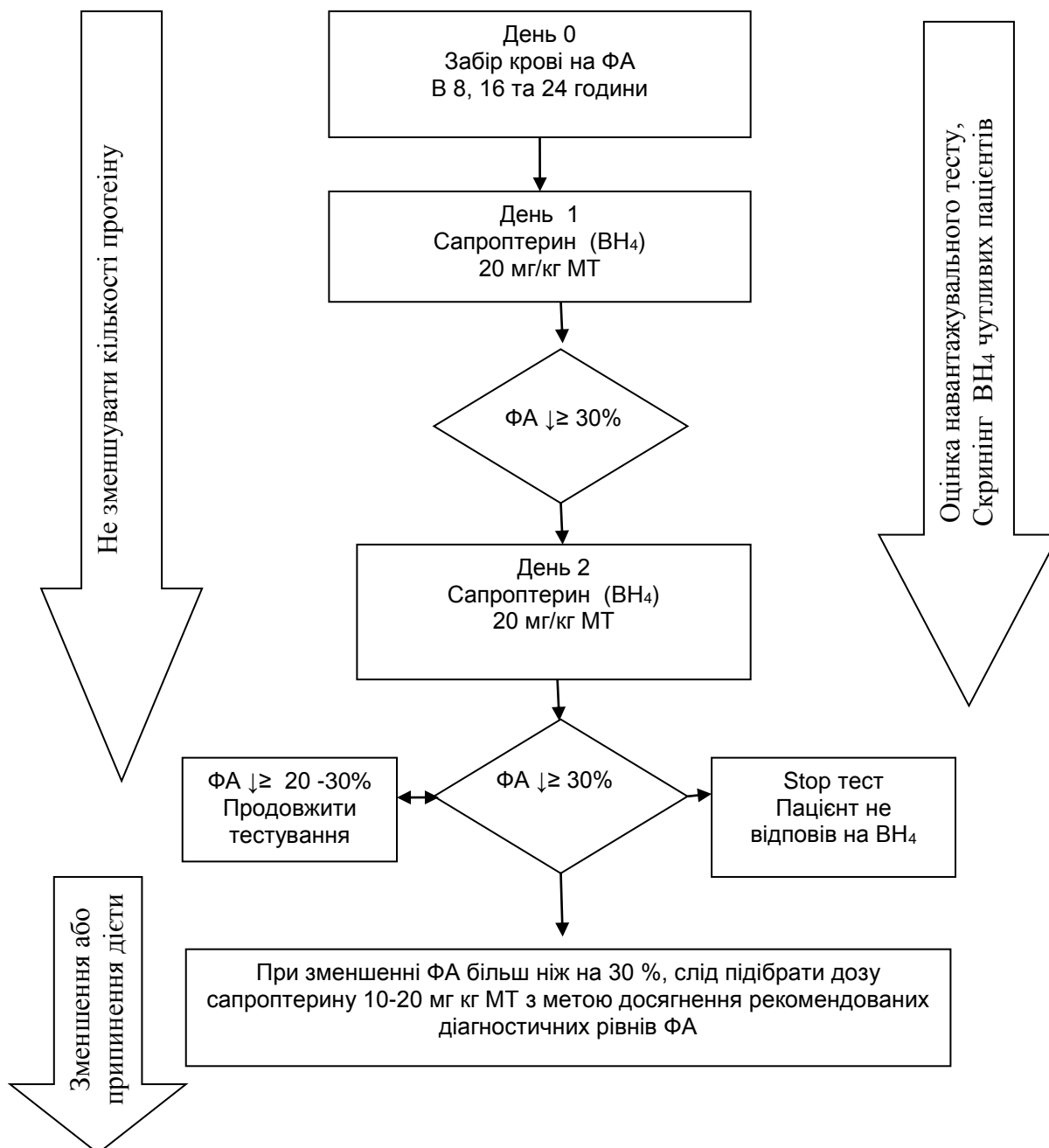
Форми гіперфенілаланінемії	Рівень ФА ммоль/л	Рівень ФА мг/дл
«Класична» ФКУ	>1200 ммоль/л	> 20
Помірна гіперфенілаланінемія	600 -1200 ммоль/л	10-20
М'яка (не ФКУ) гіперфенілаланінемія	120-600 ммоль/л	2-10

Форми гіперфенілаланінемії	Рівень ФА ммоль/л	Рівень ФА мг/дл

4.3. Етапи лабораторної діагностики та алгоритм дій при виявленні ГФА

4.3.1 Навантажувальний тест з біоптерином (сапроптерином)

Методика проведення тестування з біоптерином наведена у додатку 1.



4.3.2. Обов'язкові методи лабораторного обстеження при діагностиці ФКУ/ГФА:

- кількісне визначення рівня ФА на 1 та 2 етапі МНС;
- ДНК обстеження на мутації в гені ФАГ.

4.3.3. Бажані методи лабораторного обстеження при діагностиці ФКУ/ГФА:

- кількісне визначення амінокислот в плазмі крові, зокрема тирозину;
- визначення біоптеринового профілю в сечі та крові (за показаннями);
- визначення активності DHPH в сухих плямах крові (за показаннями);
- визначення метаболітів нейротрансмітерного обміну в СМР (за показаннями).

4.4. Лікування пацієнтів з ФКУ/ГФА

Дієтотерапія

Таблиця 2. Початок дієтотерапії після встановлення у дитини діагнозу ФКУ/ГФА

Рівень ФА в плазмі	Дієтотерапія	
	Харчовий продукт для спеціального дієтичного споживання – 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 звичайну суміш	
Частота контролю ФА	2-3 рази на тиждень	
Ефективність дієтотерапії	Досягнення рекомендованих рівнів ФА	

Таблиця 3. Споживання фенілаланіну, тирозину і протеїну дорослими особами з дефіцитом ФАГ, в т.ч. в період вагітності/лактації (рекомендації GMDI/SERC)

Вік	Фенілаланін (мг/день)	Тирозин (мг/день)	Протеїн ^а (г/кг)
Дорослі особи не в період вагітності/лактації ¹			
Від 4 років до	200–1100 ^е	4000–6000	120–140% від

Вік	Фенілаланін (мг/день)	Тирозин (мг/день)	Протеїн ^a (г/кг)
зрілого віку			НЩС для віку ^f
Вагітність/лактація ²			
Триместр 1	265–770	6000–7600	≥70
Триместр 2	400–1650	6000–7600	≥70
Триместр 3	700–2275	6000–7600	≥70
Лактація ³	700–2275	6000–7600	≥70

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

¹Рекомендоване споживання протеїну більше, ніж НЩС, оскільки це необхідно для підтримання нормального росту при дефіциті ФАГ.

²Рекомендації дещо вищі для вагітних жінок у віці ≤19 років.

³Рекомендують, щоб для всіх жінок споживання нутрієнтів протягом лактації було таким самим, як і протягом третього триместру вагітності.

Таблиця 4. Рекомендований рівень ФА у сироватці крові пацієнтів з ФКУ/ГФА під час дієтотерапії

Вік і періоди життя пацієнтів	Рівень ФА	
	мкмоль/л	мг%
13-15 років	120-360	2-6
16-18 років	120-360	2-6
18 років і більше	120-360	2-6
передконцепційний період та період вагітності	120-240	2-4

Призначення сапроптерину

Деякі пацієнти, у яких зберігається залишкова активність ферменту, відповідають на призначення сапроптерину підвищенням метаболізму фенілаланіну з перетворенням його в тирозин. Приблизно 25–50% пацієнтів з ФКУ/ГФА, переважно з м'якими та помірними варіантами ФКУ, відповідають на лікування сапроптерином. Рішення щодо застосування лікування сапроптерином залежить від результатів навантажувального біоптеринового тесту (див. розділ 4.2, додаток 1).

Жінки, які приймали сапроптерин до вагітності, можуть продовжувати лікування, а жінкам, які не отримували цей препарат до вагітності, але можуть отримати від нього терапевтичний ефект, може бути запропоновано лікування сапроптерином впродовж вагітності. В ідеалі реакцію на лікування сапроптерином треба перевірити до вагітності, щоб уникнути коливань рівнів фенілаланіну в крові матері, а також враховуючи складність інтерпретації такої реакції впродовж вагітності.

4.5. Моніторинг стану пацієнтів з ФКУ/ГФА

Пацієнти з ФКУ/ГФА потребують регулярного та ретельного спостереження.

Таблиця 5. Частота контролю рівня ФА клінічного та фізикального статусу

Віковий період (роки)	Частота забору крові на ФА	Оцінка клінічного та фізикального статусу
0-1	1 раз на тиждень	Не менше 1 разу на 2 тижні
2-9	1 раз на 2 тижні	Кожні 3-6 місяців
10-15	щомісяця	Кожні 6 місяців
15-18	Кожні 2-3 місяці	Кожні 6-12 місяців
Старші 18	Кожні 2-3 місяці	Кожні 1-2 роки

V. РЕСУРСНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВИКОНАННЯ ПРОТОКОЛУ

На момент затвердження цього уніфікованого клінічного протоколу засоби матеріально-технічного забезпечення дозволені до застосування в Україні. При розробці та застосуванні локальних клінічних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) (далі – ЛПМД (КМП)) необхідно перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, які включаються до ЛПМД (КМП), та відповідність призначення лікарських засобів Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженій Міністерством охорони здоров'я України. Державний реєстр лікарських засобів України знаходиться за електронною адресою <http://www.drlz.kiev.ua/>.

5.1. Вимоги для закладів охорони здоров'я, які надають первинну медичну допомогу

5.1.1. Кадрові ресурси

Лікар загальної практики–сімейний лікар, лікар терапевт дільничний, медична сестра загальної практики.

5.1.2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення. Відповідно до Табеля оснащення.

5.2. Вимоги для закладів охорони здоров'я, які надають вторинну, третинну медичну допомогу

5.2.1. Кадрові ресурси

Лікарі: акушер-гінеколог, терапевт, дієтолог, невропатолог, психіатр, генетик, отоларинголог, психолог, медичні сестри.

5.2.2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення: Тест для дослідження інтелектуального розвитку пацієнта. Інше – відповідно до Табеля оснащення.

Лікарські засоби:

Сапроптерин

VI. Індикатори якості медичної допомоги

Форма 025/о – Медична карта амбулаторного хворого (Форма № 025/о), затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 р. за № 669/20982.

Форма 111/о - Індивідуальна карта вагітної і породіллі (Форма № 111/о), затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 17 грудня 2012 року № 302 «Про затвердження форм облікової статистичної документації, що використовується в поліклініках (амбулаторіях)».

6.1. ПЕРЕЛІК ІНДИКАТОРІВ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

6.1.1. Наявність у лікаря загальної практики-сімейного лікаря локального протоколу ведення вагітної з ФКУ/ГФА.

6.1.2. Наявність у лікаря закладу охорони здоров'я, що надає вторинну (спеціалізовану), третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, локального протоколу ведення вагітної з ФКУ/ГФА.

6.1.3. Кількість вагітних з встановленим діагнозом ФКУ, у яких під час вагітності показник рівня ФА в крові не перевищує 4 мг/д (240 ммоль/л).

6.2. Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

6.2.1.А) Наявність у лікаря загальної практики-сімейного лікаря локального протоколу ведення вагітної з ФКУ/ГФА

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Синдром материнської фенілкетонурії».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів (ЛПМД) у регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам з діагнозом Фенілкетонурія, відповідність надання медичної допомоги вимогам ЛПМД, відповідність ЛПМД чинному УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження ЛПМД у закладах охорони здоров'я.

Бажаний рівень значення індикатора:

2015 рік – 90%;

2016 рік та подальший період – 100%.

Г) Інструкція з обчислення індикатора

а) Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

б) Дані надаються лікарями загальної практики-сімейними лікарями (амбулаторіями сімейної медицини, центрами первинної медико-санітарної допомоги), розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

г) Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної обробки.

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від усіх лікарів загальної практики-сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість лікарів загальної практики-сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих в районі обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість лікарів загальної практики-сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих на території обслуговування.

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість лікарів загальної практики - сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих в районі обслуговування, для яких задокументований факт наявності локального протоколу медичної допомоги вагітній з ФКУ/ГФА (наданий екземпляр ЛПМД). Джерелом інформації є ЛПМД, наданий лікарем загальної практики - сімейним лікарем (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медико-санітарної допомоги).

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

6.2.2.А) Наявність у лікаря закладу охорони здоров'я, що надає вторинну (спеціалізовану), третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, локального протоколу ведення вагітної з ФКУ/ГФА

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Синдром материнської фенілкетонурії».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів (ЛПМД) у регіоні. Якість медичної допомоги вагітним з ФКУ/ГФА, відповідність надання медичної допомоги вимогам ЛПМД, відповідність ЛПМД чинному УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження ЛПМД у закладах охорони здоров'я.

Бажаний рівень значення індикатора:

2015 рік – 90%;

2016 рік та подальший період – 100%.

Г) Інструкція з обчислення індикатора

а) Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

б) Дані надаються лікарями-генетиками (закладами охорони здоров'я, що надають спеціалізовану медичну допомогу вагітним з ФКУ/ГФА, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

г) Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної обробки.

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від усіх лікарів-генетиків (закладів охорони здоров'я, що надають спеціалізовану медичну допомогу вагітним з фенілкетонурією), зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість лікарів-генетиків (закладів охорони здоров'я, що надають спеціалізовану медичну допомогу вагітним з ФКУ/ГФА), зареєстрованих в районі обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість лікарів-генетиків (закладів охорони здоров'я, що надають спеціалізовану медичну допомогу вагітним з ФКУ/ГФА, зареєстрованих на території обслуговування.

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість лікарів-генетиків (закладів охорони здоров'я, що надають спеціалізовану медичну допомогу вагітним з ФКУ/ГФА, зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності локального протоколу медичної допомоги вагітним з ФКУ/ГФА (наданий екземпляр ЛПМД). Джерелом інформації є ЛПМД, наданий лікарем-гастроентерологом дитячим/лікарем-гастроентерологом (закладом охорони здоров'я, що надають спеціалізовану медичну допомогу вагітним з ФКУ/ГФА.

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

6.2.3.А) Кількість вагітних з встановленим діагнозом ФКУ, у яких під час вагітності показник рівня ФА в крові не перевищує 4 мг/д (240 ммоль/л)

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Синдром материнської фенілкетонурії».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора

Даний індикатор характеризує своєчасність призначення дієтотерапії для стабілізації рівня ФА. Для коректного визначення даного індикатора необхідна реєстрація рівня ФА в первинній медичній документації (Індивідуальна карта вагітної і породіллі, Форма № 111/о).

а) Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор: лікарі загальної практики-сімейні лікарі; лікарі терапевти дільничні; структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

б) Дані надаються лікарями загальної практики-сімейними лікарями (амбулаторіями сімейної медицини, центрами первинної медико-санітарної допомоги), терапевтами дільничними, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

г) Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної обробки.

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від усіх лікарів загальної практики-сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість вагітних з діагнозом ФКУ, зареєстрованих в районі обслуговування. Джерелом інформації є: Індивідуальна карта вагітної і породіллі (Форма № 111/о).

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість вагітних з діагнозом ФКУ, зареєстрованих в районі обслуговування, яким проводилося визначення рівня ФА відповідно до вимог УКПМД, і цей рівень не перевищував 4 мг/д (240 ммоль/л). Джерелом інформації є: Індивідуальна карта вагітної і породіллі (Форма № 111/о).

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

**В.о. директора Медичного департаменту
МОЗ України**

В.В.Кравченко

VII. Перелік літературних джерел, використаних при розробці уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги

1. Електронний документ «Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Фенілкетонурія та інші гіперфенілаланінемії», 2015.
2. Наказ МОЗ України від 23.02.2000 № 33 «Про штатні нормативи та типові штати закладів охорони здоров'я».
3. Наказ МОЗ України від 14.02.2012 № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування».
4. Наказ МОЗ України від 27.12.2013 № 1150 «Про затвердження Примірного табеля матеріально-технічного оснащення Центру первинної медичної (медико-санітарної) допомоги та його підрозділів».
5. Наказ МОЗ України від 31.03.2015 № 181 «Про затвердження сьомого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».
6. Наказ МОЗ України від 02.03.2011 № 127 «Про затвердження примірних табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення центральної районної (районної) та центральної міської (міської) лікарень».
7. Наказ МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України».
8. Наказ МОЗ України від 05.07.2005 № 330 «Про запровадження ведення електронного варіанту облікових статистичних форм в лікувально-профілактичних закладах».
9. Наказ МОЗ та НАМН України від 31.12.2003 № 641/84 «Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні».
10. Наказ МОЗ України від 13.12.1999 № 290 «Про затвердження галузевої статистичної облікової медичної документації медико-генетичної служби».
11. Наказ МОЗ України від 13.04.2006 № 224 «Про доповнення до наказу МОЗ України від 29.12.03 № 620 «Про організацію надання стаціонарної акушерсько-гінекологічної та неонатологічної допомоги в Україні»».
12. Наказ МОЗ України від 13.11.2001 № 457 «Про заходи щодо удосконалення медичної допомоги хворим на фенілкетонурію в Україні».

Додаток 1
до уніфікованого клінічного протоколу первинної,
вторинної (спеціалізованої) та третинної
(високоспеціалізованої) медичної допомоги
«Синдром материнської фенілкетонурії»

Проведення 3-денного тесту з сапроптерином

1. Основні положення

Умови для проведення тесту :

1. Рівень ФА у крові > 400ммоль/л;
2. Не змінювати споживання білку;
3. В умовах соматичного здоров'я пацієнта без гострих запальних захворювань.

Дозування

- 1-й день сапроптерин не призначається;
- 2-й день сапроптерин призначається в дозі 20 мг/кг (препарат дається перорально під час їжі);
- 3-й день сапроптерин призначається в дозі 20 мг/кг (препарат дається перорально під час прийому їжі).

Проведення забору крові

- 1-й день: забір крові здійснюється T0, T8, T16, T24 години (визначається ФА та ТИР);
- 2-й день: забір крові здійснюється T0, T8, T16, T24 години (визначається ФА та ТИР та біоптерини)
- 3-й день: забір крові здійснюється T0, T8, T16, T24 години (визначається ФА та ТИР та біоптерини)

Примітка: забір крові на T0 2-й день співпадає з забором крові на T24 1-й день і забір крові на T0 3-й день співпадає з забором крові на день T24

2. Інтерпретація результатів та проведення наступних тестів

- Тест вважається позитивним, якщо рівень ФА знижується більше, ніж на 30% на T16-24 годин на 2-й день або 3-й день. Як правило, зниження рівня ФА відбувається вже T8 годин прийому препарату.
- Зменшення рівня ФА на T8 годину менше, ніж на 30 %, а також на T16 та T24 є ознакою відсутності відповіді на препарат.
- Повною відповіддю на тест вважається позитивна відповідь на 3-й день. Якщо позитивна відповідь отримана на 2-й день, але не отримана на 3-й день, то слід вважати відсутність чутливості на препарат

- Відповідь на препарат у вигляді зниження рівня ФА менше, ніж на 30% на 3-й день може бути показанням для продовження навантажувального тесту на 1 тиждень з тим же режимом дозування.
- При продовженні тестування на 1-2 тижні забір зразків крові повинен бути модифікованим і здійснюватись тільки Т24, або Т16 та Т24.
- Відсутність відповіді після 1-2 тижневого тестування слід вважати як відсутність чутливості до препарату.
- В ситуації, коли інтерпретація отриманих результатів не може бути однозначною, слід провести ДНК аналіз.
- Комбіноване використання ФА – Сапроптерину/ ВН_4 навантажувального тесту не рекомендовано, оскільки дає хибнопозитивний результат.
- Суттєве зниження ФА більше, ніж на 80-90% після 4-8 годин свідчить про наявність у пацієнта синдромів ВН_4 дефіцитів. При цих синдромах рівень ТИР підвищується вже після 4-х годин від прийому сапроптерину.

Додаток 2

до уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Синдром материнської фенілкетонурії»

Пам'ятка для пацієнта з фенілкетонурією Профілактика синдрому материнської фенілкетонурії

Фенілкетонурія (ФКУ) — це спадкове захворювання, причиною якого є порушення обміну незамінної амінокислоти фенілаланіну (ФА), що надходить в організм з їжею, зокрема з білковими продуктами (м'ясо, молоко, яйця, риба тощо). В організмі хворого на ФКУ накопичується у великих концентраціях ФА, що спричиняє токсичну дію на центральну нервову систему.

Успішне впровадження у клінічну практику масового неонатального скринінгу (МНС) дефіциту фенілаланінгідроксилази (ФАГ), сприяло покращенню клінічних наслідків, що, у свою чергу, призвело до збільшення кількості жінок з ФКУ, які мають можливість народжувати дітей.

Підвищені рівні ФА в крові 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. Розумова недостатність є найбільш характерною рисою синдрому материнської ФКУ, оскільки виникає у більше 90% дітей, які народились у жінок, які не контролювали рівень ФА в крові впродовж вагітності. Разом з тим виявлено, що адекватне лікування впродовж вагітності, яке підтримує пороговий рівень фенілаланіну в крові матері не вище 360 мкмоль/л, знижує токсичну дію ФА на плід, запобігає розвитку мікроцефалії, зниженню когнітивних функцій у дитини після народження.

Вагітним жінкам з дефіцитом ФАГ надається пренатальна допомога як і здоровим вагітним жінкам. Моніторинг росту плоду проводиться впродовж всієї гестації, зокрема, ультразвукове дослідження в ранні періоди гестації, ехокардіографічне дослідження серця плоду повинно виконуватись на 18–22 тижнях гестації. Потреба матері в ФА суттєво змінюється впродовж гестації, тому необхідно часто визначати його рівень у крові і коректувати дієту. Треба уникати надмірного обмеження дієти в матері, оскільки неадекватне споживання протеїну і висока калорійність їжі може сприяти підвищенню рівнів фенілаланіну в її крові.

Після пологів потреба матері в ФА знижується, тому необхідно продовжувати ретельний метаболічний моніторинг і контроль дієти. Немає протипоказань до грудного вигодовування, оскільки немовлята, в яких немає дефіциту ФАГ, можуть легко метаболізувати незначно підвищені рівні фенілаланіну в грудному молоці матері

Дієтотерапія є класичним методом лікування ФКУ. Цей метод полягає в суттєвому обмеженні білкових продуктів в раціоні дитини (до 80%), та заміною їх спеціалізованими сумішами лікувального харчування, які містять всі необхідні амінокислоти, крім ФА, надлишок якого небезпечний для розвитку дитини. Фармакологічний метод лікування передбачає застосування лікарських засобів, які підвищують активність ферменту ФАГ. Фармакологічні методи застосовуються як у комбінації з дієтотерапією, так і без використання дієтотерапії. Такі підходи дозволяють суттєво покращити якість життя пацієнтів та уникнути небажаних наслідків дієтотерапії (наприклад, розвитку остеопорозу, затримки розвитку плода під час вагітності, легше переносити токсикози під час вагітності тощо).

Сучасні методи лікування є успішним і надзвичайно ефективним. Лікування пацієнта з ФКУ пожиттєве та потребує чіткого виконання всіх рекомендацій лікаря, підтримки і порозуміння всіх членів родини. Особливої відповідальності від жінки з ФКУ вимагає лікування під час вагітності, оскільки ретельне дотримання призначень лікаря дозволяє запобігти розвитку у дитини синдрому материнської ФКУ.

Додаток 4
до уніфікованого клінічного протоколу первинної,
вторинної (спеціалізованої) та третинної
(високоспеціалізованої) медичної допомоги
«Синдром материнської фенілкетонурії»»

План диспансерного спостереження пацієнтів з фенілкетонурією та іншими гіперфенілаланінеміями

Заходи	0-1 рік	1-7 років	7-18 років	Дорослі	Вагітність	Період лактації
Клінічне спостереження						
1. Візит до лікаря, який здійснює розрахунок потреб у поживних речовинах, оцінку нутритивного статусу, консультування, навчання діти	1 р/тиж.- 1 р/міс.	Кожні 1-6 міс.	Кожні 6-12 міс.	Кожні 6-12 міс.	Кожні 1-3 міс.	На 6 тижні, далі кожні 6 міс.
2. Антропометрія	При кожному візиті (включаючи окружність голови)	При кожному візиті (включаючи окружність голови до 3х років)	При кожному візиті	При кожному візиті	При кожному візиті	При кожному візиті
3. Проміжна консультація лікаря, який здійснює корекцію дієти в залежності від рівня ФА	1-2 р/тиж.	1 р/тиж.- 1 р/міс.	1 р/тиж.- 1 р/міс.	1 р/міс.	1-2 р/тиж.	1 р/тиж.- 1 р/міс.
Біохімічні дослідження						
1. Фенілаланін (плазма, сироватка або цільна кров)	1-2 р/тиж.	1 р/тиж.- 1 р/міс.	1 р/тиж.- 1 р/міс.	1 р/міс.	1-2 р/тиж.	1 р/тиж.-1 р/міс.*

Заходи	0-1 рік	1-7 років	7-18 років	Дорослі	Вагітність	Період лактації
2. Загальний аналіз крові	Щорічно	Щорічно	Щорічно	Щорічно	Кожен триместр	Щорічно
3. Феритин	Щорічно	Щорічно	Щорічно	Щорічно	Кожен триместр	Щорічно
4. Вітамін Д	Щорічно	Щорічно	Щорічно	Щорічно	Кожен триместр	Щорічно
5. Метаболічні тести, вітамін В ₁₂ , В ₆ (плазма), фолати (еритроцити), вітамін А, цинк, мідь, селен, незамінні жирні кислоти	За показаннями	За показаннями	За показаннями	За показаннями	Під час першого візиту, в подальшому за клінічними показаннями	Одноразово

*– частота дослідження залежить від рівня ФА в крові пацієнта

Визначення деяких біохімічних показників (тирозин (плазма, сироватка або цільна кров), амінокислоти (плазма), транстиретин (преальбумін), альбумін/загальний білок) призначається за необхідності за клінічними показаннями.