

ЯК ЖИТИ З ФКУ?



Олена Сінкевич

International PKU Day

Київ 28.06.2019

З ЧОГО ВСЕ ПОЧИНАЛОСЬ?

- ФКУ – «феніпировиноградна олигофренія»

Фенилкетонурия

Определение

Фенилкетонурия (фенилпировиноградная олигофрения, болезнь Феллинга) — тяжелое наследственное заболевание, в основе которого лежит нарушение процесса ферментативного превращения незаменимой аминокислоты фенилаланина в тирозин.

- Ступені розумової відсталості

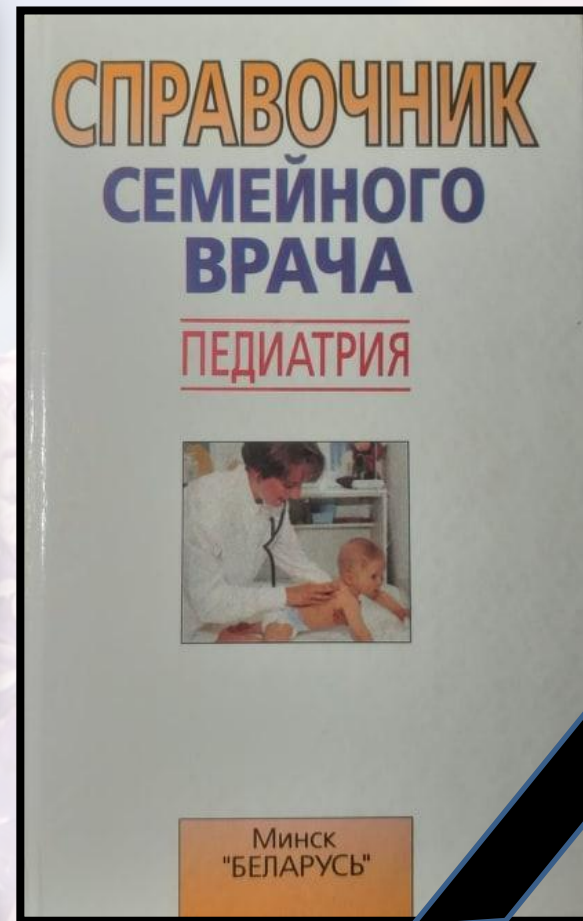
Классификация

I. Клиническая форма: 1. Типичная (классическая). 2. Атипичная (скрытая).

II. Степень интеллектуального дефекта (по пятибалльной системе): 5 — очень легкий интеллектуальный дефект (по определению ВОЗ, пограничная умственная отсталость); 4 — дебильность; 3 — легкая имбецильность; 2 — глубокая и выраженная имбецильность; 1 — идиотия.

- При дотриманні спеціальної дієти
МОЖЛИВИЙ нормальний розвиток

Прогноз при поздней диагностике и тяжелой форме плохой; при ранней диагностике, рациональной диете и медико-педагогической реабилитации возможно нормальное развитие ребенка.



МЕТА КНИГИ «ФКУ ВІД А ДО Я»:

БАТЬКАМ
ТА
ЛІКАРЯМ

- **НАВЧИТИ** самостійного розрахунку дієти та контролю лікування згідно сучасних вимог

ПІДЛІТКАМ
ТА
ДОРΟΣЛИ
М

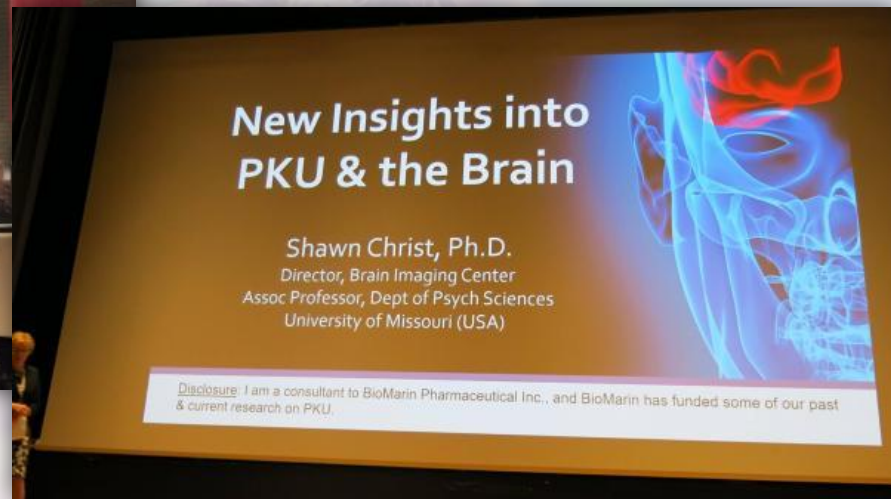
- **НАДАТИ** всю необхідну інформацію дорослим пацієнтам, особливо жінкам про необхідність довічного лікування



Пацієнти та батьки мають бути поінформовані про ризики порушень у лікуванні та припинення дієтотерапії у підлітковому та дорослому віці

ЩОРІЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ

Е.С. РКУ



E.S.PKU – ЩО ЦЕ?



- Неприбуткова організація, що поєднує пацієнтські організації з 41 країни Європи, створена з метою поліпшення життя людей з ФКУ
- Головна подія E.S.PKU – Щорічна конференція, де обговорюються всі найновіші дослідження, перспективи, научні досягнення та практичні результати лікування пацієнтів з ФКУ
- E.S.PKU ініціює дослідження ФКУ та розробку універсальних для всіх країн ЄС протоколів лікування ФКУ (**European PKU Guidelines**)
- Зміна законодавства ЄС з маркування спеціалізованих продуктів та можливості реімбурсації
- Популяризація довічного лікування ФКУ в світі

FAQ – НАЙЧАСТІШІ ЗАПИТАННЯ

ЯК ВИЗНАЧИТИ ФОРМУ ФКУ?

ЯК ВПЛИВАЮТЬ МУТАЦІЇ НА ФОРМУ
ФКУ?

ЯКІ РІВНІ ФА БЕЗПЕЧНІ?

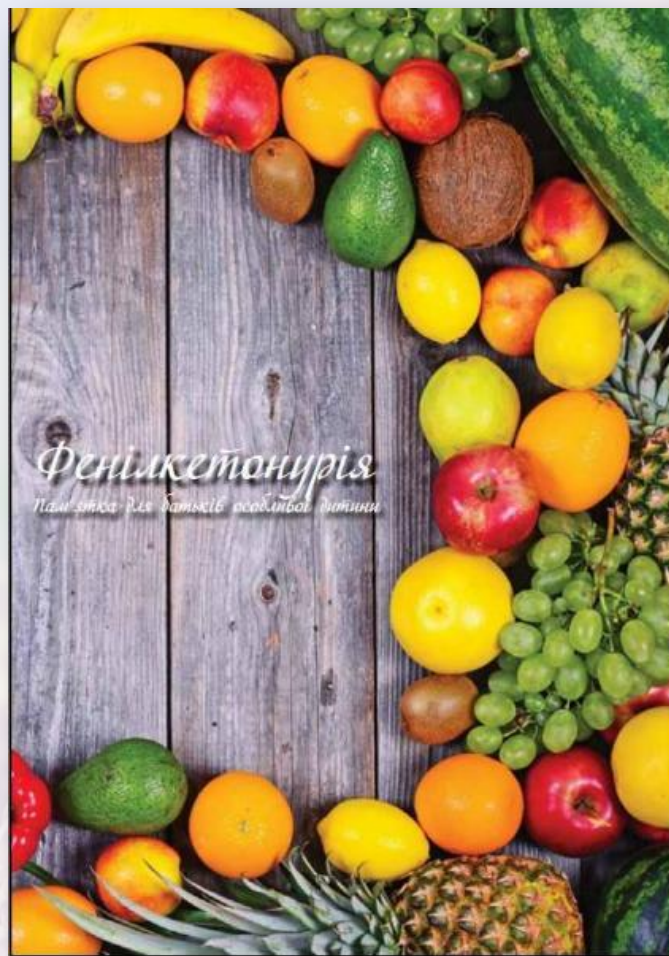
СКІЛЬКИ ФА ТА ТИП ПОТРІБНО?

ЩО РОБИТИЯ ЯКЩО ДИТИНА
ХВОРИЄ?

ЯК КОНТРОЛЮВАТИ ЛІКУВАННЯ?

ЯКІ НОРМИ СПОЖИВАННЯ БІЛКУ?

ЧИ ПОТРІБНО ДАВАТИ ДОДАТКОВО
ВІТАМІНИ ТА МІНЕРАЛИ?



ЯК ВИЗНАЧИТИ ФОРМУ ФКУ?

За найвищим рівнем ФА без лікування

- м'яка гіперфенілаланінемія (ГФА) – ФА менше 10 мг%;
- м'яка фенілкетонурія – ФА між 10-20 мг%,
- класична ФКУ – вище 20 мг%.

По переносимості (толерантності) ФА

- класична ФКУ – менше 20 мг на кг на добу (ФА 250-300 мг/добу),
- помірна ФКУ з переносимістю 20-25 мг/кг/добу (350-400 мг ФА на добу)
- м'яка ФКУ з переносимістю 25-50 мг/кг/добу (ФА 400-600 мг на добу)
- м'яка ГФА – пацієнти без дієти

По відгуку на тетрагідробіоптерин ВН4 (терапія сапроптерином гідрохлоридом, або Куван):

- при оральному прийомі зниження ФА хоча б на 30% через 24-48 годин
- не чутливі (non-responding) пацієнти

Дефіцит ВН4 (атипова ФКУ) - фармакологічне лікування.



ЯК ВПЛИВАЮТЬ МУТАЦІЇ НА ФОРМУ ФКУ?

Сильні (класичні)	Середні	М'які
R408W	E390G	A403V
R158Q	Y414C	A300S
IVS10	R241H	R297H
IVS12	R48G	T380M
R261Q	Q226H	K320N
G727X	V388M	A322T

ЯКІ РІВНІ ФА БЕЗПЕЧНІ?



- Клінічні спостереження свідчать про те, що рівні ФА нижче 6 мг% дозволяють досягти нормального розумового розвитку. Європейськими нормами рекомендуються цільові рівні 2-6 мг% в перші 12 років життя.
- У підлітковому віці після 12 років і в дорослому віці допускаються рівні 6-10 мг% (!). Особливо ретельно слід спостерігати за пацієнтами у віці 12-18 років із-за частих порушень дієти.
- Збільшення рівнів ФА вище допустимих може заподіяти пізні неврологічні ускладнення і розумові розлади.

ЩО РОБИТИ, ЯКЩО ДИТИНА ХВОРИЄ?

- При інфекціях слід збільшити надходження енергії на 20 – 30%. При високій температурі необхідно збільшити кількість енергії на 12% на кожен 1 градус температури.
- При проносі або блювоті слід на 1-2 дні відмовитися від дієти ФКУ, а після одужання поступово до неї повернутися.
- Якщо рівень ФА суттєво зростає, лікарі радять знизити добове споживання ФА в середньому на 100 мг.



Іноді рівень ФА зростає, навіть якщо кількість фенілаланіну їжі зменшується. Лікарі радять годувати дитину за апетитом, а рівень ФА стабілізується вже після одужання.

Якщо дитина не хворіє, а відмовляється від їжі, радимо дати весь розрахований натуральний білок, а сумішшю годувати за апетитом.

СКІЛЬКИ ФА ТА ТИР ПОТРІБНО?

Вважається, що не можна обмежувати ФА менше ніж 90 мг на добу (за виключенням днів, коли потрібно швидко знизити високий рівень ФА).

Наслідки нестачі фенілаланіну:

- Погіршення активності дитини
- Коливання настрою
- Відсутність апетиту
- Недостатня прибавка ваги і зростання
- Гіперактивність
- Анемія
- М'язовий тремор
- Підвищена судомна готовність

Наслідки нестачі тирозину:

- Гіпотермія
- Знижений кров'яний тиск

- **Дуже важливо уникати рівнів ФА нижче 2 мг% , тирозину менше 0,9. Це може призвести до проблем синтезу кісток, втрати ваги, анемії, гіпотермії, втрати волосся. Контроль тирозину обов'язковий!**
- **Важливо в дитячому віці не перевищувати рівень ФА 6мг%! Перевищення ФА більш ніж на 50 % - не оптимальний контроль.**
- **Якщо ФА перевищує норму на 100% протягом 6 місяців - виникають нейрокогнітивні проблеми.**

ЯКІ НОРМИ СПОЖИВАННЯ БІЛКУ?

У 2007 році вимоги по білку FAO/WHO/UNU були знижені. Поки немає даних про вивчення дорослих з ФКУ, які споживали таку кількість білка.

Європейські центри рекомендують таку кількість білка:

- діти від 0 до 1 року - 2-3 г/кг на добу
- діти від 1 до 10 років-1,5-2 г/кг на добу
- старше 10 років 1г/кг на добу
- дорослі 0,8 г/кг на добу

Деякі радять додатково споживати 20% білка з амінокислотних сумішей для збільшення їх ефективності.

Доведено, що амінокислотні суміші знижують рівень ФА, а збільшення дозувань покращує контроль ФА і збільшує толерантність (переносимість) ФА.

Рекомендації щодо споживання загального білку у деяких країнах Європи

Вік, років	Західна Європа*	Великобританія і Ірландія	Північна Європа**	Південна Європа***	Східна Європа****
0-1	2-2,5	2,5-3	2-2,5	2,5	2,5
1-3	1,5-2	2,5-3	2-2,5	2	2-2,5
4-10	1-1,5	2-2,5	1,5-2	1,5-2	1,5-2
Старше 10	1-1,5	1-1,5	1-1,5	1-1,5	1-1,5
МФКУ	1-1,5	1-1,5	1-1,5	1,5-2	1-1,5

**Бельгія, Нідерланди, Франція, Германя, Австрія, Швейцарія*

***Норвегія, Данія, Швеція*

****Італія, Португалія, Іспанія, Туреччина*

*****Угорщина, Польща, Росія*

ЧИ ПОТРІБНО ДАВАТИ ДОДАТКОВО ВІТАМІНИ ТА МІНЕРАЛИ?

Загальні проблеми, що виникають на тлі дефіциту нутрієнтів:

- зниження щільності кісткової тканини
- зниження імунітету
- розвиток захворювань серцево-судинної системи
- зниження м'язового тону
- погіршення зору
- стомлюваність, зниження працездатності
- неврологічні порушення

Ряд дослідників повідомили про те, що у дітей з ФКУ спостерігається недостатність мікроелементів (залізо, мідь, цинк, селен), вітамінів (ретинол, B12), зниження мінералізації кістки.

Специфіка захворювання обумовлює більшу, ніж у здорових людей, потребу у вітамінах B6, B12 та цинку.

ВАЖЛИВО!

- Амінокислотні суміші нового покоління збагачені усіма необхідними вітамінами та мінералами. Додатковий прийом може не тільки не допомогти, а й нашкодити.
- Аби уникнути помилок, радимо не давати ніяких комплексів, якщо ви не впевнені, чого саме організму дитини не вистачає.
- Призначати додатковий прийом нутрієнтів можна тільки після дослідження їх надходження з АКС та специфічних аналізів
- Ми можемо поради тільки додаткове вживання препаратів Омега-3 (DHA та EPA)

ЧИ Є РИЗИК ОСТЕОПОРОЗУ?

- дієта з низьким вмістом фенілаланіну, використання повноцінних за складом сумішей, збагачених кальцієм і вітамінами;
- слід уникати як недостатнього, так і надмірного споживання білку;
- поповнення дефіциту кальцію у разі нестачі (800 mg ≤ 9 року життя, 1200 (1500) mg > 9 року життя) і вітаміну D3 - 400 м. о/добу - особливо в період інтенсивного росту (контроль основних біохімічних показників мінерального обміну, абдомінального УЗД);
- регулярна фізична активність;
- спостереження за станом кісткової тканини - денситометрія у хворих старше 12 років



ВАЖЛИВО! Сучасні амінокислотні суміші містять достатню кількість мінералів та мікроелементів. Рішення про додаткове вживання мінеральних добавок слід приймати після комплексних аналізів та консультації лікаря.

ЯК КОНТРОЛЮВАТИ ЛІКУВАННЯ?

Фенілаланін

- 0-1 рік – щотижня
- 1-12 років – раз на два тижні
- Старше 12 років – 1 раз в місяць
- Період перед вагітністю – щотижня
- Під час вагітності два рази в тиждень

Додаткові обстеження

- НСУ - амінокислота гомоцистеїн. Занадто високий рівень викликає ризик розвитку серцево-судинних захворювань і атеросклерозу, та/або ММА (Methyl Malonic Acid). При дефіциті вітаміну В12 збільшується виведення з сечею цієї кислоти. Тому перевірка сечі на рівні ММА абсолютно точно показує, потрібно приймати додатково В12 (щорічно)
- Нь, Fe - гемоглобін, залізо, феритин (щорічно)
- МСV - середній об'єм еритроцитів
- Вітаміни, мінерали (кальцій, цинк і селен) або гормонів (паратиреоїдного гормону) за клінічними показаннями
- Кістки – ризик (денситометрія) протягом пізнього підліткового періоду; якщо показники не в нормі, слід повторити через 1 рік
- Контроль IQ у 12 років та у 18 років



«ЯК ЖИТИ З ФКУ?»

Книга для батьків, лікарів, підлітків та дорослих з ФКУ

У світі вже не стоїть питання - наскільки довго необхідно дотримуватися дієти. Лікувальна дієта необхідна довічно, для того, щоб уникнути психічних проблем, пов'язаних з подальшою інтоксикацією мозку фенілаланіном навіть у дорослому віці.



ЯКА ЗАКОНОДАВЧА БАЗА ДЛЯ ПРОДОВЖЕННЯ ЛІКУВАННЯ?

Закон України № 1213-VII "Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань"

Постанова № 160 від 31.03.2015 "Про затвердження порядку забезпечення громадян, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання лікарськими засобами та продуктами для спеціального дієтичного споживання"

Постанова КМУ від 21.01.2015 №10 "Про затвердження переліку анатомічних дефектів, інших необоротних порушень функцій органів і систем організму, станів та захворювань, за яких відповідна група інвалідності встановлюється без зазначення строку повторного огляду": присваивається 3-я група інвалідності пожиттєнно.

«Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (фенілкетонурія та інші гіперфенілаланіємії)», (Наказ Міністерства охорони здоров'я України 19.11.2015 № 760).

FAQ – НАЙЧАСТІШІ ЗАПИТАННЯ

ЧОМУ НЕОБХІДНО ПРОДОВЖУВАТИ ВЖИВАТИ АМІНОКИСЛОТНУ СУМІШ?

ЯК ВПЛИВАЄ ФА НА МОЗОК У ДОРΟΣЛОМУ ВІЦІ?

ЯКІ ПСИХОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ МОЖУТЬ ВИНИКАТИ ?

ЧОМУ ПОТРІБНО ТРИМАТИ ФА В НОРМІ?

ЯК НАРОДИТИ ЗДОРОВУ ДИТИНУ?

ЯКІ ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ ДОРΟΣЛИХ?

ЧИ МОЖНА ЗАЙМАТИСЯ СПОРТОМ?

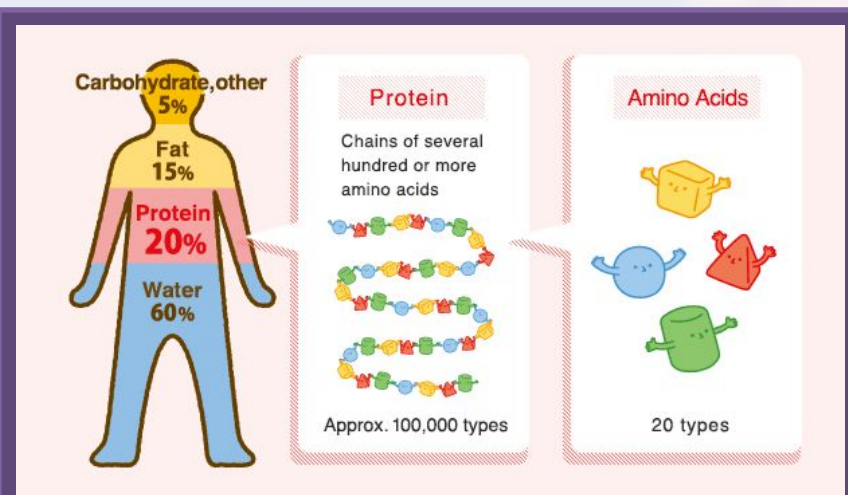
ЧОМУ НЕОБХІДНО ПРОДОВЖУВАТИ ЛІКУВАННЯ?



- У дорослому віці навіть у вчасно діагностованих пацієнтів можуть виникнути наступні проблеми: зниження концентрації уваги, проблеми із запам'ятовуванням, розлади мови, соціальні та емоційні труднощі, і пр.
- Багато дорослих з ФКУ дотримуються веганської дієти і схильні до ризику дефіциту поживних речовин. Тому спостереження повинно бути довічним і систематичним.
- Пацієнти, які припинили лікування в дорослому віці, отримали зміни стану здоров'я. Деякі з них оборотні, деякі – ні. Тому рекомендується продовжувати дієтотерапію, якщо концентрація ФА вище 10 мг%.
- Цільові рівні повинні бути 2-6 мг%.

ЧОМУ ПОТРІБНО ВЖИВАТИ АМІНОКИСЛОТНУ СУМІШ?

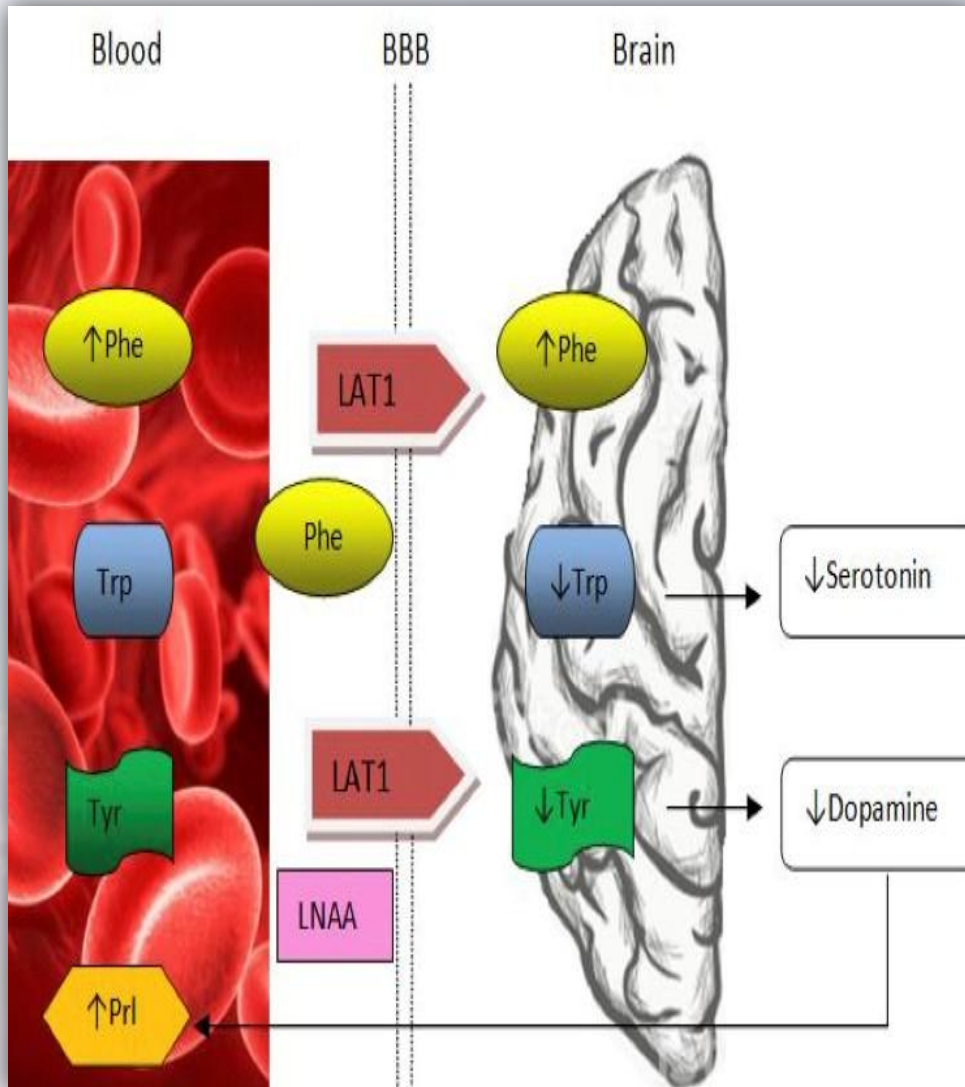
- Вживання амінокислотних сумішей поряд з продуктами з низьким вмістом фенілаланіну (ФА) - основа харчування та підтримання низького рівня ФА в крові протягом усього життя
- Не можна просто обмежити природній білок, не заповнюючи його нестачу за допомогою лікувальних сумішей. Це може привести до втрати ваги, розвитку різних захворювань, зниження працездатності
- Високі концентрації ФА в плазмі крові впливають на гемоенцефалічний бар'єр і порушують транспорт інших великих нейтральних амінокислот (ВНАК) у мозок. Висока концентрація ФА в плазмі збільшує потрапляння в мозок



Якщо організм відчуває нестачу в «будівельних» амінокислотах, то страждає не тільки загальний фізичний стан, але й мозок.

Без тирозину, який не утворюється в організмі хворого на фенілкетонурію, неможливо будівництво важливих гормонів: допаміну, адреналіну, норадреналіну, серотоніну.

ЯК ВПЛИВАЄ ФЕНІЛАЛАНІН НА МОЗОК У ДОРΟΣЛОМУ ВІЦІ?



- Брак допаміну викликає порушення пізнавальних і виконавчих функцій, емоційні порушення, порушення соціальної поведінки.
- Нестача серотоніну викликає депресію, порушення сну, безсоння, агресію, надмірне збудження.
- Збільшення рівня фенілаланіну, і в той же час зниження допаміну та серотоніну призводить до зниження синтезу мієліну. Мієлін - речовина, що утворює мієлінову оболонку нейронів. Брак мієліну призводить до погіршення передачі нервових імпульсів
- Надлишковий фенілаланін взаємодіє з ферментною системою мозку (cerebral enzyme system), в результаті чого утворюються амілоїдні фібрили, що викликають дегенерацію нейронів та призводить до розвитку недоумства (як при захворюванні Альцгеймера)

Розрізняють два види тканин головного мозку:

- сіра речовина - ділянки мозку, де відбувається "обробка даних"
- біла речовина – провідник, що з'єднує різні ділянки мозку.

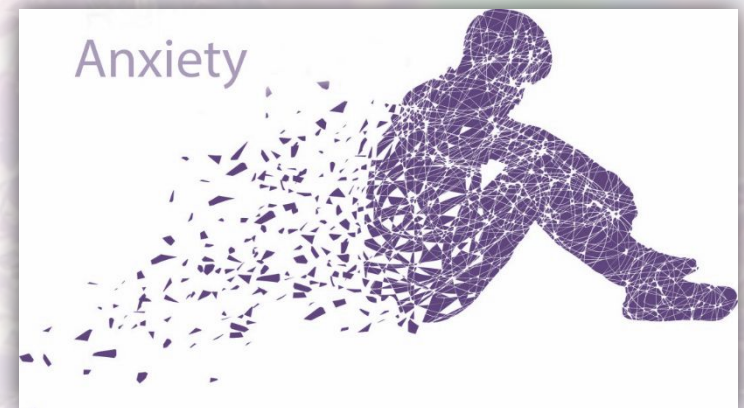
Більшість досліджень, що стосуються мозку пацієнтів з раннє діагностованої ФКУ, були сфокусовані на білій речовині мозку. Більше 90% дорослих з ФКУ мають видиму аномалію білої речовини.



Нещодавно проведені дослідження сірої речовини мозку показали витончення сірої речовини мозку, в основному зміни стосуються відділів, які відповідають за пам'ять і увагу.

ЯКІ ПСИХОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ МОЖУТЬ ВИНИКАТИ?

- зниження IQ та швидкості мислення та реакцій
- поганий настрій, дратівливість, пригніченість
- небажання займатися улюбленою справою, або неможливість отримувати задоволення від діяльності
- постійне відчуття голоду або, навпаки, відмова від їжі
- втрата або швидкий набір ваги
- неспокійний сон або надмірна сонливість
- постійне відчуття втоми
- мимовільні рухи тіла (тремор)
- почуття непотрібності, відсутність надії
- нездатність приймати рішення



ЧОМУ ПОТРІБНО УТРИМУВАТИ РІВЕНЬ ФА В НОРМІ?

Вчені Університету міста Гронінген (Нідерланди) вирішили з'ясувати, як впливає добре контрольована дієта на пізнавальні функції та поведінку дорослих пацієнтів із ФКУ. Вони провели дослідження по системі COBESO:

- COgnition - пізнання
- BEhavior - поведінка
- SOcial – соціалізація

Основна увага приділялася збереженню когнітивних функцій високого рівня – Executive Functions (EF)

- стратегічне мислення
- планування
- організація

У дорослих пацієнтів із ФКУ зафіксовано зниження вищих виконавчих функцій - стратегічного мислення, планування і організації.

Були виявлені й інші проблеми дорослих з ФКУ:

- пацієнти уникають персональної відповідальності – часто живуть з батьками
- страждають на зниження настрою і депресію.



Чим вище рівень ФА (понад 360 мкмоль/дл, або 6 мг%), тим більше виражені ці проблеми.

ЯК УТРИМУВАТИ НОРМАЛЬНІ РІВНІ ФА У ДОРОСЛОМУ ВІЦІ?



Чим нижче рівень ФА, тим краще (але не нижче 2 мг%!). Коли рівень ФА низький, твій мозок буде завжди знаходитися в кращому стані. Ти будеш краще думати, розумно планувати і дотримуватися порад, які допоможуть тобі бути здоровим.

- Щоб керувати рівнем ФА, тобі потрібно планувати дієту, записувати і контролювати вміст ФА в продуктах, уникати заборонених продуктів. Щоб виконати ці завдання, тобі потрібно ясне мислення, контроль і концентрація - і тоді високий ФА тобі не загрожує. В цьому також допоможе позитивний настрій. Іншими словами, чим більше ти дозволяєш рости рівню фенілаланіну, тим важче буде його знизити.
- Є величезний бонус в тому, що ти тримаєш низький рівень ФА. Навички, які ти отримуєш для того, щоб тримати низький рівень ФА кожен день - від математичних обчислень ФА в продуктах до самодисципліни, щоб завжди говорити "Ні" продуктам з високим вмістом ФА - дають тобі тренування, корисну і для інших областей життя. Твердо утримуючись низького рівня ФА, ти покажеш хворобі, хто сильніший.



Правильне дієтичне лікування - це не просто обмеження надходження фенілаланіну, це обов'язковий прийом амінокислотних сумішей у повному обсязі, які забезпечують надходження в організм усіх життєво важливих амінокислот, вітамінів, мінералів та інших важливих нутрієнтів.

Дотримання дієти у дорослому віці з рівнями ФА до 360 мкмоль/дл (до 6 мг%) так само важливо і необхідно для збереження всіх когнітивних і ментальних функцій, включаючи стратегічне мислення і планування, для виключення психічних і поведінкових порушень.

Зроби контроль ФА приводом для свята. Встанови собі мету і нагороду за досягнення цільового рівня, наприклад, купи нову книгу, гру або повеселися з друзями. Коли твій рівень ФА відповідає меті, ти повинен нагородити себе! Обов'язково розділи твою радість із сім'єю та друзями.

Оскільки тобі потрібна спеціальна дієта, то, ймовірно, тобі потрібно буде навчитися готувати власні страви. Тобі необхідно розробити з батьками та лікарями щоденне меню. Твоя індивідуальна дієта утримуватиме рівень ФА на цільовому рівні. Це допоможе зберегти твій мозок здоровим.

ЧИ МОЖЕ ЖІНКА З ФКУ НАРОДИТИ ЗДОРОВУ ДИТИНУ?

Якщо жінка з ФКУ до і під час вагітності не дотримується дієти, це призводить до тяжких уражень плоду. Цільові рівні ФА під час вагітності 2-6 мг%. Якщо у жінки ГФА з такими рівнями, вона не потребує додаткового лікування. Немає свідчень того, що такі рівні шкідливі для плода.

- Планування вагітності і застосування протизаплідних засобів рекомендується для жінок, у кого рівні ФА вище 6 мг%. Лікування повинно бути призначене фахівцями. Гінекологи повинні бути інформовані про синдром материнської ФКУ. Все це вимагає зусиль як фахівців, так розуміння важливості проблеми з боку самої жінки і її партнера. Тому рекомендується спостерігати пару хоча б за 6 місяців до початку вагітності, щоб уникнути стресу у жінки при виникненні незапланованої вагітності.
- Так як у 50% випадків виникає незапланована вагітність, жінка потребує посиленої уваги. Ризик розвитку дефектів серця залежить від рівнів ФА у матері – більш 20 мг% - ризик 11%, 15-20мг% - 5%, 10-15 мг% - 3% і менше 10мг% - 2%



ЯК ГОТУВАТИСЯ ДО ВАГІТНОСТІ?

- Аналізи на ФА, тирозин та основні нутрієнти повинні бути проведені до вагітності і на початку вагітності:
 - Фолієва кислота, вітамін В12, феритин, повний аналіз (біохімія) крові, повний амінокислотний спектр.
 - Додатково можна провести обстеження протягом 2 і 3 триместру, якщо дотримання дієти порушується або передбачається дефіцит нутрієнтів.
- Спеціалісти рекомендують приймати 400 мкг фолієвої кислоти при плануванні зачаття та протягом перших 12 тижнів вагітності для запобігання внутрішньоутробних вад розвитку.
 - Так само необхідно 200 мг/день ДНА (препарати Омега-3 поліненасичених жирних кислот з риб'ячого жиру) до і під час вагітності.
 - Дуже важливо стежити за адекватним споживанням енергії і білку.
 - У той же час немає даних про те, що потрібен постійний додатковий прийом тирозину.



Рекомендовані рівні фенілаланіну:
**2-6 мг % (120 - 360 μмол/л) – США, ЄС,
Україна**
1-4 мг % (60 - 240 μмол/л) Німеччина, UK

Рекомендовані рівні тирозину:
0,90 ± 0,40 мг % - I триместр вагітності
1,04 ± 0,44 мг % - II триместр вагітності
0,99 ± 0,49 мг % - III триместр вагітності

Дуже важливо переконатися, що ви контролюєте рівень ФА перед тим, як ви завагітнієте, або як тільки ви дізнаєтеся, що ви вагітні. Краще за все не припиняти дієту, або повернутися до неї хоча б за 3 місяці до запланованої вагітності, але не пізніше 8-го тижня вагітності.

ЩО РОБИТИ, ЯКЩО...



- У разі незапланованої вагітності жінка повинна бути обстежена і негайно переведена на сувору дієту, щоб різко знизити рівні ФА протягом короткого періоду (до 7 днів). Якщо вагітність вже наступила, то терміново потрібно знизити споживання ФА до 100 - 200 мг на добу.
- Якщо концентрації фенілаланіну в крові вище цільового діапазону (120-360 мкмоль/л, або 2-6 мг%), вагітність може бути з підвищеним ризиком і потрібно зробити УЗД плоду на 18-22 тижнях вагітності зі скринінгом розвитку органів.
- Якщо фенілаланін в крові становить 2 мг% або менше в будь-який час під час вагітності, споживання фенілаланіну необхідно негайно збільшити на 50-100 мг на день.

Всі дівчата-підлітки з ФКУ обов'язково повинні бути поінформовані про ризик незапланованої вагітності. Сексуальна освіта має бути систематичною. Професійна консультація про ризик незахищених сексуальних контактів повинна бути надана всім дівчатам з ФКУ.

З ЯКИМИ ПРОБЛЕМАМИ СТИКАЮТЬСЯ ЖІНКИ?

- 33% зазначили, що вони не могли справлятися зі своєю дієтою, коли доглядали за дитиною
- 41% респонденток страждали від депресії
- 19% страждали від почуття гніву
- 4% боялися завдати шкоди дитині
- відзначали низький рівень підтримки від фахівців – відчували себе ізольованими
- не мали іншого вибору, як припинити дотримуватися дієти з-за неможливості справитися з нею
- боролися за грудне вигодовування, але не могли отримати достатньо калорій на ФКУ дієти для підтримки лактації.



Висновок - необхідно відверте і щире обговорення проблем сексуального життя з пацієнтками, збільшення ресурсів на підтримку жінок у післяпологовому періоді, увага сімейних лікарів та бажано доступ до ВН-4 терапії задля зниження рівнів ФА.



Потрібно уникати як високих рівнів (більше 6 мг%), так і дуже низьких (менше 2 мг%). Контроль ФА в крові на початку вагітності повинен здійснюватися 2-3 рази в тиждень. Після стабілізації аналізів достатньо 1 разу на тиждень.

Іноді, побоюючись підвищення рівня ФА, жінки втрачають вагу, виникає дефіцит В12, фолієвої кислоти, що призводить до порушень росту і розвитку плоду. Толерантність (переносимість ФА) залежить і від форми ФКУ, і від триместру вагітності. Вона може зрости до 200 мг/добу в першому триместрі до 700-1500 мг/добу в третьому триместрі.

Джерелом білку, вітамінів і мінеральних речовин для вагітної є амінокислотна суміш (80% білку), джерело енергії - це вуглеводи (55%): малобілкові продукти, овочі, фрукти. У раціоні жири обов'язкові (30%) насичені жирні кислоти (близько 10%), незамінні жирні кислоти – Омега-3 (4-8%) - *рапсова олія, соєва олія, лінолеїнова кислота* - 13г; α -ліноленова кислота - 1,4г.

ЯК ПРАВИЛЬНО ВЖИВАТИ АКС?

- Пацієнти з найбільш важким дефіцитом фенілаланінгідроксилази, як правило, щоденно приймають менше 350 мг фенілаланіну і тому якість амінокислотних добавок має дуже важливе значення.
- Оптимальна кількість тирозину в раціоні з низьким вмістом фенілаланіну залишається невідомою, але додаткові добавки разом з амінокислотними добавками не є позитивним фактором
- Амінокислотні добавки необхідно приймати рівномірно три рази в день,



У дорослих пацієнтів прийом збільшених доз амінокислот протягом усього життя пов'язують з протеїнурією і зниженням швидкості клубочкової фільтрації.

ЯК РОЗРАХУВАТИ БІЛОК?



- **Наказ МОЗ України від 03.09.2017 № 1073 «Про затвердження Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах та енергії».**
- **В «Уніфікованому клінічному протоколі первинної та вторинної спеціалізованої медичної допомоги. Фенілкетонурія» міститься рекомендація, що норми споживання білку для пацієнтів з ФКУ мають бути вищими, ніж для здорового населення, на 20-40%.**
- **Порівнюючи національні норми, викладені у Наказі, та рекомендації ВООЗ (FAO / WHO / UNU), бачимо, що наші норми значно перевищують рекомендацій безпечного споживання. Тож на які норми нам треба орієнтуватися, щоб робити розрахунки?**



«Загальне споживання білку повинно відповідати безпечному рівню споживання білку для відповідного віку (FAO/WHO/UNU 2007), додатково з 40% L-амінокислот, та використовуючи ідеальну масу тіла для розрахунку дозування

$$[(\text{ідеальна маса тіла (кг)} \times 0,8) - \text{споживання натурального білка (г)}] \times 1,4 = \text{доза (г)}$$

Цей розрахунок включає додаткові 20% амінокислот, щоб компенсувати так зване засвоєння незамінних амінокислот і ще 20% L-амінокислот для оптимізації ефекту L-амінокислот на рівень фенілаланіну в крові.

Якщо приймати невірні дози L-амінокислот, то ці амінокислоти знижують швидкість синтезу білку, а білковий обмін стає катаболізмом. В умовах катаболізму білка, фенілаланін не тільки не використовується для синтезу білка, а також вивільняється, що провокує збільшення концентрації. Таким чином, L-амінокислоти знижують концентрацію фенілаланіну в крові.»



- ВООЗ рекомендує споживання білку для здорових дорослих людей на рівні 0,8 г/кг
- Для ФКУ треба додати 40% на засвоєння амінокислот
- У розрахунках використовується не фактична, а ідеальна маса тіла
- Якщо пацієнт має зайву вагу, розраховуючи лікувальний білок за стандартною формулою, ми збільшимо кількість лікувального білку, що призведе до ще більшого зростання ваги та навантаження на всі органи та системи.

ЧИ МОЖНА НЕ РАХУВАТИ

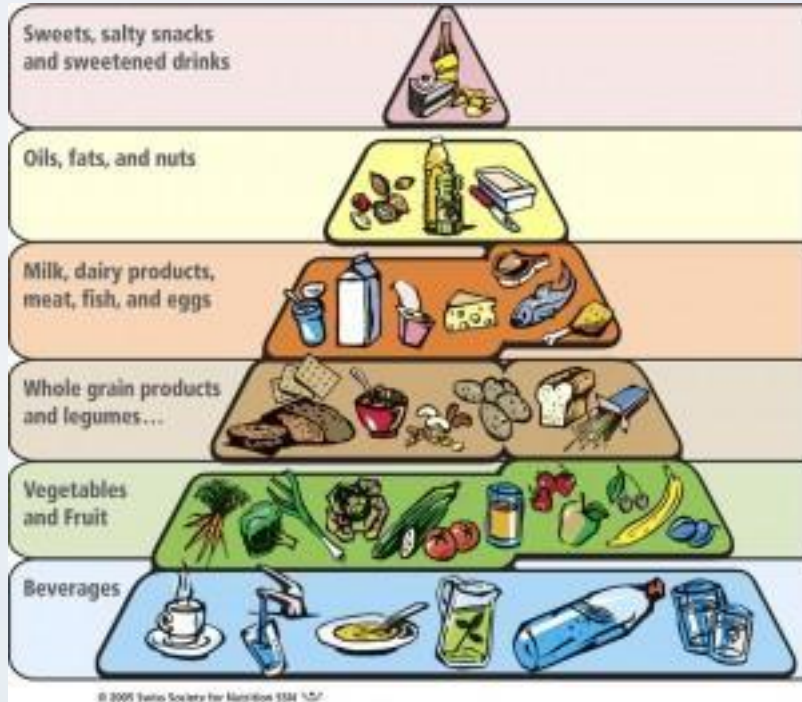
ФЛ?



- Продукти з низьким вмістом білка повинні містити не більше 50 мг фенілаланіну у 100г сухого продукту
- Фрукти і овочі (за винятком картоплі), що містять менше 75 мг фенілаланіну на 100 г продукту, не мають негативного впливу на рівень фенілаланіну в крові і можуть бути включені в раціон без обмежень («англійська дієта»)

(European PKU Guidelines)

ЧИ МОЖЕ ЛЮДИНА З ФКУ ЗАЙМАТИСЯ СПОРТОМ?



1-й базовий рівень – овочі, фрукти, білки;
2-й середній рівень – вуглеводи;
3-й рівень – спортивні

добавки

Для спортсменів з ФКУ принципи ті ж самі, виняток становлять спортивні добавки (supplement), оскільки замінники білка вже містять більшість з необхідних вітамінів і мінералів.

- Потреби в білку у спортсменів – 1,2 – 2 г/кг маси тіла в день.
- Білки не є джерелом енергії і лише 5% іде на енергетичні цілі.
- Джерелом енергії є вуглеводи і жирні кислоти, які при ФКУ не обмежуються.

ЯК ПРАВИЛЬНО ОРГАНІЗУВАТИ СПОРТИВНЕ ХАРЧУВАННЯ?

Основними завданнями спортивного харчування при ФКУ є підтримка багатої вуглеводами дієти, ретельний моніторинг стану гідратації та приділення особливої уваги часу прийому АКС (амінокислотної суміші) на етапі відновлення після тренувань.

Завдання спортивного харчування полягають у запобіганні:

- Гіпертермії
- Дегідратації
- Гіпоглікемії
- М'язового глікогенного виснаження
- Дисбалансу електролітів



Для нормальної роботи м'язів необхідна глюкоза, жирні кислоти і кисень. При фізичних вправах в основному витрачається жир. М'язовий глікоген дає найбільшу кількість енергії. Наприклад, у спортсмена масою тіла 70 кг і 10% жирової тканини м'язовий глікоген дає 6400 кДж енергії, що достатньо для тренування протягом 80 хвилин.



- Оптимізувати споживання натурального білку у відповідності до толерантності ФА.
- Підраховувати загальне споживання білку (натурального та синтетичного)
- Рекомендовано додатково 20-30 г протеїну (з АКС) і 10 г есенціальних жирних кислот після тренування, для відновлення м'язової тканини.
- Дуже обережно потрібно застосовувати будь-які напої для спорту (іноді присутній аспартам), не можна спортивні добавки.
- Вітається вживання ПНЖК Омега-3 та інших жирів з їжею.
- Деякі пацієнти з ФКУ втрачають більше води, ніж здорові індивідууми, контролювати осмоляльність амінокислотних сумішей. Зважування до і після тренувань дають можливість моніторингу втрати рідини, які повинні бути відшкодовані в межах 125-150%.
- Необхідні електроліти і додатковий прийом кальцію, мінералів і вітаміну D3, антиоксидантів, але це потрібно контролювати і розраховувати, щоб не викликати передозування суплементів.
- Важливо не давати білкову навантаження до і під час тренування, тому що це призводить до зростання рівня інсуліну.

Перед тренуванням:

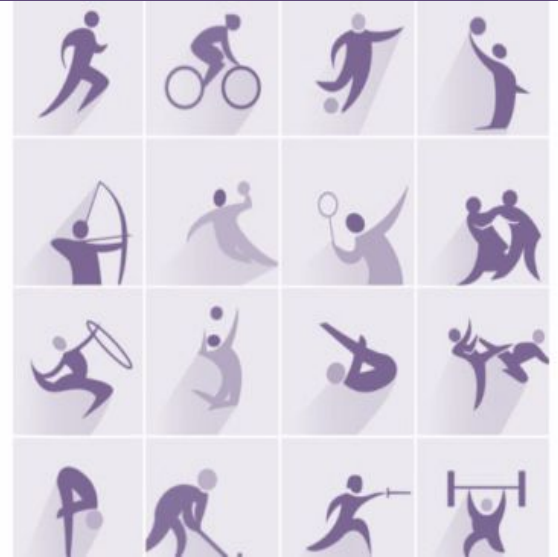
- Рекомендується вуглеводний прийом їжі (спеціальні низкобелкові продукти з низьким вмістом жиру).
- Надмірне споживання харчових волокон може викликати дискомфорт у ШЛУНКОВО.
- Важливо достатнє надходження рідини

Під час тренування:

- Не рекомендується вживання АКС
- Можливе застосування спортивного напою без аспартама з високим вмістом вуглеводів для поповнення енергії, особливо при тривалих навантаженнях в умовах підвищених температур.

Після тренування:

- Рідина в об'ємі 125-150% від втрати
- Вуглеводи з високим глікемічним індексом можуть бути рекомендовані для відшкодування втрат енергії
- Протеїновий замітник для відновлення м'язів і підтримки синтезу м'язової тканини.



Пацієнти з ФКУ можуть займатися будь-яким видом спорту, особливо аеробними видами. Заняття спортом можуть активізувати діяльність мозку і вироблення гормонів, що сприяє поліпшенню самопочуття при ФКУ.

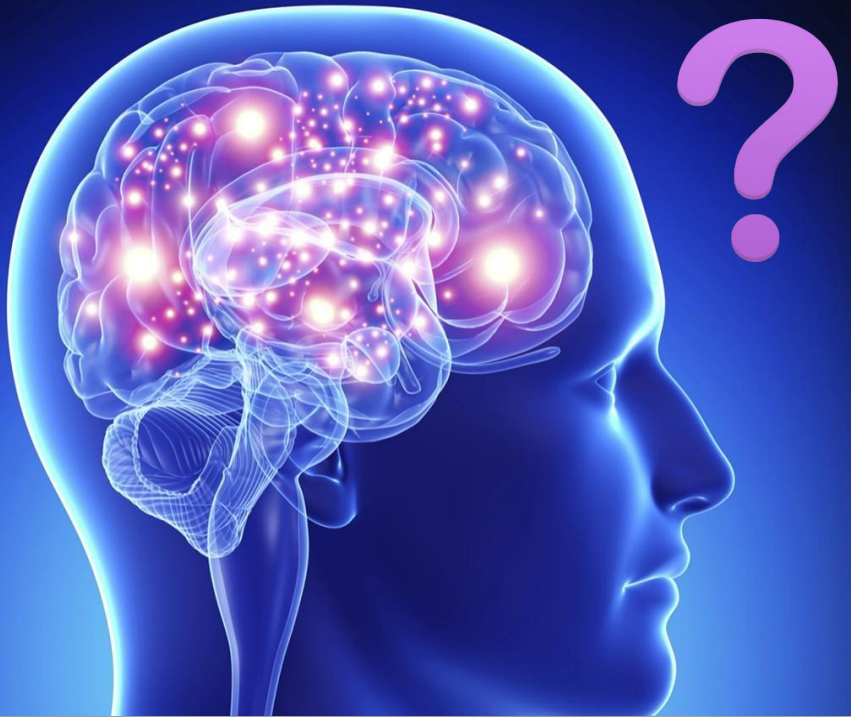
ЗРІЛИЙ МОЗОК: НА ЩО ЧЕКАТИ?

- Нормальне старіння головного мозку характеризується втратою нейротрансмітерів, невеликим зниженням когнітивних і рухових характеристик, а також структурними змінами. У пацієнтів із ФКУ процес старіння головного мозку може збільшити ризик неврологічного пошкодження, враховуючи спільну присутність ризику агрегації фенілаланіну, метаболічних порушень і окисного пошкодження.
- У деяких випадках МРТ-візуалізація показала атрофію сірої речовини у підкіркових структурах, пошкодження лобових і скроневих областей. У декількох пацієнтів присутні принаймні один з ознак хвороби Паркінсона, такий як гипосмія (зниження нюху) – 20%, депресія і роздратування – 30%, дисфункція сечовипускання або закреп – 10%, допамінова недостатність – 10-25%, зорові і когнітивні порушення – 70%. Зміни в мозку корелювали з рівнем фенілаланіну та іншими метаболічними маркерами.



Дослідження Phe-Aging показує, що неврологічні порушення у дорослих пацієнтів із ФКУ сильно варіюються і ця підгрупа пацієнтів виявляє ранні нейродегенеративні маркери. Тому дієта, фізична активність та тренування мозку грають величезну роль для запобігання прогресування неврологічних порушень у дорослих пацієнтів з ФКУ.

ЯК ЗАПОБІГТИ ЗМІНАМ В МОЗКУ?



- початок лікування (чим раніше, тим краще);
- дотримання дієти (чим суворіше дієта, тим краще);
- сталість дієти (чим стабільніша, тим краще);
- спорт, розумова активність

Дослідження показали, що навіть якщо у дорослого пацієнта вже є зміни у білій речовині мозку, то при дотриманні суворої дієти протягом 3-х місяців

пошкодження мозку відновлюються

ЧИ Є АЛЬТЕРНАТИВА КЛАСИЧНІЙ ДІЄТІ?

- **Куван (KUVAN) може застосовуватися для розширення дієти при деяких формах ФКУ, тому що він підсилює залишкову активність фенілаланінгідроксилази (ФАГ), таким чином знижуючи рівень ФА.**
- **Препарати великих нейтральних амінокислот (ВНАК), що блокують попадання ФА у мозок, але ефективність поки що під питанням**
- **PALYNZIQ - препарат на основі синтетичного ферменту пегваліаза у формі ін'єкцій – вже затверджено до використання у США та Європі (в Україні – ще ні)**

SYNB 1618 – новий пробіотичний препарат, вже проходить випробування. Він може допомогти у зниженні рівнів ФА шляхом розщеплення у кишківнику, проходить клінічні випробування



ЩО ТАКЕ CGMP?

Казеїн гликомакропептид CGMP – це натуральний 64-амінокислотний пептид, багатий специфічними амінокислотами. Його виготовляють з молочної сироватки, що отримується під час виробництва сиру шляхом взаємодії з ферментом хімосин (chymosin).

Довічна дієта ФКУ вимагає їжі і білкових добавок з хорошими смаковими якостями. Основний недолік дієти полягає в тому, що пацієнти відчують почуття голоду і змушені "перекушувати" між основними прийомами їжі, що призводить до набору ваги.



CGMP - єдине абсолютно натуральне джерело тваринного білку з низьким вмістом фенілаланіну. Останнім часом виробники амінокислотних сумішей переходять на GMP-технологію, що дає надію на більш здорову та натуральну дієтотерапію.

Незважаючи на те, що CGMP-продукти містять незначну кількість ФА, значного зростання

рівня ФА в крові пацієнтів не
слід очікувати

Результат порівняння звичайних АКС та CGMP:

- Маса тіла та зріст краще збільшувалися в групі CGMP
- Насичення кісткової тканини мінералами зросла
- Збільшення рівня селену в плазмі крові
- Збільшення рівня цинку і вітаміну D
- Рівні кальцію, магнію, фосфору, гемоглобіну, MCV, феритину, B12, 25-гідрокси-вітаміну D відповідали нормам.

Потенційні переваги CGMP:

- Амінокислоти з CGMP засвоюються повільніше
- Краща утилізація фенілаланіну, що покращує анаболізм
- Менше перепади рівня ФА протягом доби

Висновки:

- І CGMP, і АК-суміші підтримують нормальний ріст, розвиток і нутритивний статус
- Рівень селену значно краще в групі CGMP
- Поки недостатньо свідчень про те, що CGMP може вирішити проблему кісткової тканини при ФКУ, однак рівень насичення мінералами зростає
- CGMP вимагають більш ретельного контролю рівня ФА в дитячому віці за наявності ФА
- CGMP краще сприймаються дітьми за органолептичними властивостями
- Пацієнти відзначили найкращі почуття насичення від CGMP-продуктів, що дозволило знизити апетит і споживання низькобілкових продуктів в перервах між прийомами їжі і більший рівень енергії.

CRISPR– генний монтаж (gene editing), який може дозволити отримати неправильну нуклеотидну секвенцію в гені ФАГ і замінити на нормальну. Таким чином, буде можливим провести повну корекцію генного дефекту і перетворення біохімічного фенотипу ФКУ в нормальний фенотип.

Наразі розпочалися клінічні випробування на дорослих з ФКУ

Американський генетик, Френсіс Коллінз, який став відомим як керівник проекту по розшифровці генома людини, говорив, що "суттєві відкриття в терапевтичній генетики вже до 2020 року торкнуться практично кожного захворювання. І препарати, які будуть використовуватися в 2020 році, по більшій частині будуть тими, які засновані на розумінні геному, а те, що ми використовуємо сьогодні, буде вважатися сміттям."



ВІД АВТОРА

Фенілкетонурія – одне з небагатьох орфанних захворювань, що обмежує людину тільки у харчуванні, та не обмежує в інших сферах життя. Якщо людина з ФКУ дотримується дієти або контролює рівень ФА в інший спосіб – вона буде жити повноцінним життям.

Я, автор цієї книги та мати дівчини з ФКУ, щиро бажаю вам ніколи не здаватися, бути наполегливими та послідовними на вашому шляху. Це - запорука щасливого майбутнього, яке вже зараз готує нові відкриття у лікуванні ФКУ.

Приєднуюся до слів американського професора *Harvey L. Levy M.D.*:

«Я впевнений, що за всю 50-річну історію досліджень в області лікування ФКУ, ми знаходимося на порозі найбільш хвилюючих відкриттів. Саме в цьому десятилітті буде знайдено нові методи лікування ФКУ, які докорінно змінять життя наших пацієнтів».




ЛІТЕРАТУРА, ПРЕЗЕНТАЦІЇ

• «Презентація *European PKU Guidelines*» (Annemiek van Wegberg, MSc, RD A. van Wegberg, F. J. van Spronsen, Матеріали 30-ї Конференції E. S. PKU, Дублін, 2016)


• «Європейські рекомендації (ESPKU) : Материнська фенілкетонурія» (Freidrich Trefz, Maria Gizewska, Francois Maillot, Annemiek van Wegberg, Anita Mc Donald, Берлін, 23.10.2015)

• «Когнитивне та ментальне здоров'я людей з ФКУ» (Dr. Rianne Jahja, University Medical Center Groningen, the Netherlands), Матеріали 31-ї Конференції E. S. PKU, Hell, Norway, 2017


- Лекції Божени Дідич (Університетська дитяча лікарні, Краків, Польща)
- Лекції Дороти Коричинської- Чаабан (Інститут матері і дитини, Польща)



- **«ФКУ і мозок: погляд крізь білу речовину»** (Shawn Christ, Ph.D. University of Missouri, USA. Матеріали 31-ї Конференції E. S. PKU, Hell, Norway, 2017



- **«Порівняння результатів застосування CGMP-замінників білка і синтетичних амінокислотних сумішей»** (Центр Кенеді, Копенгаген, Данія) Матеріали 31-ї Конференції E. S. PKU, Hell, Norway, 2017



- **«Нейропсихологічний прогноз дорослих з ФКУ»** (Христина Романі, Філіппо Мантія, Франческа Нардеккія, Аніта Мак-Доналд, Ліана Палермо і Вінченцо Леуцци). Венеція, Італія, 2018



- **«Зрілий мозок пацієнтів з ФКУ»** (Андрея Пілотто), Венеція, 2018



- **«ФКУ та спорт»** (Julio Cesar Rocha, Inherited Metabolic Diseases, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal), Венеція, Італія, 2018

ПАРТНЕР ПРОЕКТУ



ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!

