

# Особенности динамического наблюдения пациенток с диагнозом «классическая фенилкетонурия» в период беременности

Е. А. Шестопалова

Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова, Москва, Россия, [elshest@mail.ru](mailto:elshest@mail.ru),

<https://orcid.org/0000-0002-8137-0921>

## Резюме

**Введение.** Основная терапия фенилкетонурии — это специализированная диета с ограничением натурального белка, соответственно, и фенилаланина, с назначением специализированных продуктов лечебного питания на основе аминокислот без фенилаланина. Диетотерапия назначается сразу, как только выявляется гиперфенилаланинемия. Очень важно продолжать лечение пожизненно, не менее важно, чтобы пациенты сохраняли постоянную приверженность лечению. Однако данная терапия существенно ограничивает потребление натуральной пищи и обязывает применять аминокислотные смеси, поэтому у подавляющего большинства пациентов в подростковом и взрослом возрасте возникают трудности соблюдения диеты, они отказываются от специализированных продуктов и переходят на обычное питание. Данная ситуация приводит к постепенному развитию длительной метаболической декомпенсации и интоксикации высокими концентрациями фенилаланина и его производных. Особенно это опасно для женщин фертильного возраста с диагнозом «классическая фенилкетонурия», которые планируют беременность или беременны. Гипофенилаланиновая диета с контролем уровня фенилаланина в крови — основной принцип профилактики синдрома материнской фенилкетонурии. Однако часто калорийность рациона, потребность в жирах и углеводах невозможно компенсировать назначением одного специализированного продукта лечебного питания или естественными продуктами питания. Использование для лечения пациенток с фенилкетонурией во время беременности схем из двух специализированных продуктов лечебного питания позволяет предотвратить метаболическую катастрофу и защищает плод от тератогенного воздействия.

**Результаты.** Приведен пример комбинации специализированных продуктов лечебного питания, обеспечивающих и повышенное содержание белкового эквивалента, и восполнение потребности в макро- и микронутриентах.

**Ключевые слова:** наследственные болезни обмена, гиперфенилаланинемия, фенилкетонурия, скрининг, синдром материнской фенилкетонурии, специализированный продукт лечебного питания, гипофенилаланиновая диета

**Для цитирования:** Шестопалова Е. А. Особенности динамического наблюдения пациенток с диагнозом «классическая фенилкетонурия» в период беременности. Лечащий Врач. 2024; 10 (27): 72–75. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.10.011>

**Конфликт интересов.** Автор статьи подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## Specific characteristics of dynamic monitoring of patients diagnosed with classical phenylketonuria during pregnancy

Elena A. Shestopalova

Academician N. P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, [elshest@mail.ru](mailto:elshest@mail.ru),

<https://orcid.org/0000-0002-8137-0921>

## Abstract

**Background.** The main therapy for phenylketonuria is a specialised diet with restriction of natural protein, respectively phenylalanine with the prescription of specialised therapeutic foods based on amino acids without phenylalanine. Diet therapy is prescribed as soon as hyperphenylalaninaemia is detected. It is very important to continue treatment for life, and it is equally important that patients maintain ongoing adherence to treatment. However, this therapy significantly limits the consumption of natural foods and requires the use of amino acid mixtures, so the vast majority of patients in adolescence and adulthood have difficulty following the diet, giving up specialised foods and switching to a normal diet. This situation leads to the gradual development of prolonged metabolic decompensation, and intoxication with high concentrations of phenylalanine and its derivatives. This is especially dangerous for women of fertile age diagnosed with classical

phenylketonuria who are planning pregnancy or are pregnant. A hypophenylalanine diet with control of blood phenylalanine levels is the basic principle of prevention of maternal phenylketonuria syndrome. However, often the caloric, fat, and carbohydrate requirements of the diet cannot be compensated by prescribing one specialised therapeutic food or compensated by natural foods. The use of a regimen of two specialised therapeutic foods for the treatment of patients with phenylketonuria during pregnancy can prevent a metabolic catastrophe and protect the foetus from teratogenic effects.

**Results.** An example is given of a combination of specialised therapeutic foods that provide both an increased protein equivalent content and a supplementation of macro- and micronutrient demands.

**Keywords:** hereditary metabolic diseases, hyperphenylalaninemia, phenylketonuria, screening, maternal phenylketonuria syndrome, specialized therapeutic nutrition product, hypophenylalanine diet

**For citation:** Shestopalova E. A. Specific characteristics of dynamic monitoring of patients diagnosed with classical phenylketonuria during pregnancy. *Lechaschi Vrach.* 2024; 10 (27): 72-75. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.10.011>

**Conflict of interests.** Not declared.

**Г**иперфенилаланинемия (ГФА) — гетерогенная группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленных нарушением обмена незаменимой аминокислоты фенилаланина (ФА), которая поступает в организм с белковой пищей.

Фенилкетонурия (ФКУ), она же классическая ФКУ, или зависящая от фенилаланингидроксилазы (ФАГ) ГФА (МКБ 10 — E70.0), — это ГФА, обусловленная недостаточностью активности фермента ФАГ и приводящая к накоплению в организме ФА и продуктов его метаболизма. Классическая ФКУ составляет около 97% от всех выявленных ГФА [1].

Клинические проявления ФКУ зависят в первую очередь от сроков начала терапии, а также от характера мутации, определяющей степень повреждения фермента. Без своевременной диагностики и эффективной терапии у большинства пациентов с выраженным дефицитом ФАГ развивается тяжелое поражение нервной системы, в то время как выявление ГФА у новорожденного позволяет начать лечение на доклиническом этапе и не приводит к развитию осложнений и инвалидизации пациента [2].

Программа неонатального скрининга на ГФА начала осуществляться в СССР с 1980 г., и сейчас в Российской Федерации проводится массовое обследование новорожденных в рамках программы расширенного неонатального скрининга. Первым заболеванием, с которого стартовала программа массового обследования новорожденных в мире, была ФКУ, или ФАГ-зависимая ГФА. Частота ГФА среди населения планеты значительно варьирует в зависимости от популяции: от 1:2600–

1:4370 в Турции до 1:80 500–1:143 000 в Японии [3].

Наибольшая распространенность заболевания отмечена среди представителей европеоидной расы. По данным Европейских центров скрининга ГФА, ее частота в восточно-европейской популяции выше, чем в популяциях запада и юго-запада Европы. В Ирландии, например, она составляет 1:4500, а в скандинавских странах частота ГФА исключительно низка, особенно в Финляндии (1:71 000) и Швеции (1:43 230). В России, согласно результатам неонатального скрининга, частота ГФА составляет 1:7000 и колеблется в различных регионах от 1:3000 в Карачаево-Черкессии до 1:18 000 в Республике Тыва. В Санкт-Петербурге ГФА диагностируется у 1 из 7600 новорожденных, в Москве — у 1 из 5600 [4–9].

Основная терапия ФКУ — это специализированная диета с ограничением натурального белка, соответственно, и ФА, с назначением специализированных продуктов лечебного питания (СПЛП) на основе аминокислот без ФА. Диетотерапия назначается сразу, как только выявляется ГФА [10–11].

Очень важно продолжать лечение пожизненно, и не менее важно, чтобы пациенты сохраняли постоянную приверженность к нему. Однако данная терапия существенно ограничивает потребление натуральной пищи и обязывает применять аминокислотные смеси, поэтому у подавляющего большинства пациентов в подростковом и взрослом возрасте возникают трудности с соблюдением диеты. Больные отказываются от специализированных продуктов и переходят на обычное питание, что приводит к постепенному развитию длительной метаболической

декомпенсации и интоксикации высокими концентрациями ФА и его производных. Особенно это опасно для женщин фертильного возраста с диагнозом «классическая ФКУ», которые планируют беременность или уже ждут ребенка. Метаболическая декомпенсация проявляется повышением уровня ФА и его производных в крови у беременной, что приводит к тератогенному влиянию на плод и, как следствие, возникновению комплекса нарушений и врожденных пороков развития (микроцефалия, врожденные пороки сердца, умственная отсталость, эпилепсия и др.) у ребенка — так называемому синдрому материнской ФКУ [12–14].

Согласно федеральным клиническим рекомендациям (ФКР), оптимальные концентрации ФА крови у пациентов, получающих лечение, должны находиться в диапазоне от 120 до 360 ммоль/л. Однако при подготовке к беременности и во время нее уровень ФА в крови при контроле лечения не должен превышать 240 ммоль/л [15].

По данным Клинического регистра ФКУ за 2024 г., сегодня в России более тысячи пациенток от 18 до 45 лет и 323 девочки в возрасте от 15 до 17 лет имеют диагноз «классическая ФКУ». Эти пациентки находятся на диспансерном наблюдении и получают постоянное лечение с контролем уровня ФА крови. Однако число пациенток фертильного возраста с диагнозом «классическая ФКУ» в РФ значительно больше, но, к сожалению, многие из них по достижении 18 лет отказались от диспансерного наблюдения и лечения, поэтому данные о них в регистре отсутствуют.

Расчеты специализированной диеты у пациенток с классической ФКУ при подготовке к беременности и во время

нее — кропотливый и сложный процесс, требующий постоянного наблюдения и контроля уровня ФА в крови дважды в неделю для исключения интоксикации плода продуктами метаболизма. В ФКУ есть памятка для женщин с ФКУ, планирующих материнство. Беременность при ФКУ требует тщательного подбора СПЛП, а в некоторых случаях необходимо использовать два СПЛП [12]. Речь идет об аминокислотных смесях без ФА, которые назначаются взрослым пациентам, обычно с высоким содержанием белка в 100 г сухого порошка и без углеводов и жиров, с невысокими показателями калорийности. Беременным пациенткам с ФКУ бывает трудно, особенно в первом триместре, поддерживать необходимые баланс жиров, углеводов и калорийность за счет естественных продуктов питания. Поэтому важна тактика подбора СПЛП или комбинации таких продуктов.

Публикуем два клинических наблюдения.

#### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 1

Пациентка Х., 1995 г. р. Диагноз «классическая ФКУ» установлен по результатам неонатального скрининга: уровень ФА — 24 мг/дл (1440 мкмоль/л) при референсных значениях до 2 мг/дл (120 мкмоль/л). Диагноз подтвержден молекулярно-генетическим методом: выявлены патогенные варианты *R408W* (с.1222С>Т) гена *PAH*, кодирующего фермент фенилаланин-4-гидроксилазу, в гомозиготном состоянии — *R408W* (с.1222С>Т)/*R408W*

(с.1222С>Т). Находится на лечении с 23-го дня жизни. С 12 лет концентрация ФА постоянно превышает допустимые значения (более 10 мг/дл — 600 мкмоль/л).

Пациентка состоит в браке. Супруг провел молекулярно-генетическое обследование: в гене *PAH* патогенных и условно-патогенных вариантов не обнаружено. Беременность запланирована. Уровень ФА при планировании беременности — 360–380 мкмоль/л, контроль осуществлялся один раз в неделю в течение трех месяцев до зачатия.

На сроке 1–4 недели гестации зарегистрированы колебания уровня ФА — 240–300 мкмоль/л (рис.). В соответствии с ФКУ расчетное потребление натурального белка должно быть не выше 5 г/сутки. Белок формулы — 55 г. Назначен СПЛП — аминокислотная смесь без ФА с эквивалентом по белку 75 г. Рекомендованное количество СПЛП — 73–80 г/сутки.

На сроке 5 и 6 недель гестации наблюдались постепенное нарастание признаков токсикоза и повышение уровня ФА до 420–487 мкмоль/л. Пациентка жаловалась на слабость, тошноту, приступы рвоты, сложности при приеме рекомендованного количества СПЛП, а также рвоту после каждого такого приема при соблюдении кратности приемов продукта. Также предъявляла жалобы на тревожность, снижение настроения, эмоциональную лабильность. Зафиксировано снижение массы тела на 1070 г.

Учитывая нарастание метаболической декомпенсации, потерю веса,

признаки токсикоза, рекомендовано рассчитать белок формулы для применения двух СПЛП — аминокислотной смеси без ФА с эквивалентом по белку 20 и 75 соответственно. С 7-й недели отмечаются постепенная нормализация уровня ФА до 260–240 мкмоль/л. При сохранении признаков токсикоза отмечается снижение частоты рвоты после приема СПЛП, улучшение самочувствия, стабилизация веса. Схема с использованием высокоэквивалентной и низкоэквивалентной аминокислотных смесей без ФА у данной пациентки была рекомендована к приему до 14-й недели гестации. Уровень ФА в крови при контроле лечения не превышал 245 мкмоль/л. После 14-й недели гестации низкоэквивалентную аминокислотную смесь постепенно отменили. Уровень ФА в крови в дальнейшем вплоть до родов сохранялся в пределах референсных значений (рис.).

#### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 2

Пациентка М., 1999 г. р. Диагноз «классическая ФКУ» установлен по результатам программы неонатального скрининга: уровень ФА — 42 мг/дл (2520 мкмоль/л) при референсных значениях до 2 мг/дл (120 мкмоль/л). Диагноз подтвержден молекулярно-генетическим методом: в гене *PAH* выявлены два патогенных варианта нуклеотидной замены *R408W* (с.1222С>Т)/*R158Q* (с.473Г>А) в компаунд-гетерозиготном состоянии. Пациентка получает гипопенилаланиновую диету с 36-го дня жизни. С 16 лет концентрация ФА в крови часто превышает допустимые для больных ФКУ терапевтические значения.

Состоит в браке. Супруг не обследован. Пациентка соблюдает специализированную диету с ограничением белка с применением СПЛП, аминокислотная смесь без ФА с эквивалентом по белку 75 (ТН «РАМ», в настоящее время может быть заменен на РКU Nutri concentrated 3) до 80 г/сутки, но ФА контролирует редко, пищевой дневник не ведет.

Беременность незапланированная, срок — 2–3 недели. Колебания уровня ФА от 380 до 520 мкмоль/л. Жалобы на постоянное очень сильное чувство голода, возникающее вскоре после приема пищи, после применения СПЛП, кратность применения соблю-

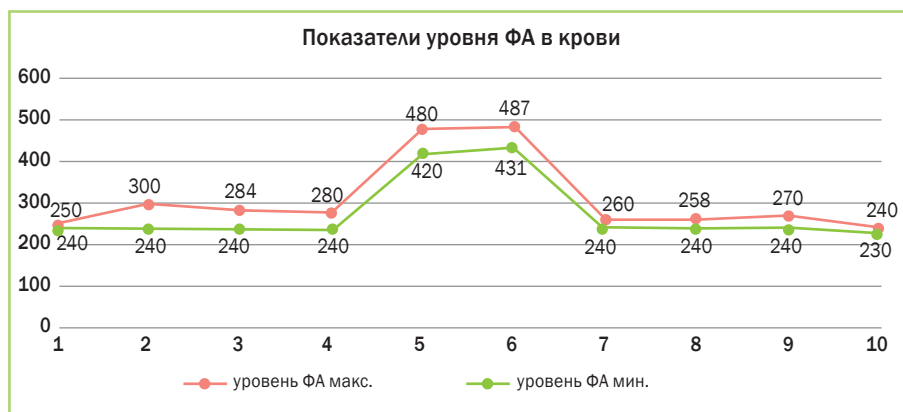


Рис. Динамика концентрации ФА крови у первой пациентки на фоне применения двух СПЛП [предоставлено автором] / Dynamics of blood phenylalanine concentration of patient No. 1 with use of two specialized products [provided by the authors]



дает. Учитывая жалобы пациентки, неконтролируемое чувство голода, метаболическую декомпенсацию, срок гестации, назначена комбинация двух СПЛП с эквивалентом по белку 27 (ТН PKU Nutri energy 2) и 75 (ТН «РАМ», в настоящее время может быть заменен на PKU Nutri concentrated 3). Низкоэквивалентную аминокислотную смесь рекомендовано принимать трижды, а высокоэквивалентную — дважды в сутки. Уровень ФА к 4-й неделе гестации составил 300 ммоль/л. С 5-й недели беременности уровень ФА — 120–210 ммоль/л. После 18-й недели гестации постепенно была отменена низкоэквивалентная аминокислотная смесь. Уровень ФА в крови в дальнейшем до родов сохранялся в пределах референсных значений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение патогенетического лечения на доклиническом этапе предотвращает развитие инвалидизирующих осложнений у пациентов с ФКУ. Однако данное лечение не устраняет биохимический дефект, что играет большую роль при планировании беременности пациентками с ФКУ. Высокая концентрация ФА и его производных в крови и околоплодных водах беременной с ФКУ обладает серьезным тератогенным воздействием на плод. Тяжесть нарушений, выявляемых у плода, коррелирует с уровнем ФА в крови матери. Гипофенилаланиновая диета с контролем уровня ФА в крови — основной принцип профилактики синдрома материнской ФКУ.

В связи с этим особое внимание следует уделять назначению СПЛП, благодаря которому достигается оптимальная нутритивная поддержка по белкам, микроэлементам и витаминным комплексам для мамы и растущего плода. Однако часто калорийность рациона, потребность в жирах и углеводах невозможно компенсировать назначением одного СПЛП или естественными продуктами питания. Использование для лечения пациенток с ФКУ во время беременности схем из двух СПЛП позволяет предотвратить метаболическую катастрофу и защитить плод от тератогенного воздействия. Примером комбинации СПЛП, обеспечивающей и повышенное содержание белкового эквивалента, и восполнение

потребности в макро- и микронутриентах, являются продукты PKU Nutri Energy и PKU Nutri Concentrated. **ЛВ**

## Литература/References

1. Van Spronsen F. J., van Wegberg A. M. J., Ahring K., Bélanger-Quintana A., Blau N., Bosch A. M. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes & Endocrinol.* 2017. 1-14.
2. Vockley J., Andersson H. C., Antshel K. M., Braverman N. E., Burton B. K., Frazier D. M., et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet. Med.* 2014. P. 188-200.
3. Blau N., Belanger-Quintana A., Demirkol M., Feillet F., Giovannini M., MacDonald A., et al. Management of phenylketonuria in Europe: survey results from 19 countries. *Mol Genet Metab.* 2010; 99 (2): 109-115.
4. Blau N., Hennermann J. B., Langenbeck U., Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Mol Genet Metab.* 2011; 104 (Suppl): S2-S9.
5. Gundorova P., Stepanova A. A., Kuznetsova I. A., Kutsev S. I., Polyakov A. V. Genotypes of 2579 patients with phenylketonuria reveal a high rate of BH4 non-responders in Russia. *PLoS One.* 2019; 1 (14): e0211048. DOI: 10.1371/journal.pone.0211048. eCollection 2019.
6. Kuznetsova I., Gundorova P., Ryzhkova O., Polyakov A. The study of the full spectrum of variants leading to hyperphenylalaninemia have revealed 10 new variants in the PAH gene. *Metab Brain Dis.* 2019. DOI: 10.1007/s11011-019-00461-w.
7. Danecka M. K., Woidy M., Zschocke J., Feillet F., et al. Mapping the functional landscape of frequent phenylalanine hydroxylase (PAH) genotypes promotes personalised medicine in phenylketonuria. *J Med Genet.* 2015; 3 (52): 175-185.
8. Wettstein S., Underhaug J., Perez B., Marsden B. D., et al. Linking genotypes database with locus-specific database and genotype-phenotype correlation in phenylketonuria. *Eur J Hum Genet.* 2015; 3 (23): 302-309.
9. Van Wegberg A. M. J., MacDonald A., Ahring K., Bélanger-Quintana A., et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 1 (12): 162. DOI: 10.1186/s13023-017-0685-2.
10. Singh R. H., Rohr F., Frazier D., Cunningham A., Mofidi S., Ogata B., van Calcar S. C. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med.* 2014; 16 (2): 121-131. DOI: 10.1038/gim.2013.179.
11. Бушуева Т. В., Боровик Т. Э., Фисенко А. П. и др. Информационные материалы. Специализированные продукты лечебного питания для детей с фенилкетонурией. М., 2018. 127 с.  
Bushuyeva T. V., Borovik T. E., Fisenko A. P., et al. Information materials. Specialised therapeutic food products for children with phenylketonuria. Moscow. 2018. 127 p.
12. Aguiar A., Ahring K., Almeida M. F., et al. Practices in prescribing protein substitutes for PKU in Europe: no uniformity of approach. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2015; 115: 17-22.
13. Muntau A. C., du Moulin M., Feillet F. Diagnostic and therapeutic recommendations for the treatment of hyperphenylalaninemia in patients 0-4 years of age. *Orphanet J Rare Dis.* 2018; 1 (13): 173. DOI: 10.1186/s13023-018-0911-6.
14. Blau N., Burton B. K., Thöny B., et al. Phenylketonuria and BH4 Deficiencies. 1st edition Bremen: UNI-MED. 2010. 94 p.
15. Клинические рекомендации «Классическая фенилкетонурия и другие виды гиперфенилаланинемии». М., 2020. 71 с.  
[https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/482\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/482_1) (ссылка активна на 13.05.2022).  
Clinical recommendations "Classical phenylketonuria and other types of hyperphenylalaninemia". M., 2020. 71 p. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/482\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/482_1) (Accessed: 13.05.2022).

## Сведения об авторе:

**Шестопалова Елена Андреевна, ассистент кафедры организации здравоохранения, общественного здоровья и медико-генетического мониторинга, врач-генетик высшей категории, Институт высшего и дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»;** Россия, 115522, Москва, ул. Москворечье, 1; [elshest@mail.ru](mailto:elshest@mail.ru)

## Information about the author:

**Elena A. Shestopalova, Assistant at the Department of Health Organization, Public Health and Medical Genetic Monitoring, a geneticist of the highest category, Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution Academician N. P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics;** Russia, 115522, Moscow, Moskvorechye str., 1; [elshest@mail.ru](mailto:elshest@mail.ru)

Поступила/Received 02.09.2024

Поступила после рецензирования/Revised 08.10.2024

Принята в печать/Accepted 10.10.2024