

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
19.112015 № 760

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

**ФЕНІЛКЕТОНУРІЯ
ТА ІНШІ ГІПЕРФЕНІЛАЛАНІНЕМІЇ**

2015

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 фенілкетонурією та іншими гіперфенілаланінеміями. Положення уніфікованого клінічного протоколу спрямовані на створення єдиної комплексної та ефективної системи надання медичної допомоги, побудованої на доказах, пацієнтам з класичною фенілкетонурією та іншими гіперфенілаланінеміями та охоплюють всі етапи. Заходи з профілактики, своєчасного виявлення даних захворювань та адекватного медикаментозного лікування дозволять суттєво поліпшити якість життя хворих.

В УКПМД зосереджено увагу на основних етапах надання медичної допомоги пацієнтам з фенілкетонурією та іншими гіперфенілаланінеміями, 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 хдоров'я
КОМТ	–	катехол-0-метилтрансфераза
МАО	–	моноаміноксидаза

НБ	–	низькобілкові продукти
MPT	–	магнітно-резонансна томографія
MHC	–	масовий неонатальний скринінг
ТИР	–	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: педіатр, педіатр дільничний, 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 фенілкетонурії та інших гіперфенілаланінемій у дітей та дорослих, 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.м.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
Петрович завідувач кафедри педіатрії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор, 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
Юрійович директор Українського медичного центру реабілітації дітей з органічними ураженнями нервової системи МОЗ 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
Викторівна 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).
- Ященко 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
Володимирович завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій 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 Михайлівна завідувач кафедри педіатрії № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова д.мед.н., професор

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

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. Частіше зустрічається класична форма ФКУ, при якій ефективним методом лікування є дієтотерапія, на частку «атипових» форм захворювання припадає 1-3 % випадків. Клінічні ознаки ФКУ досить довго можуть носити неспецифічний характер, що значно погіршує можливість своєчасної їх діагностики. Пізня діагностика, в свою чергу, призводить до повної маніфестації ФКУ та інвалідизації, тоді як рання діагностика і адекватне лікування дозволяють коригувати порушений метаболізм. Раннє виявлення хворих та своєчасно розпочате лікування є запорукою повної медико-соціальної реабілітації хворих з цими захворюваннями.

II. ЗАГАЛЬНА ЧАСТИНА

Гіперфенілаланінемії (ГФА) – це генетично гетерогенна група спадкових захворювань, обумовлених порушенням метаболізму фенілаланіну або внаслідок спадково обумовлених порушень біохімічних процесів, пов'язаних з ним. Найбільш поширеною причиною порушення обміну фенілаланіну є дефіцит фенілаланін-4-гідроксилази (ФАГ) – фермента, що забезпечує метаболізм фенілаланіну у тирозин. Крім того, існують форми ГФА, пов'язані з порушенням обміну тетрагідробіоптерину (BH_4) – кофатору, також залученого в процес гідроксилювання ароматичних амінокислот.

З метою раннього виявлення ФКУ/інших ГФА на доклінічному етапі проводиться масовий неонатальний скринінг, за допомогою якого виявляють немовлят з порушенням метаболізму фенілаланіну. Водночас можуть мати місце пропущені випадки ФКУ/інших ГФА. Остаточний діагноз встановлюється на підставі досліджень, які здійснюються у закладах охорони здоров'я, що надають високоспеціалізовану медичну допомогу.

На момент розробки даного уніфікованого клінічного протоколу встановлення/підтвердження діагнозу «Класична фенілкетонурія» та «Помірна або м'яка гіперфенілаланінемія, обумовлена дефіцитом фенілаланінгідроксилази» та призначення дієтичного або комбінованого лікування здійснюється в спеціалізованих/обласних медико-генетичних центрах/консультаціях; встановлення/підтвердження діагнозів з групи «Гіперфенілаланінемії, обумовлені порушенням обміну ферменту BH_4 » та призначення необхідної терапії здійснюється у Національній дитячій спеціалізованій лікарні «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України.

III. ОСНОВНА ЧАСТИНА

3.1. ДЛЯ РОДОПОМІЧНИХ ЗАКЛАДІВ (ЗАКЛАДІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я, ЩО НАДАЮТЬ ПЕРВИННУ, ВТОРИННУ, ТРЕТИННУ АКУШЕРСЬКО-ГІНЕКОЛОГІЧНУ ДОПОМОГУ)

Масовий неонатальний скринінг (МНС)

Положення протоколу

МНС проводиться у два етапи: забір капілярної крові у всіх новонароджених не раніше 48 годин і не пізніше 5-ї доби після народження для визначення рівня ФА та повторний забір крові у новонароджених, у яких вивлено рівень ФА більше 2 мг/дл або більше 120 ммоль/л, для встановлення діагнозу.

У родопомічних закладах здійснюється перший етап МНС, під час якого має бути забезпечено забір крові у всіх новонароджених та направлення зібраних зразків до закладу/структурного підрозділу закладу охорони здоров'я, визначеному для надання медичної допомоги пацієнтам з ФКУ та іншими ГФА.

Обґрунтування

Проведення МНС на ФКУ/інші ГФА дозволяє встановити діагноз на доклінічному етапі та попередити розвиток незворотнього ураження ЦНС.

МНС на ФКУ/інші ГФА дозволяє своєчасно розпочати лікування, надати адекватну медичну допомогу хворим та їх родинам. Для дослідження використовується капілярна кров новонародженого, взята на спеціальний хроматографічний папір.

Необхідні дії

Обов'язкові:

1. Забезпечити забір капілярної крові у всіх новонароджених через 48 годин і не пізніше 5-ї доби після народження (додаток 2).
2. Забезпечити повторний забір крові у новонароджених, у яких вивлено рівень ФА більше 2 мг/дл або більше 120 ммоль/л.
3. Забезпечити транспортування зібраних зразків крові для проведення дослідження до закладу/структурному підрозділу закладу охорони здоров'я, визначеному для надання медичної допомоги пацієнтам з ФКУ/іншими ГФА не пізніше 3-х днів від моменту забору крові.
4. Задokumentувати факт забору крові для проведення МНС у відповідній медичній документації (Історія пологів – форма № 096/о, Карта розвитку новонародженого – форма № 097/о, Виписка із Карти розвитку новонародженого форма 097-1/о).

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

1. Профілактика

Положення протоколу

Попередження народження дітей з ФКУ/іншими ГФА полягає у проведенні медико-генетичного консультування з подальшою прекоцепційною підготовкою та/або пренатальною діагностикою у сім'ях групи високого ризику захворювання, а також запобігання пізній діагностиці ФКУ та інших ГФА у пацієнтів.

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. У батьків, які є носіями гену, ризик народження хворої дитини складає 25% .

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

1.1. Запропонувати особам, в родинях яких є хворі з підтвердженим діагнозом ФКУ/інші ГФА, пройти медико-генетичне консультування.

1.2. Скерувувати осіб, які мають ризик народження дітей з ФКУ/іншими ГФА, на медико-генетичне консультування

Бажані:

1.3. Скерувувати осіб, які мають ризик народження дітей з ФКУ/іншими ГФА на пренатальну діагностику.

2. Діагностика

Положення протоколу

Діагностичні заходи спрямовуються, на виявлення лікарем загальної практики – сімейним лікарем/дільничним педіатром/дільничним терапевтом дітей, яким не проведено МНС, на раннє виявлення ознак ФКУ/інших ГФА та направлення пацієнта до закладу/структурного підрозділу закладу охорони здоров'я, визначеного для надання медичної допомоги цим пацієнтам, з метою встановлення діагнозу і призначення спеціального лікування.

З метою повторного обстеження на рівень ФА до регіонального медико-генетичного закладу мають бути скеровані:

- первинно виявлені немовлята з позитивним результатом МНС;
- новонароджені, які не були обстежені раніше;
- діти з підтвердженим діагнозом ФКУ/інші ГФА.

Обґрунтування

Проведення МНС на ФКУ/інші ГФА дозволяє своєчасно розпочати надання адекватної допомоги хворим та їх родинам, стежити за динамікою популяційної частоти ГФА в різних регіонах України. Скринінг новонароджених дозволяє рано розпочати лікування, попередити незворотні ураження нервової системи та інші тяжкі наслідки захворювання. Водночас, незважаючи на проведення МНС, випадки ГФА можуть бути пропущені.

Тому на етапі надання первинної медичної допомоги необхідно якомога раніше виявляти дітей з клінічними проявами ФКУ/іншими ГФА.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові:

2.1 Збір анамнезу та фізикальне обстеження, при цьому оцінити наявність типових симптомів та синдромів, характерних для ГФА (розділ 4.1).

2.2. Скерувати пацієнта з підозрою щодо ГФА на консультацію до закладу/структурного підрозділу охорони здоров'я, визначеного для надання медичної допомоги цим пацієнтам, впродовж 3-х днів.

2.3. Скерувати дітей, у яких в довідках з родопомічних закладів відсутня відмітка про забір крові на проведення МНС, на діагностику до закладу/структурного підрозділу закладу охорони здоров'я, визначеному для надання медичної допомоги пацієнтам з ФКУ або іншими ГФА, впродовж 7-ми днів.

2.4. Скерувати дітей, у яких на першому етапі МНС були виявлені високі рівні ФА, на підтверджуючу діагностику до закладу/структурного підрозділу закладу охорони здоров'я, визначеному для надання медичної допомоги пацієнтам з ФКУ та іншими ГФА, впродовж 3-х днів.

2.5. Взаємодіяти зі спеціалістами закладу/структурного підрозділу закладу охорони здоров'я, визначеному для надання медичної допомоги пацієнтам з ФКУ або 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. При неналежному контролі лікування з метою захисту ЦНС можливо призначення продуктів, що містять великі нейтральні амінокислоти (ВНАК).

Необхідні дії лікаря**Обов'язкові:**

3.1. Сприяти виконанню пацієнтом всіх рекомендацій спеціалістів та дотримання призначеного лікування та дієти.

3.2. Сприяти своєчасному моніторингу рівня ФА у пацієнтів з ФКУ та іншими ГФА під час лікування згідно плану (додаток 7).

4. Подальше спостереження**Положення протоколу**

Пацієнти з ФКУ та ГФА перебувають на диспансерному обліку пожиттєво у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ), що надають спеціалізовану/високоспеціалізовану медичну допомогу.

Пацієнту під час спеціального лікування та диспансерного спостереження надається симптоматичне лікування, направлене на корекцію патологічних симптомів з боку органів і систем, лікування інших захворювань і підтримку якості життя, за необхідності пацієнт скеровується в заклади, що надають вторинну (спеціалізовану), третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу.

Обґрунтування

Ретельне дотримання призначеної спеціальної терапії сприяє запобіганню розвитку симптомів ураження центральної нервової системи. Лікування повинно залежати від результатів оцінки стану пацієнта. Пацієнт повинен мати план дій при високій концентрації ФА в крові, спрямований на досягнення безпечного рівня ФА та оптимізацію терапевтичних заходів з метою запобігання розвитку патологічних змін (додаток 7).

Регулярна оцінка рівня ФА в крові є необхідною, оскільки дотримання безпечного рівня ФА запобігає розвитку когнітивної недостатності та порушень поведінки.

Необхідні дії лікаря**Обов'язкові:**

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

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

4.3. Сприяти дотриманню пацієнтом планових обстежень (додаток 7).

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 здоров'я хворих.

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

1. Профілактика

Положення протоколу

Попередження народження дітей з ФКУ/іншими ГФА полягає у проведенні медико-генетичного консультування з подальшою прекоцепційною підготовкою та/або пренатальною діагностикою у сім'ях групи високого ризику захворювання, а також запобігання пізній діагностиці ФКУ та інших ГФА у пацієнтів.

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. У батьків, які є носіями гену, ризик народження хворої дитини складає 25%, а народження здорової дитини, яка є носієм ураженого гену, складає 2/3.

Необхідні дії лікаря:

Обов'язкові:

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

Бажані:

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

2. Діагностика

Положення протоколу

Діагноз та диференційна діагностика ФКУ/інших ГФА встановлюється на підставі даних МНС і подальших обов'язкових лабораторних досліджень (розділ 4.4).

Пацієнтам з ФКУ/іншими ГФА під час лікування необхідно проводити моніторинг рівня ФА з метою підтримки його оптимального рівня згідно з визначеним планом.

Обґрунтування

Проведення МНС на ФКУ/інші ГФА дозволяє встановити діагноз на доклінічному етапі, своєчасно розпочати лікування, попередити розвиток незворотнього ураження центральної нервової системи та інші тяжкі наслідки захворювання, надати адекватну медичну допомогу хворим та їх родинам. Водночас, незважаючи на проведення МНС, можуть бути пропущені випадки ГФА, які мають бути виявлені якомога раніше.

Важливим є підтверджуюча діагностика, оскільки вибір методу лікування залежить від фенотипу та етіології ГФА. Моніторинг рівня ФА у пацієнтів з ФКУ/інші ГФА під час лікування з метою своєчасного коригування плану лікування позитивно впливає на перебіг захворювання, запобігає розвитку когнітивної недостатності та порушень поведінки.

Кількісне визначення амінокислот проводиться методами високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) або тандемної мас-спектрометрії (ТМС).

Необхідні дії

Обов'язкові:

2.1. Лабораторні дослідження зразків капілярної крові, отриманих при проведенні МНС:

2.1.1. Провести лабораторне дослідження зразків капілярної крові на тест-бланках, які надійшли з родопомічних закладів впродовж 3 днів з моменту надходження зразків.

2.1.2. Повідомити про позитивні результати скринінгу (рівень ФА більше 2 мг/дл або більше 120 ммоль/л) до ЗОЗ, що надає первинну/вторинну медичну допомогу за місцем проживання/реєстрації пацієнта, впродовж 24 годин з моменту отримання результатів.

2.1.3. Забезпечити реєстрацію, збереження та утилізацію зразків крові згідно з чинними нормативними документами.

2.1.4. Здійснювати контроль правильності забору, збереження та транспортування зразків крові для лабораторних досліджень.

2.1.5. Взаємодіяти зі спеціалістами закладу, що надає первинну/вторинну медичну допомогу за місцем проживання/реєстрації пацієнта, для отримання інформації щодо проведеного інформування пацієнтів стосовно виявлених позитивних результатів МНС.

2.2. Лабораторні дослідження з метою встановлення діагнозу та диференційної діагностики:

2.2.1. Провести повторне дослідження зразків капілярної крові пацієнтів з рівнем ФА більше 2 мг/дл або більше 120 ммоль/л впродовж 3-х днів.

2.2.3. Провести дослідження на наявність мутації в гені ФАГ.

2.3. Проводити моніторинг рівня ФА під час лікування згідно з планом (таблиця 7).

2.4. Новонародженим, у яких виявлено та підтверджено ГФА, необхідно проводити кількісне дослідження рівня амінокислот для визначенні рівня тирозину і підрахунку співвідношення ФА до тирозину.

2.4. Направити за необхідності на консультацію до лікарів: невролога дитячого (невролога), психіатра дитячого (психіатра), отоларинголога дитячого (отоларинголога), ортопеда-травматолога дитячого (ортопеда-травматолога), інших спеціалістів.

Бажані дії:

2.5. Провести дослідження біоптеринового профілю в сечі та визначення активності DHPR в сухих плямах крові (розділ 4.4); на момент розробки даного УКПМД дослідження здійснює Центр орфанних захворювань НДСЛ «Охматдит».

2.6. Провести тест з сапроптерином з метою визначення чутливості і призначення лікування сапроптерином (див. розділ 4.4.2).

3. Лікування**Положення протоколу**

Метою лікування пацієнта з ФКУ/іншими ГФА є досягнення та підтримання цільового рівня ФА у крові, попередження розвитку симптомів ураження ЦНС та інших наслідків захворювання.

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

Обґрунтування

Основними методами лікування ФКУ/інших ГФА є: дієтотерапія з обмеженням споживання ФА шляхом зниження споживання природних білків та заміна їх джерелом протеїну або харчовими продуктами для спеціального дієтичного споживання, в яких відсутній ФА. При помірній/м'якій формі ФКУ при наявності чутливості до сапроптерину метод лікування може бути комбінований. При неналежному контролі лікування з метою захисту ЦНС можливо призначення продуктів, що містять великі нейтральні амінокислоти (ВНАК).

Призначене лікування має бути індивідуальним та враховувати всі можливі засоби з метою досягнення рекомендованих рівнів ФА та забезпечення високої якості життя пацієнтів.

Своєчасне призначення терапії у пацієнтів з ФКУ та іншими ГФА попереджає розвиток захворювання і інвалідизацію пацієнтів. Надання інформації батькам пацієнтів з ФКУ і, при необхідності, особам, які доглядають за пацієнтами, дає можливість зробити усвідомлений вибір та зменшити занепокоєння. Надання послідовної та повної інформації сприяє дотриманню рекомендацій щодо лікування, і дозволяє суттєво покращувати його ефективність.

Оскільки продукти, які є джерелом протеїну, містять інші необхідні поживні речовини, важливо, щоб дієта, модифікована відносно дефіциту ФАГ, забезпечувала їх надходження в організм дитини у кількості, необхідній для нормального розвитку і підтримання здоров'я.

Необхідні дії лікаря

3.1. Призначити дієтотерапію при встановленні діагнозу ФКУ та інші

ГФА не пізніше 21 дня народження дитини з урахуванням рівня ФА (типу ФКУ) та клінічних проявів (таблиця 5).

3.2. Здійснювати моніторинг рівня ФА відповідно до віку пацієнта (таблиця 8).

3.3. Проводити корекцію дієтотерапії при стабілізації рівня ФА (таблиця 6).

3.4. Призначити сапроптерин за наявності чутливості (див. розділ 4.5).

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

3.6. Забезпечити записи в Реєстраційній генетичній карті (форма № 149/о) та відображення в ній заходів з диспансеризації, згідно плану (додаток 7)

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

4. Госпіталізація

Положення протоколу

Госпіталізуються пацієнти з діагнозом ФКУ/інші ГФА при підвищенні рівня ФА більше 30 мг/дл з метою проведення дієтотерапії для швидкого зниження рівня ФА, подальше проведення дієтотерапії проводиться амбулаторно.

Обґрунтування

ФА є надзвичайно токсичним для ЦНС, тому наявність надвисоких рівнів ФА (більше 30 мг/дл) в крові в деяких випадках потребує швидкого реагування. Такі заходи передбачають тимчасове виключення натурального протеїну з раціону пацієнта з метою швидкої нормалізації рівня ФА до бажаного рівня. Рішення щодо початку дієтотерапії приймається відповідно до рівня ФА в крові та темпів його зростання.

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

Пацієнти з ФКУ/іншими ГФА пожиттєво перебувають на диспансерному обліку, під час якого здійснюється періодична оцінка ефективності лікування та стану пацієнта з метою надання своєчасної корекції дієтотерапії або комбінованого лікування та симптоматичного

лікування, направлено на корекцію патологічних симптомів з боку органів і систем, лікування інших захворювань і підтримку відповідної якості життя.

Обґрунтування

Існують дані, що регулярна оцінка ефективності 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 позитивного 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 7).

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

4.3. Проводити планове обстеження (додаток 7).

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. Загальний алгоритм діагностики та диференційної діагностики

Гіперфенілаланінемії (ГФА) – це генетично гетерогенна група спадкових захворювань, обумовлених порушенням метаболізму фенілаланіну або внаслідок спадково обумовлених порушень біохімічних процесів, пов'язаних з ним. Найбільш поширеною причиною порушення обміну фенілаланіну є дефіцит фенілаланін-4-гідроксилази (ФАГ) – фермента, що забезпечує метаболізм фенілаланіну у тирозин. Крім того, існують форми ГФА, пов'язані з порушенням обміну тетрагідробіоптерину (ВН4) – кофатору, також залученого в процес гідроксилювання ароматичних амінокислот. Таким чином, в основу класифікації цієї групи захворювань на сьогодні покладено природу первинного біохімічного дефекту, що призводить до виникнення захворювання:

1. ГФА, пов'язані з дефіцитом ФАГ:
 - а) класична фенілкетонурія (ФКУ);
 - б) помірна гіперфенілаланінемія;
2. ГФА, пов'язані з порушенням обміну ВН₄:
 - а) порушення біосинтезу ВН₄:

- дефіцит гуанозин-5-трифосфатциклогідролази I (GTPCH I);
 - дефіцит 6-пірувоіл-тетрагідроптерінсинтази (PTPS);
 - дефіцит сепіаптерінредуктази (SR);
 - б) порушення регенерації (рециклінгу) ВН₄:
 - дефіцит птерін-4а-карбіноламіндегідратази (PCD);
 - дефіцит дігідроптерідінредуктази (DHPR);
3. ГФА, пов'язані з порушенням обміну інших амінокислот:
- а) тирозинемія;

ГФА, пов'язані з дефіцитом ФАГ або фенілкетонурія

ФКУ та помірна ГФА обумовлені дефектом ферменту ФАГ, спричиненим мутаціями в гені *PAH*, розташованому на хромосомі 12q23.1. Захворювання успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Описано більше ніж 500 різних мутацій в гені *PAH*. ФКУ виникає внаслідок мутацій в гені *PAH*, що суттєво порушують функцію ФАГ або взагалі призводять до його відсутності. До м'якої ГФА в більшості випадків призводять точкові мутації в гені *PAH*, які не мають критичного впливу на функцію ФАГ і обумовлюють значну остаточну активність цього фермента.

Клінічні симптоми розвиваються при відсутності своєчасного патогенетичного лікування. Патогенез ФКУ є складним і до кінця не вивченим. Вважається, що основною патогенетичною ланкою є токсична дія високої концентрації ФА на процеси мієлінізації та утворення дендритів нейронів. Крім того, значну роль у патогенезі захворювання відіграє порушення синтезу нейротрансмітерів що також впливає на функцію центральної нервової системи. Як наслідок основним клінічним проявами ФКУ є розвиток розумової відсталості різного ступеню у поєднанні з аутичними рисами поведінки. Приблизно у 40% пацієнтів з ФКУ першими проявами захворювання можуть бути ураження шкіри: опрілості та дерматити. Важливим симптомом є поява специфічного «мишачого» запаху, що пов'язано з високою концентрацією фенілкетонів у тканинах та біологічних рідинах організму хворих.

Встановлення діагнозу класична ФКУ та помірна/м'яка ГФА проводиться на підставі підвищеного рівня ФА в крові та ідентифікації мутацій в гені *PAH*. Диференціація цих форм ГФА проводиться залежно від первинного рівня фенілаланіну ФА у крові хворого.

Основним методом лікування класичної ФКУ та помірної/м'якої ГФА є спеціальна дієта, направлена на обмеження надходження ФА з їжею та призначення спеціальної лікувальної амінокислотної суміші – харчових продуктів для спеціального дієтичного споживання.

Синдроми порушення біосинтезу ВН₄

Ця група захворювань обумовлена мутаціями у відповідних генах, що призводить до порушення синтезу ВН₄. Як правило ці дефекти спричинюють помірну або м'яку ГФА (розділ 4.2). Винятком є синдроми дефіциту сепіаптерінредуктази (SR) та дефіциту птерін-4а-карбіноламіндегідратази

(PCD), при яких рівень ФА залишається нормальним. Фенотипічно в більшості випадків спостерігаються клінічні ознаки та симптоми ураження ЦНС, які пов'язані з недостатністю катехоламінів та серотоніну.

Діагностика захворювань цієї групи проводиться на підставі визначення рівня птеринів (неоптерину, біоптерину) у сечі, сухих плямах крові, спинномозковій рідині, а також рівня нейротрансмітерів у спинномозковій рідині.

Особливістю захворювань, що обумовлені порушенням біосинтезу ВН_4 , є резистентність до класичного дієтичного лікування, яке використовується при дефіциті ФАГ. Основними засобами терапії цих хвороб є призначення сапроптерину у поєднанні з дієтотерапією.

Порушення регенерації (рециклінгу) ВН_4

Захворювання, обумовлені мутаціями у відповідних генах, що спричинює порушення відновлення кофактору ВН_4 в процесі метаболізму фенілаланіну. Ці дефекти також спричинюють м'яку ГФА, особливістю якої є резистентність до класичного дієтичного лікування (розділ 4.2).

Діагностика захворювань цієї групи проводиться на підставі визначення рівня птеринів (неоптерину, біоптерину) в сечі, сухих плямах крові, спинномозковій рідині, а також рівня нейротрансмітерів у спинномозковій рідині.

Особливістю захворювань, що обумовлені порушенням регенерації (рециклінгу) ВН_4 , є резистентність до класичного дієтичного лікування, яке використовується при дефіциті ФАГ.

ГФА, пов'язані з порушенням обміну інших амінокислот

ГФА, яка виявляється при спадковому порушенні обміну тирозину (тирозинемія) є вторинною і потребує інших терапевтичних підходів. Це обумовлює необхідність кількісного визначення повного спектру амінокислот у крові і сечі в усіх випадках виявлення ГФА у пацієнта з метою проведення диференційної діагностики інших спадкових порушень обміну ароматичних амінокислот.

Програма МНС, яка здійснюється належним чином та забезпечує максимальне охоплення новонароджених дозволяє встановити діагноз та попередити розвиток повної клінічної картини захворювання на доклінічному етапі. Розгорнута клінічна картина ФКУ може бути наявна у випадках захворювання, які з деяких причин були пропущені під час проведення МНС.

Крім того, при наявності у пацієнтів ГФА, яка обумовлена порушенням метаболізму кофактору ВН_4 , проведення лікування методами дієтотерапії неефективне, і у пацієнтів залежно від типу метаболічного порушення є відповідні симптоми ураження ЦНС.

4.1.1. Особливості діагностики ФКУ

а) Симптоми, характерні для ФКУ

З боку центральної нервової системи:

- втрата набутих психо-моторних навичок з 4-6 місяців життя;
- когнітивні розлади (різні ступені когнітивної недостатності);
- гіперактивність, розлади поведінки(аутичні риси);
- епілептичний синдром;

З боку шкіри та придатків шкіри:

- дерматити та опрілості;
- посвітління шкіри та волосся;
- наявність специфічного «мишачого» запаху:

Мікроцефалія.

б) Особливості фізикального обстеження дитини з ФКУ

Фізикальне обстеження повинно бути максимально повним із залученням в обстеження лікарів: дитячого невролога та психіатра, за необхідності – інших спеціалістів мультидисциплінарної команди:

- вимірювання ваги, зросту та окружності голови (ОГ);
- побудова кривих зросту;
- аускультация;
- 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/дистонія;
- виявлення ознак з боку шкіри:
 - опрілості;
 - дерматити;
 - характерний «мишачий» запах.

4.1.2. Особливості діагностики ГФА, обумовлені порушенням метаболізму кофактору ВН₄

а) Симптоми, характерні для ГФА, обумовлені порушенням метаболізму кофактору ВН₄:

- мікроцефалія:
- порушення з боку центральної нервової системи:
 - епілептичний синдром;
 - когнітивні розлади (різні ступені когнітивної недостатності);
 - порушення тонусу дистонія/гіпотонія;
- неефективність дієтотерапії.

Таблиця 1. Симптоми, пов'язані зі специфічною біогенних амінів

недостатністю

Дофамін	Серотонин	Норепінефрин
Паркінсонізм Сонливість Дистонія Нистагм Гіперсаливація Утруднення ковтання	Депресія Порушення термогенезу Порушення сну	Аксіальна гіпотонія Мозочкові симптоми Птоз

Таблиця 2. Клінічні ознаки синдромів порушення кофактору ВН₄ в залежності від метаболічного блоку

Фермент	Клінічні ознаки
GTPCH PTSP DHPR	Судоми, аномальні рухи, гіперсаливація, утруднення ковтання, порушення тону та пози, порушення терморегуляції, епілептичні приступи, гіпотонія, гіпертонус кінцівок, екзема, мікроцефалія, низька маса тіла при народженні. Кальцифікація базальних гангліїв.
PCD	Декілька специфічних симптомів (крім транзиторних альтерацій в тонусі), гіпотонія або гіпертонія
GTPCH (DRD)	М'язова дистонія, паркінсонізм (тремор, ригідність, брадикінезія), рото-лицьові дискинезії, гіперрефлексія, гіпотонія (при дебюті) та гіпертонія, <u>спастичність м'язів</u> , ортопедичні ускладнення.
SR	Прогресуюча затримка психомоторного розвитку з циркадними (добовими) змінами симптомів, гіперсаливація, дистонія, гіпотонія тіла, гіпотонія кінцівок, напади, тремор, екстрапірамідні симптоми.

б) Особливості фізикального обстеження пацієнта

Фізикальне обстеження повинно бути максимально повним із залученням в обстеження лікарів: дитячого невролога, психіатра, за необхідності – інших спеціалістів мультидисциплінарної команди:

- вимірювання ваги, зросту та окружності голови (ОГ);
- побудова кривих зросту;
- аускультация;
- 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 тону гіпотонія/ дистонія;
 - гіперсаливація;
 - порушення терморегуляції.

4.2. Класифікація гіперфенілаланінемії/фенілкетонурії

Таблиця 3. Класифікація гіперфенілаланінемії в залежності від рівня фенілаланіну в крові

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

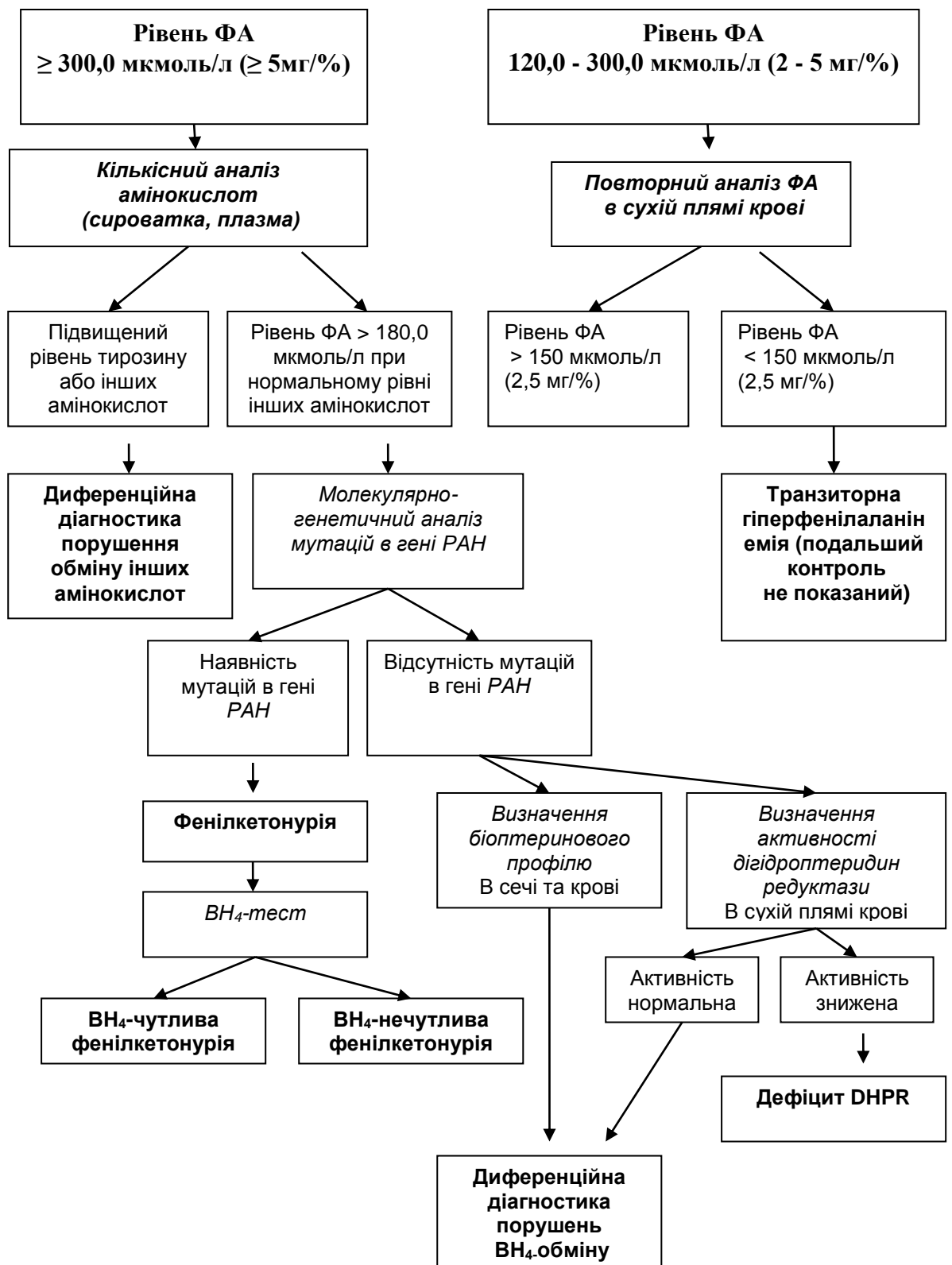
Таблиця 4. Класифікація гіперфенілаланінемії в залежності від рівня фенілаланіну в крові (відповідно до класифікації медичної бази ОМІМ)

Тип	Порушення обміну фенілаланіну	Концентрація фенілаланіну у крові (мг/%)	Дефектний фермент
ГФА, пов'язані з дефіцитом ФАГ			
1	Класична фенілкетонурія		Фенілаланін-4-гідроксилаза
2	М'яка ГФА		Фенілаланін-4-гідроксилаза
Порушення біосинтезу ВН4			
3	Дефіцит GTPCH I		Гуанозин-5-трифосфатциклогідролаза I
4	Дефіцит PTPS		6-пірувоіл-тетрагідропртерінсінтаза
5	Дефіцит SR		Сепіаптерінредуктаза
Порушення регенерації (рециклінгу) ВН4			
6	Дефіцит PCD		Птерін-4а-карбіноламіндегідратаза
7	Дефіцит DHPR		Дігідропртерідінредуктаза
ГФА, пов'язані з порушенням обміну інших амінокислот			
8	Тирозинемія	15,0-20,0	Катаболізм тирозину
Транзиторні ГФА			
9	Транзиторна ГФА новонароджених	2,5-15,0	Недостатність гідроксилази в період розвитку

4.4. Етапи лабораторної виявлення ГФА

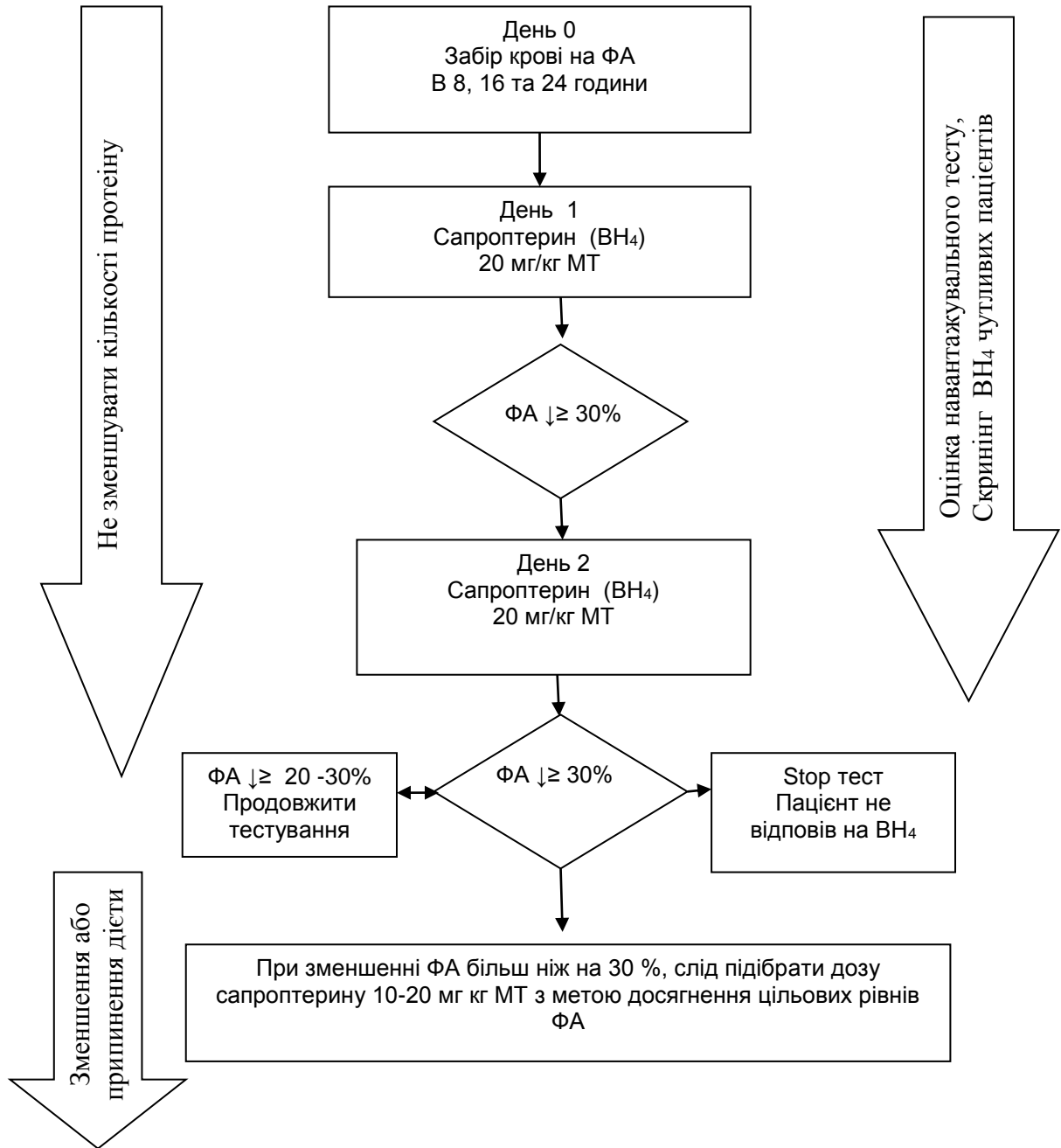
діагностики та алгоритм дій при

4.4.1 Алгоритм дій при виявленні підвищеного рівня ФА



4.4.2 Навантажувальний тест з

біоптерином (сапроптерином)



Методика проведення тестування з біоптерином наведена у додатку 1. Якщо навантажувальний біоптериновий тест виконують у неонатальному віці доцільно спочатку знизити рівні ФА в крові до 480–600 мкмоль/л.

4.4.3. Лабораторні ознаки різних форм недостатності кофактору ВН₄ в залежності від ферментативного блоку

	ФА (кров)	Неоптерин (кров, сеча)	Біоптерин (кров, сеча)	Примоптерин (кров, сеча)	Неоптерин (СМР*)	Біоптерин (СМР*)	5-оксіндолоптова к-та (СМР*)	Гомованільна к-та	5-метилтетрагідрофолат (СМР*)	DHPR (кров)
adGTPCH	N	n	n	n	↓	↓	n-↓	↓	n	n
arGTPCH	↑	↓	↓	n	↓	↓	↓	↓	n	n
PTPS	↑	↑	↓	n	↑	↓	↓	↓	n	n
SR	N	n	n-↓	n	n	↑	↓	↓	n	n
PCD	↑	↑	n -	↑	n	n	n	n	n	n
DHPR	↑	n	↑	n	n	↑	↓	↓	n - ↓	↓

*СМР – спино-мозкова рідина

4.4.4.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.

4.4.5. 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 DHPR в сухих плямах крові (за показаннями);
- визначення метаболітів нейротрансмітерного обміну в СМР (за показаннями).

4.5. Лікування пацієнтів з ФКУ/ГФА

Основною метою лікування ФКУ/ГФА є підтримання терапевтичного рівня ФА у крові методом призначення як дієтотерапії, так і фармакологічних засобів (сапроптерину). Може застосовуватись при класичній формі ФКУ дієтотерапія, як метод вибору, при м'яких та помірних формах ФКУ можна застосовувати комбіноване лікування з використанням сапроптерину, або ВНАК.

4.5.1. Дієтотерапія

Таблиця 5. 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 6. Споживання фенілаланіну, тирозину і протеїну для осіб з дефіцитом ФАГ (рекомендації GMDI/SERC)

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

GMDI — Genetic Metabolic Dietitians International; SERC – Southeast Regional Newborn Screening and Genetics Collaborative; ФАГ —

фенілаланінгідроксилаза; ФА — фенілаланін; ФКУ — фенілкетонурія; НЩС — необхідне щоденне споживання.

^aРекомендації відносно протеїну для осіб, які споживають медичні продукти, що складаються з амінокислот, але без ФА, як частину їх джерела протеїнів.

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

^cПотреба в ФА для недоношених немовлят з дефіцитом ФАГ може бути більш високою.

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

^eДіапазон споживання ФЕН представлений для всього спектру дефіциту ФАГ (від легкого до важкого).

^fРекомендоване споживання протеїну більше, ніж НЩС, оскільки це необхідно для підтримання нормального розвитку при дефіциті ФАГ.

Таблиця 7. Граничний рівень ФА у сироватці крові пацієнтів з ФКУ/ГФА різного віку під час дієтотерапії

Вік і періоди життя пацієнтів	Рівень ФА	
	мкмоль/л	мг%
0-6 років	120-360	2-6
7-9 років	120-360	2-6
10-12 років	120-360	2-6
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

ВНАК застосовується у вигляді харчових продуктів для спеціального дієтичного споживання наряду з використанням інших продуктів спеціалізованого лікувального харчування з метою посиленого захисту ЦНС у пацієнтів з недостатнім контролем рівня ФА.

4.5.2. 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 (розділ 4.2, додаток 1).

У пацієнтів з чутливою до ВН4 ФКУ сапроптерин призначають один раз у день у дозі 5–20 мг/кг. Найчастіше для початку лікування застосовується доза 20 мг/кг.

4.6. Моніторинг стану пацієнтів з ФКУ/ГФА

Пацієнти з ФКУ/ГФА потребують регулярного та ретельного спостереження. Контроль за пацієнтами має здійснюватись в залежності від віку, при зміні продуктів харчування, наприклад, введення прикормів у дітей 4-6 місяців, або наявності гострих захворювань, за визначеною схемою, оцінкою отриманих даних щодо ефективності та подальшим коригуванням плану лікування за необхідності.

Таблиця 8. Частота контролю рівня ФА клінічного та фізикального статусу)

Віковий період (роки)	Частота забору крові на ФА	Оцінка клінічного та фізикального статусу
0-1	щотижня	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

Таблиця 8. Рекомендації відносно психологічного тестування

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

Тип тестування	Віковий діапазон	Рекомендований тест	Інтервал
Виконавче функціонування	>3 років	Behavior Rating Inventory of Executive Functioning (BRIEF); самостійно (вік 11 років і старше), звіт когось із батьків чи вчителя	Принаймні кожні 2–3 роки або за клінічними показаннями
Поведінкове/емоційне функціонування	3–18 років	Behavioral Assessment Scale for Children — друге видання (BASC–2); самостійно (вік 8 років і старше), звіт одного з батьків чи вчителя	Принаймні кожні 2–3 роки або за клінічними показаннями
	Дорослі	Beck Depression Inventory — друге видання (BDI–II) і/або Beck Anxiety Inventory (BAI)	Принаймні кожні 2–3 роки або за клінічними показаннями
Адаптивні навички	>3 років	Adaptive Behavior Assessment System — друге видання (ABAS–II)	Принаймні кожні 2–3 роки або за клінічними показаннями
	Дорослі	Adaptive Behavior Assessment System — друге видання (ABAS–II)	За клінічними показаннями

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-педіатр дільничний, 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: педіатр, терапевт, невролог дитячий, невропатолог, психіатр дитячий, психіатр, генетик, дієтолог, отоларинголог дитячий, отоларинголог, психолог, ортопед-травматолог дитячий, ортопед-травматолог, 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 № 097/о - Карта розвитку новонародженого (форма 097/о), затверджена наказом МОЗ України від 26 липня 1999 року № 184 «Про затвердження форм облікової статистичної документації, що використовується в стаціонарах лікувально-профілактичних закладів»

Форма № 097-1/о - Виписка із Карти розвитку новонародженого (форма 097-1/о), затверджена наказом МОЗ України від від 29 грудня 2000 року № 369 «Про затвердження форм медичної облікової документації, що використовується в стаціонарах і поліклініках (амбулаторіях)»

Форма 112/о – Історія розвитку дитини (Форма 112/о), затверджена наказом МОЗ України від 28 липня 2014 року № 527 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я, які надають амбулаторно-поліклінічну допомогу населенню, незалежно від підпорядкування та форми власності», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 13 серпня 2014 року за № 959/25736.

6.1. ПЕРЕЛІК ІНДИКАТОРІВ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

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

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

6.1.3. Відсоток пацієнтів з рівнем ФА 10 мг/дл і вище, яким призначено дієтотерапію не пізніше 21-го дня після народження.

6.1.4. Відсоток новонароджених, для яких був проведений МНС.

6.2. Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

6.2.1.А) Наявність у лікаря загальної практики-сімейного лікаря локального протоколу ведення пацієнта 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 «Фенілкетонурія та інші гіперфенілаланінемії».

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 пацієнту з фенілкетонурією (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 пацієнта 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 «Фенілкетонурія та інші гіперфенілаланінемії».

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 фенілкетонурією, 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 пацієнтам з фенілкетонурією, 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 пацієнтам з фенілкетонурією), зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

ґ) Знаменник індикатора складає загальна кількість лікарів-генетиків (закладів охорони здоров'я, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з фенілкетонурією), 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 пацієнтам з фенілкетонурією), зареєстрованих на території обслуговування.

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість лікарів-генетиків (закладів охорони здоров'я, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з фенілкетонурією), зареєстрованих на території обслуговування,

для яких задокументований факт наявності локального протоколу медичної допомоги пацієнтам з фенілкетонурією (наданий екземпляр ЛПМД). Джерелом інформації є ЛПМД, наданий лікарем-гастроентерологом дитячим/лікарем-гастроентерологом (закладом охорони здоров'я, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з фенілкетонурією.

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

6.2.3.А) Відсоток пацієнтів з рівнем ФА 10 мг/дл і вище, яким призначено дієтотерапію не пізніше 21-го дня після народження

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 «Фенілкетонурія та інші гіперфенілаланіємії».

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 та відомостей щодо призначення дієтотерапії в первинній медичній документації (Історія розвитку дитини, Форма 112/о).

а) Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор: лікарі загальної практики-сімейні лікарі; лікарі – педіатри 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), педіатрами 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 пацієнтів з рівнем ФА 10 мг/дл і вище, зареєстрованих в районі обслуговування. Джерелом інформації є: Карта розвитку новонародженого (форма 097/о); Виписка із Карти розвитку новонародженого (форма 097-1/о); Історія розвитку дитини (Форма 112/о).

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів з рівнем ФА 10 мг/дл і вище, яким призначено дієтотерапію не пізніше 21-го дня після народження, зареєстрованих в районі обслуговування. Джерелом інформації є: Карта розвитку новонародженого (форма 097/о); Виписка із Карти

розвитку новонародженого (форма 097-1/о); Історія розвитку дитини (форма 112/о).

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

6.2.4.А) Відсоток новонароджених, для яких був проведений МНС

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 «Фенілкетонурія та інші гіперфенілаланінемії».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Г) Інструкція з обчислення індикатора.

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

б) Дані надаються родопомічними закладами, 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 всіх закладів охорони здоров'я, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

г) Знаменник індикатора складає кількість новонароджених, зареєстрованих в родопомічному закладі / на території обслуговування. Джерелом інформації є: Карта розвитку новонародженого (форма 097/о).

д) Чисельник індикатора складає кількість новонароджених, для яких був проведений МНС. Джерелом інформації є: Карта розвитку новонародженого (форма 097/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 Примірної таблиці 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 таблиць 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
«Фенілкетонурія та інші гіперфенілаланінемії»

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 Т0, Т8, Т16, Т24 години (визначається ФА та ТИР);
- 2-й день: забір крові здійснюється Т0, Т8, Т16, Т24 години (визначається ФА та ТИР та біоптерини)
- 3-й день: забір крові здійснюється Т0, Т8, Т16, Т24 години (визначається ФА та ТИР та біоптерини)

Примітка: забір крові на Т0 2-й день співпадає з забором крові на Т24 1-й день і забір крові на Т0 3-й день співпадає з забором крові на день Т24

2. Інтерпретація результатів та проведення наступних тестів

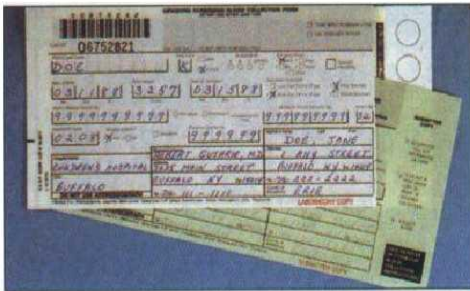
- Тест вважається позитивним, якщо рівень ФА знижується більше, ніж на 30% на Т16-24 годин на 2-й день або 3-й день. Як правило, зниження рівня ФА відбувається вже Т8 годин прийому препарату.
- Зменшення рівня ФА на Т8 годину менше, ніж на 30 %, а також на Т16 та Т24 є ознакою відсутності відповіді на 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/ ВН₄ 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 ВН₄ дефіцитів. При цих синдромах рівень ТИР підвищується вже після 4-х годин від прийому сапроптерину.

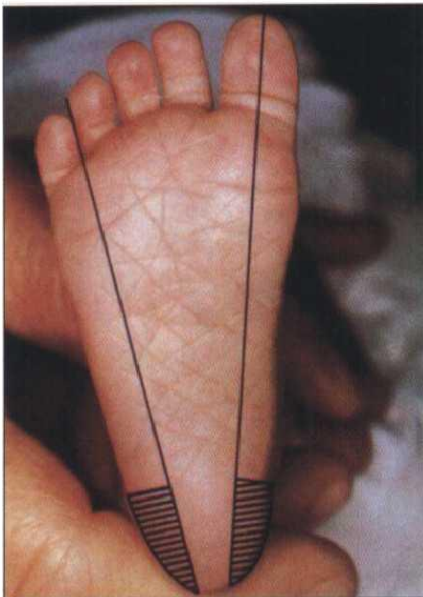
Додаток 2
до уніфікованого клінічного протоколу первинної,
вторинної (спеціалізованої) та третинної
(високоспеціалізованої) медичної допомоги
«Фенілкетонурія та інші гіперфенілаланінемії»



1 Обладнання: стерильний ланцет, антисептичний розчин, бинт або марля, м'яка тканизна, рукавички та бланки для збору крові.



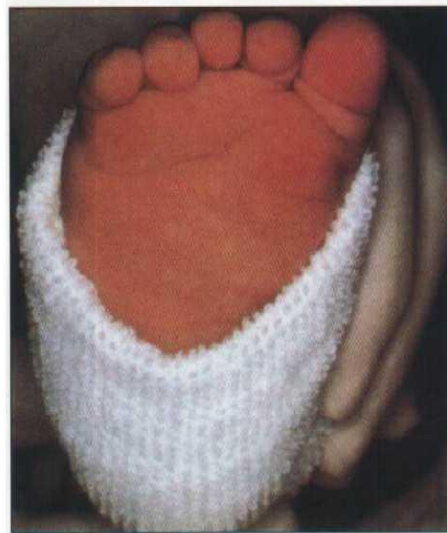
2 Заповнити бланк. Перед та після забору крові не допускати контакту фільтрувального папіру з іншими поверхнями.



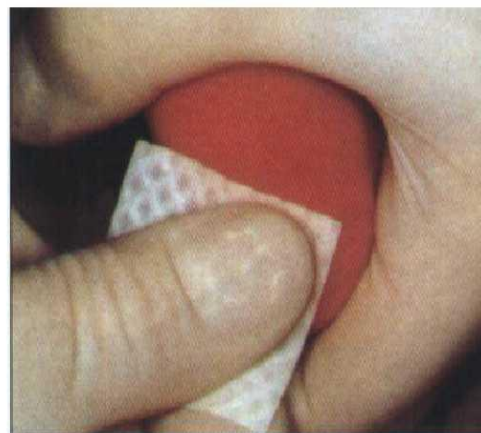
3 Визначити місце пункції на п'яточці - медіально від лінії, що проведена від великого пальця до п'яти або латерально від лінії, що проведена від проїжку між 4 та 5 пальцями та п'ятою.

Неонатальний скринінг на спадкові хвороби обміну (фенілкетонурія, вроджений гіпотиреоз, та ін.)

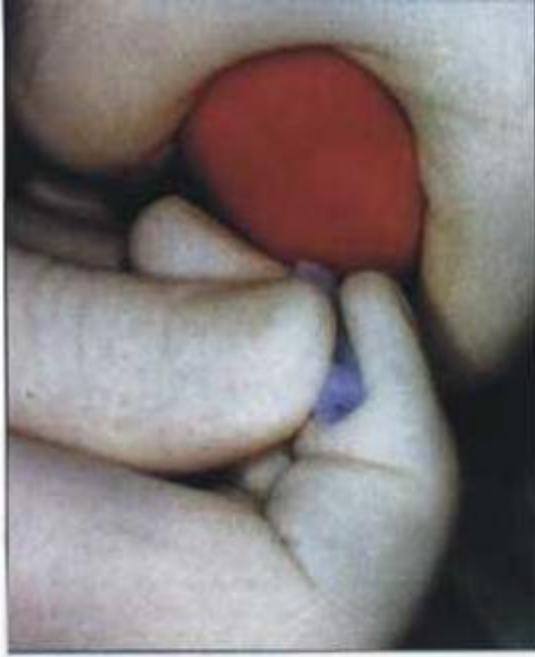
Правила забору зразків крові для дослідження



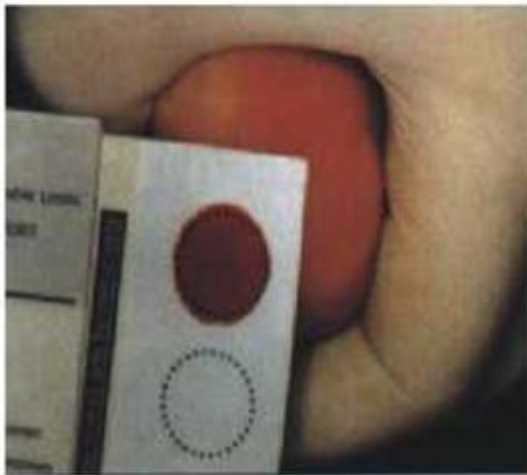
4 Зігріти передбачуване місце пункції теплою водою (до 41 C) 3-5 хв.



5 Протерти місце передбачуваної пункції тампоном, що змочений в спирті. Потім добре просушити це місце стерильною марлею. Це попередить гемолиз.



6 Взяття крові. Направлення перпендикулярне до поверхні. Не масажувати - небезпека гемолізу, домішки інтерстиціальної та внутрішньоклітинної рідини. Глибина пунктування - не більш 2,5 мм (небезпека остеомиєліту). Першу краплю витерти. Нogu тримати на рівні серця, що запобігатиме розвитку венозного стазу.



7 Прикласти паперовий бланк перпендикулярно до краплі крові. Простежити щоб бланк був пропитаний кров'ю наскрізь. Зразок повинен бути округлої форми. У разі проведення скринінгу тільки на ФКУ достатньо двох плям крові.



8 При введєні скриніруючих програм для виявлення інших спадкових хвороб обміну треба додатково провести забір крові (Як описано в п. 7)



9 Висушити зразки крові у горизонтальному положенні не менше 4-х годин.



10 Відправити зразки крові в лабораторію не пізніше 24-х годин з часу забору крові

Додаток 3
до уніфікованого клінічного протоколу первинної,
вторинної (спеціалізованої) та третинної
(високоспеціалізованої) медичної допомоги
«Фенілкетонурія та інші гіперфенілаланінемії»

**Інформована згода батьків щодо проведення новонародженому скринінгу на
спадкові хвороби обміну речовин**

Я мати та/або батько (або законний представник дитини)

_ (прізвище, ім'я, по батькові одного з батьків) новонародженої
дитини _____

_, (прізвище) дата народження
дитини _____

→

даю (не даю) згоду на взяття зразка крові моєї дитині для проведення скринінгу
на _____

(потрібне підкреслити) спадкові хвороби обміну (ФКУ, ВГ, МВ та АГС).

Інформацію щодо скринінгу на спадкові хвороби обміну мною отримано

Дата _____

Підпис (прізвище, ім'я, по батькові одного з батьків)

Збір та обробка персональних даних здійснюється відповідно до Закону України
"Про захист персональних даних"

Додаток 4
до уніфікованого клінічного протоколу первинної,
вторинної (спеціалізованої) та третинної
(високоспеціалізованої) медичної допомоги
«Фенілкетонурія та інші гіперфенілаланінемії»

Оцінка взяття матеріалу

Неправильне взяття матеріалу:



1. Недостатня кількість матеріалу



2. Зразки мають шорсткість та потертість



3. Зразки не висушені перед відправленням



4. На зразках надлишкова кількість крові



5. Зразки знебарвлені, забруднені або будь-чим заштій



6. З'явлення на зразках сировоточних кілець



7. Аплікація стілої крові



8. Відсутність крові на зразках.

Правильний зразок:



Бланк прошитати кров'ю рівномірно наскрізь. Не допускати повторного накладання капілярної крові на поверхню, що пропитана. Не допускати касання або змазування плям.

Можливі причини:

- Накладання фільтровального папіру до з'явлення краплі крові
- Збір крові на фільтровальний папір за допомогою капіляру.
- Торкання до фільтровального папіру до або після збору рукавичками чи руками, кремом для рук та ін.

- Збір крові на фільтровальний папір за допомогою капіляру

- Зразки перед відправленням висушені менше 4 - х годин.

- Взяття крові вчинено за допомогою будь - яких пристосувань.
- Взяття крові вчинено на обидві сторони фільтровального папіру.

- Контакт фільтровального папіру з рукавичками, спиртом, антисептичними розчинами, водою та ін.
- Сдавлення ділянки пункції.
- Зразки піддані впливу підвищеної температури

- Перед взяттям крові не були видалені залишки спирту з місця забору крові.
- Контакт фільтровального папіру з спиртом, кремом для рук та ін.
- Сдавлення ділянки пункції.
- недотримання правил висушення зразку.
- Взяття крові на фільтровальний папір за допомогою капілярної трубки.

- Кругове прикладання краплі крові до фільтровального папіру впродовж тривалого часу.

- Не взятий матеріал.

Додаток 5

до уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Фенілкетонурія та інші гіперфенілаланінемії»

Пам'ятка для пацієнта з фенілкетонурією

Фенілкетонурія (ФКУ) — це спадкове захворювання, причиною якого є порушення обміну незамінної амінокислоти фенілаланіну (ФА), яка надходить в організм з їжею, зокрема з білковими продуктами (м'ясо, молоко, яйця, риба тощо). Причиною ФКУ є мутація в гені *PAH*, завдяки чому в організмі синтезується неактивний фермент фенілаланінгідроксилаза (ФАГ), який відповідає за перетворення ФА в іншу амінокислоту – тирозин (ТИР). Таким чином, в організмі хворого на ФКУ у великих концентраціях накопичується ФА, що спричиняє токсичну дію на центральну нервову систему, а з іншого боку створюється дефіцит тирозину, який потрібен для роботи головного мозку. Надлишок ФА призводить до ушкодження клітин головного мозку та їх відростків. Таким чином, виникають несприятливі чинники, які ушкоджують ще нерозвинений мозок дитини.

В Україні впроваджено програму масового неонатального скринінгу (МНС), якою передбачено проведення всім новонародженим дітям тестування на рівень ФА. Цей скринінг-тест проводиться не раніше, ніж через 48 годин та не пізніше 5-ї доби після народження дитини. Для обстеження використовують капілярну кров, яку беруть з п'яточки новонародженого. При виявленні підвищеного рівня ФА проводиться повторний забір крові з наступною уточнюючою діагностикою. Повторно виявлений підвищений рівень ФА в переважній більшості свідчить про наявність у дитини ФКУ. Подальшу діагностику та лікування узгоджують з лікарем-генетиком регіонального медико-генетичного центру або при наявності показів в Центрі орфанних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ». Нажаль, окремі випадки захворювання можуть не бути виявлені при проведенні МНС, тому результатом несвоєчасної діагностики та несвоєчасно розпочатого лікування ФКУ є розвиток розумової відсталості, епілептичного синдрому, ураження шкіри, і, як наслідок, дитяча інвалідність.

ФКУ успадковується аутосомно-рецесивним шляхом. Це означає, що дитина з ФКУ народжується від здорових батьків. Успадкування захворювання обумовлено носійством мутації як у матері, так і у батька дитини. Ризик повторного народження дитини з ФКУ в такій родині становить 25%. Підтвердити наявність мутації в гені *PAH* можна за допомогою молекулярно-генетичного аналізу або ДНК аналізу.

Дитина з ФКУ народжується без будь-яких проявів захворювання. Однак з початком годування, при надходженні в організм білка грудного молока або його замінників виникають перші симптоми, які важко

розпізнаються як симптоми ФКУ. В період новонародженості до початку лікування у дитини з ФКУ частіше виявляються такі ознаки захворювання: млявість або підвищена збудливість, опрілості або обширні дерматити. Ознаки ураження центральної нервової системи проявляються в періоді від 4 до 6 місяців життя: дитина не реагує на оточуючих, перестає посміхатись, цікавитись іграшками, затримується формування важливих моторних функцій (сидіння, повзання, дитина перестає тримати голову), в деяких випадках розвиваються епілептичні напади. Симптоми ураження шкіри стають більш вираженими та важко піддаються лікуванню. В цей час батьки відчувають специфічний запах від дитини, який нагадує «мишачій». У дітей віком старше одного року формується суттєва затримка психічного та мовного розвитку і відмічається гіперактивна поведінка у поєднанні з психотичними та аутичними розладами, іноді виникають судомні напади різного ступеня вираженості; екзематозні зміни на шкірі. Часто у нелікованих хворих на ФКУ сеча має своєрідний «мишачий» запах.

Для підтвердження діагнозу ФКУ або гіперфенілаланінемії (ГФА) необхідно провести повторне обстеження на рівень ФА в крові. У деяких випадках виявлення підвищеного рівня ФА потребує проведення додаткових обстежень на вміст біоптеринів в сечі та крові дитини. Це дозволяє діагностувати інші захворювання, при яких високий рівень ФА є також характерною ознакою, але ці захворювання мають лікуватись іншими методами.

Головною метою лікування ГФА та ФКУ є зниження рівня ФА до граничного відповідно до віку та безпечного для розвитку дитини. Вибір методу лікування залежить від форми ФКУ, яку визначають під час проведення повторного забору крові на ФА, ДНК аналізу гену PAH та біоптеринового тесту.

Дієтотерапія є основним методом лікування ФКУ. Цей метод полягає в суттєвому обмеженні білкових продуктів в раціоні дитини (іноді до 80%), та заміни їх харчовими продуктами для спеціального дієтичного споживання.

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. Сучасні методи лікування є успішним і надзвичайно ефективним. Лікування пацієнта з ФКУ позитивне та потребує чіткого виконання всіх рекомендацій лікаря, підтримки і порозуміння всіх членів родини.

Додаток 7
до уніфікованого клінічного протоколу первинної,
вторинної (спеціалізованої) та третинної
(високоспеціалізованої) медичної допомоги
«Фенілкетонурія та інші гіперфенілаланінемії»

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

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