

• •



« » « » ,

**XVIII**  
**» 14**

**2015 . VII**  
**19-23 2015 .**

. . . , . . . .  
«

: -

( . . . , . . . , . . . ) « -  
» ( . . . , . . . , . . . )  
) , « » ( - .  
. . . - , . . . , . . . , . . . ,  
. . . , . . . , . . . ) , «  
1 . . . »  
( . . . , . . . ) , .  
- ( . . . . ) ,  
« » - ( . . . .  
) , « »  
( . . . , . . . ) , «  
( - ) » ( . . . , . . . ) .

/

, .

.

4  
6  
6  
6  
7  
10  
13  
16  
20  
20  
26  
27  
28  
29  
31  
33  
34

-10

1  
2

SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network; URL: <http://www.sign.ac.uk>).

MEDLINE, EMBASE, ORPHANET,  
OMIM.

(<http://newenglandconsortium.org>)

1994 2014 .

2).

(Good Practice Points, GPPs)

1.

-	
I	-
II	.
III	.,
IV	.,
V	.

2.

	I II, III IV .
	II, III IV ,
	II, III, IV ,
D	.

, , .

( ) -

-

,

( ),

.

,

:

( ),

-4-

( )

( ),

(BH4).

**-10** 70.0

70.1

:

1:4370

1:80500

.

, ,

.

,

-

,

-

.

1:4500

,

1:7 300,

1:12 280,

1:18 640.

(1:71 000)

(1:43 230).

1:7 000

1:4 735

1:18 000

1:6 772. 1:7 600

1-3%

( ) ( ) ( )

( )

12, 12q22-q24.1.

-

,

,

4

:

- 4-

( )

6-

(PTPS),

*PTS*

6-

*PTS*

11

q22.3-23.3;

- BH4-

( )

-

I (GTP H I),

14q22.2;

- 4-

( )

(DHPR),

L- 5-

*QDPR*

*QDPR*

4p15.3;

- BH4-

(D)

-4-

(PC D),

;

-BH4-

(SP).

L-

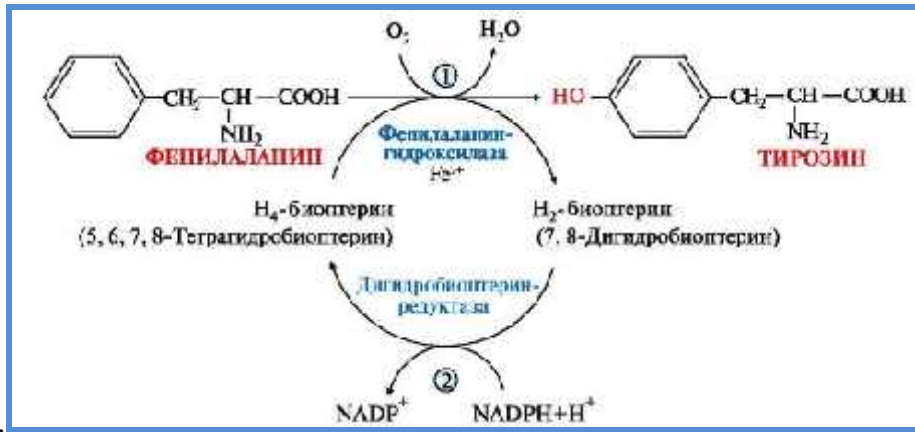
L-

( ).

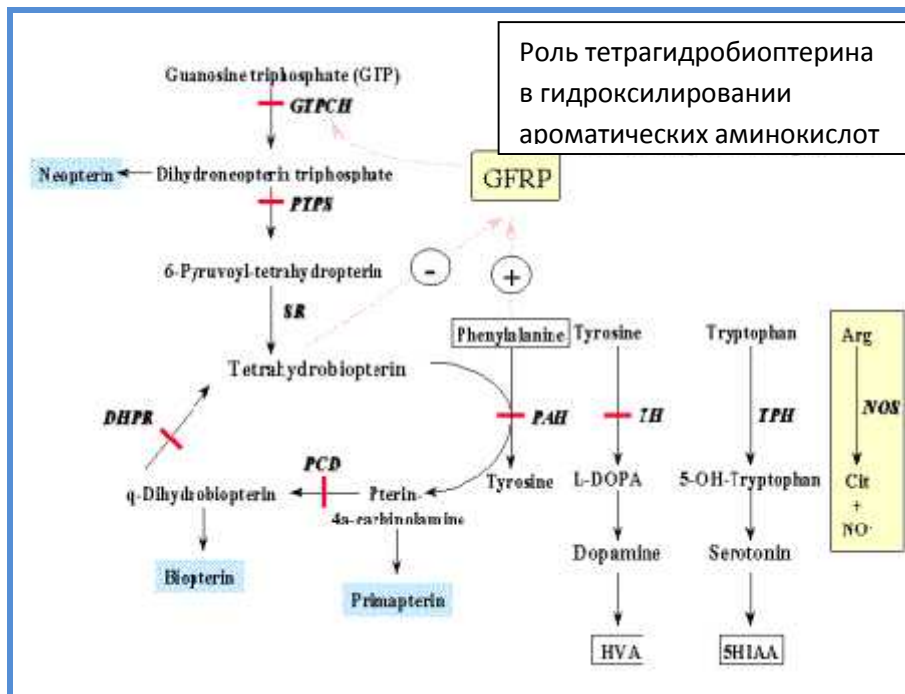
( .1).



: ,  
 , , ,  
 -  
 ,  
 ,  
 ,  
 .  
 .  
 —  
 .  
 ( ) .  
 : ,  
 ( 4), .  
 .  
 ,  
 .  
 ( , ,  
 ). -  
 , 2.  
 — .



1- ( ) ; 2- ( Fe<sup>2+</sup> ).



.2

( .1).

1.

\*

	**	
	/	/
( , )	120-600	2-10
( , )	600-1200	10-20
( )	>1200	>20

\* - C.R. Scriver S. Kaufman 2001, WB Hanley 2004, N Blau 2014.

\*\*\_ / / 60.

( , )

.

, , ,

360 / (N

Blau 2014).

,

-

.

( , )

,

,

.

( )

,

,

.

OMIM,

( 2).

2.

\*.

OMIM				
261600	( , )	-4- ( )		12q22-q24.2
261640	, A ( III )	, BH4- 6- (PTPS)	PTS	11q22.3-q23.3
233910	, B	, BH4- (GTPCH)	GCHI	14q22.1-q22.2
261630	, C ( )	, BH4- II (DHPR)	QDPR	4p15.31
264070	, D	, BH4- -4- - (PCD)	PCBD	10q22
182125	, BH4-	(SR)	SPR	1.1.1.153

\*-<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/?term=HPA>

(97-98%).

( « »)

2-3%

( 4). 4

4-

.  
 ,  
 .  
 ,  
 ( )  
 .  
 .  
 -  
 ,  
 ( , )  
 ( )  
 .  
 ,  
 .  
 ,  
 ,  
 ( , )  
 ( , )  
 .),

4 -

· ,  
,  
,  
,  
( ),  
,

· -  
,  
,  
,

·  
, ,  
« »  
·

« » , « » ,

·  
·  
, IQ 20 ( 85-115 ).

,  
,  
,  
·

4  
 BH4- (A) 6-  
 (PTPS), BH4- ( )  
 GTP (GTPSH), BH4-  
 ( )  
 (DHPR), BH4-  
 (SPR)  
 , 2-  
 6- .  
 ,  
 ( )  
 , , —  
 , ,  
 , , ,  
 ( , —  
 ), , .  
 .  
 ,  
 .  
 6-  
 (PTPS). (80%)  
 ( )  
 ,  
 . , ,  
 ,  
 .

BH4-

(D)

-4-

(PC D)

-

:

,

,

(

,

).

,

.

( ).

3.

:

(

/

)

.

:

-

-

.

( ).

-

-

-

,

,

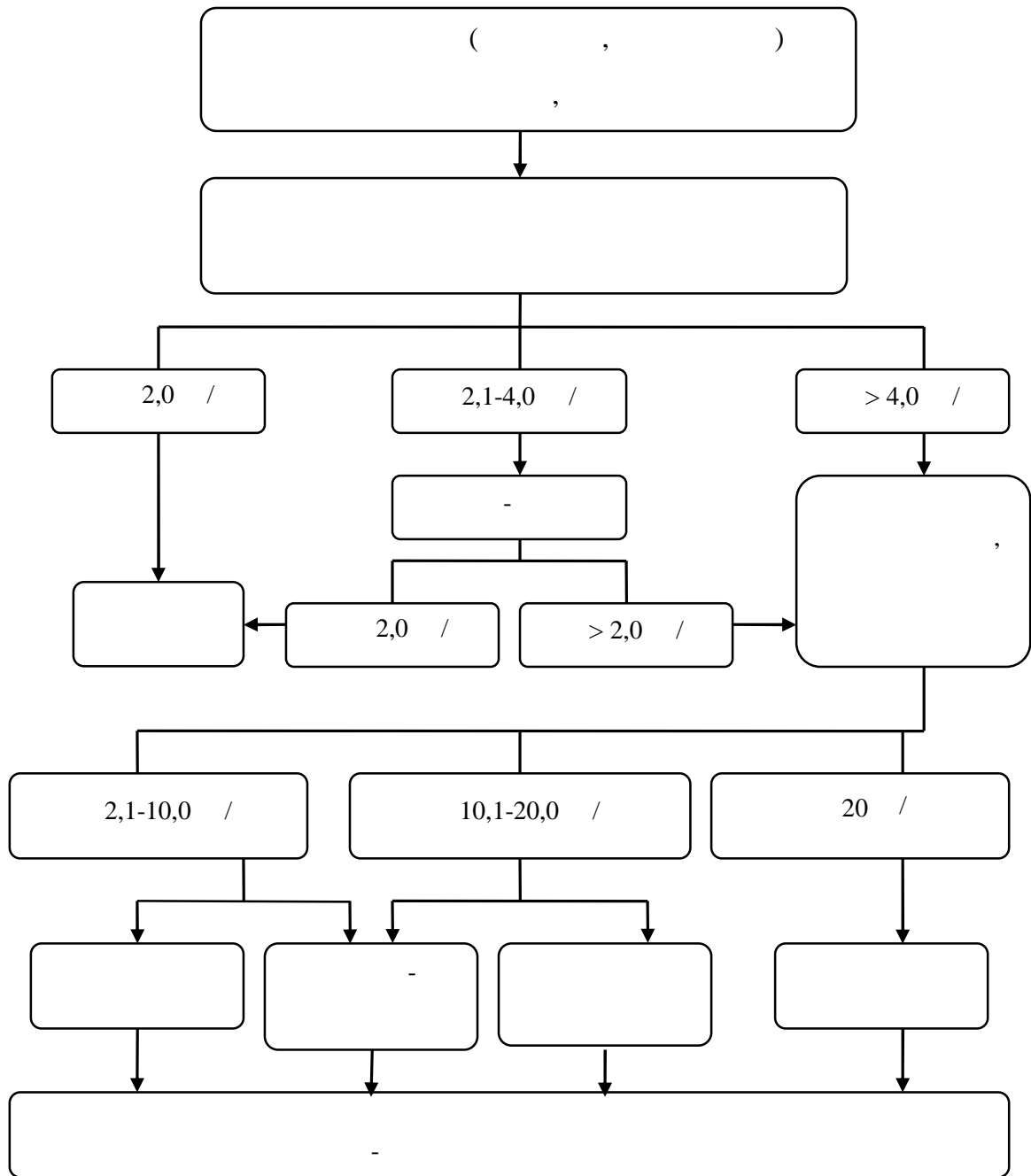
,

.

,

( ).





. 3.

1.

2,0 / (120 / )

10,0 / (600 / )

(II- )

4-

( )

450 / .

( 3).

3.

(N. Blau et al. 2014) \*.

	Phe ( )	Neo ( , )	Bio ( , )	Pri ( , )	Neo ( )	Bio ( )	SHIAA ( )	HVA ( )	SMTHF ( )	DHPR ( )
AdGTPSH	n	n	n	n			n-		n	n
ArGTPSH				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-	

\*- AdGTPSH- I; ArGTPSH- I, PTPS-6-4- SR- PCD-4- DHPR- , Phe- , Neo- , Bio- , Pri- , SHIAA-S- , HVA- , SMTHF – 5-

80%

(PTPS,

DHPR, PCD .),

800 ,

R408W,

: IVS12nt1, R261Q, R252W, R158Q,

P281L, IVS10nt546, I65T.

13 ,

59% ,

- ,

-

( ,

R408W)

(E390G, Y414C,A300S)

(Hentz C. et al., 2013)

BH4

,  
 .  
 -  
 .  
 .  
 -  
 -  
 -

( , ) .

( ) , — ,  
 ,  
 .  
 -  
 ,  
 .  
 , ( ) .

4-

4 -

360 / ( 6 / ) .



14	18	2900	87 (74)	97	421
14	18	2500	76 (64)	83	363

\* 2.3.1.2432-08 «

» .5, .5.4.

\*\*

.

,

, 1

50 .

90 35 / .

35 10

/ ( 6).

6.

	( / )
0 2	90-60
2-6	55-45
6-12	40-35
1-3	35-25
3-7	25-20
7	20-10

-

.

( 13 77,5 100

) ( , , ,

- ).

. 13-15 100

( 2).

, , , .

$$: \frac{(Ps-Pn) \cdot 100}{P}$$

Ps -  
Pn -  
P - 100

3 , 14,5  
1. ( . .5): 54,0  
2. ( . .6):  
25 14,5 = 363  
3. (1 50

6 :50 = 7,3

4. L- :  
54,0 - 7,3 = 46,7  
5. (100 20 ):

46,7 x 100:20 = 233  
6. ( . .5): 60 .  
7. ( . .5): 261 .

, , ;  
( , ), ,

, , .

,  
, , , , .  
, , , ,

«fast food»,

(

951),

(

),

( 2-3 )

,

,

.

,

4 –

(

)

4-

4

.

,

.

.

,

,



30%

4-

BH4

2 5 /

1

20 /

2 3

L- (10-15 / / )

(1-1,5 / / ), 5-

(10 / / ), 5-

25 / ,

( 7).

7.

4

( )\*

	BH4	L-		5-	**		
GTPCH	+	+	+	+	-	-	-
DRD/	-	+	+	-	-	-	-
GTPCH							
PTPS	+	-	-	-	-	-	-
PTPS	+	+	+	+	-	-	-
DHPR	-	+	+	+	+	+	+
SR	-	+	+	+	-	-	-
PCBD	+	+	+	+	-	-	-

\*\_

N.Blau 2014.

\*\*\_

，  
-  
，  
( )，  
.  
:  
- 3- - 1 ( )  
- 1 ) 1 10 ，  
- 7 12 6 - 2 ，  
- 12 -1 2 ，

( 7).

7.

	/	/
0-6	120-360	2-6
7-9	120-360	2-6
10-12	120-360	2-6
13-15	120-600	2-10
16-18	120-900	2-15

，  
-  
，  
( ， ， )，  
- ( ， )，

, , ,  
, .), 1

1 6 , - 1

.

( , , , . -  
1 . 13 .)

1 .

4 / (240 / )

« »

.

:

- - ,

. -

;

- , ,

;

- 100% ,

,

;

- «

» , ,

-

,

.

,

.

,

-

,

-

,

.

,

,

,

,

.

,

,

,

,

,

-

.

,

,

,

.

,

,

.

7- ), 4-5- 2 ( 4- 3 , ( 42 ) 1- , 2 , 70% . , ( . 2). 2-5 , ... .



.2.

- , ( ).

(15-22<sup>0</sup> ).

( , , . ).

3

	( 100 )	,	,	,
	( ),	,	,	,
13 <sup>1</sup>	13	25	52	485
15 <sup>1</sup>	15	23	51,7	474
14 – phe PREMIUM <sup>1</sup>	14	23 . .	52	460
LCP				
D -0	13	23 . .	59	495
COMIDA-PKU + LCP	11,8	27,4 . .	52,6	506
			1	
20 <sup>1</sup>	20	18	50,4	444
40 <sup>1</sup>	40	13,5	31	405
30 <sup>1</sup>	30	0	54	336
70 <sup>1,2</sup>	70	0	6,9	308
75 <sup>1,2</sup>	75	0	1,3	305
20 – phe PREMIUM <sup>1</sup>	20	18	48	434
40 – phe PREMIUM <sup>1</sup>	40	13,5	28	393
70 – phe PREMIUM <sup>1,2</sup>	70	0	0-12	280
- 1	75	0	0	300
- 2	75	0	0	300
- 3 <sup>2</sup>	75	0	0	300
	39	0,5	34	297
	25	0,5	51	309
(100 )	6,7	2,0	5,1	65
(62,5 )	10	-	4,4	58
- 2	77,5	0	0	310
D -1	20	0	73	372
D -2	40	6,1	46,9	402
D -3 <sup>2</sup>	69,1	0	23	368
D 2	69,1	1,9	23	385
COMIDA-PKU	31,1	15	40,6	422
COMIDA-PKU	31,1	14,2	40,5	419
COMIDA-PKU	31,1	14,8	40,6	422
COMIDA-PKU	31,1	14,2	38,7	415

COMIDA-PKU	31,1	13,1	41,1	412
-				
COMIDA-PKU <sup>2</sup>	73	0	0,5	296
COMIDA-PKU	45	0	38,9	335
COMIDA-PKU	45	0	36	331
-				
COMIDA-PKU <sup>2</sup>	75	0	0,4	302
COMIDA-PKU <sup>2</sup>	75	0	0,4	302

1-

2-



AdGTPSH	- - I	-
ArGTPSH	- - I	-
4		
DHPR		
GTP H		
OMIM	on-line mendelian inheritance of man - " "	
PCD	-4-	-
PTPS	6-	
SR		
	-	

1. Blau N, Burton BK, Thony B., F J van Spronsen, S.Waisbren. Phenylketonuria and BH4 Deficiencies. UNI-MED Verlag AG. Bremen-London-Boston. 79p.
2. Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Mol Genet Metab* 2011;104:S2–S9.
3. Burton BK, Grange DK, Milanowski A, et al. The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label, screening study. *J Inherit Metab Dis* 2007;30: 700–707.
4. Chace DH, Millington DS, Terada N, Kahler SG, Roe CR, Hofman LF. Rapid diagnosis of phenylketonuria by quantitative analysis of phenylalanine and tyrosine in neonatal blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1993;39:66–71.
5. Cunningham A, Bausell H, Brown M, et al. Recommendations for the use of sapropterin in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2012;106:269–276.
6. Hanley WB. Adult Phenylketonuria. *Am J Med*. 2004;117:590
7. Howell RR. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: phenylketonuria: screening and management, October 16–18, 2000. *Pediatrics* 2001;108(4):972–982.
8. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963;32:338–343
9. Gordon P, Thomas JA, Suter R, Jurecki E. Evolving patient selection and clinical benefit criteria for sapropterin dihydrochloride (Kuvan®) treatment of PKU patients. *Mol Genet Metab* 2012;105:672–676.
10. Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, et al.; Sapropterin Research Group. Efficacy of sapropterin dihydrochloride tetrahydrobiopterin, 6R-



18. . . . .  
:  
2013; 12

(5): 40–48).

19. . . . .  
:  
2010, 9, 11, . 57-162.

20. . . . .  
III

.  
.-2014- 7–8 . 69-77.

21. . . . .  
,  
.- 2011.- 8(122).- .50-53.

22. . . . .  
2009. .7, 3, .55-59.

23. . . . .  
.  
.  
. . . . ., 2002,  
.132-138.

24. , . . . .  
/  
// . - 2009. – .8, 3 (81). - .35-38.

25. . . . . 32.  
( .853-887). / :  
/ . . . . , .

2012.-936 .  
 26.MP 2.3.1.2432-08 "

" ( . 18  
 2008 ).  
 27.Bushueva T.V., Vinyarskaya I.V., Chernikov V.V., Borovik T.E.,  
 Kuzenkova L.M. Quality of life in russian children with phenylketonuria  
 Journal inherited metabolic disease Vol.37.Suppl.1 september 2014 S60-61.