

# Фенилкетонурия

Фёдоров ДК

# Патогенез



- В норме в организме человека основное количество фенилаланина утилизируется путем превращения его в тирозин, который в свою очередь служит субстратом для синтеза биогенных аминов и меланина. Лишь небольшое количество фенилаланина используется для синтеза белка. Превращение L-фенилаланина в L-тирозин осуществляется с помощью фермента фенилаланингидроксилазы (ФАГ)

В основе патогенеза гиперфенилаланинемий лежит блокирование гидроксилирования фенилаланина и превращения его в тирозин. Прямым следствием нарушения гидроксилирования являются накопление фенилаланина в крови и моче и снижение образования тирозина.

У нелеченых лиц с фенилкетонурией и ее вариантами, обусловленными недостаточностью тетрагидробиоптерина, концентрация фенилаланина в плазме достигает уровня, достаточно высокого для активации альтернативных путей метаболизма с образованием фенилпирувата, фенилацетата, фениллактата и других производных, оказывающих токсический эффект на различные органы и ткани. В наибольшей степени страдают структуры центральной нервной системы.

Фенилаланин представляет собой конкурентный ингибитор тирозиназы — ключевого фермента на пути синтеза меланина. Блокада этого пути наряду с уменьшением доступности предшественника меланина (тирозина) обуславливает недостаточную пигментацию волос и кожи

Отдельную группу представляю *атипичные варианты фенилкетонурии*.

При них симптомы очень похожи на таковые при классическом варианте заболевания. Но нет положительных продвижений по показателям развития ребенка, даже если проводить диетотерапию.

Такие варианты объясняются нехваткой дегидроптеринредуктазы, тетрагидроптерина, гуанозин-5-трифосфатциклогидролазы, 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтазы и пр.

# ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ(ФКУ)



Наследственное заболевание группы ферментопатий, связанное с нарушением метаболизма аминокислот, главным образом фенилаланина (ФА) . Возникает у 1 из 8000–15 000 новорожденных. Оно сопровождается накоплением ФА и его токсических продуктов, что приводит к тяжелому поражению ЦНС, проявляющемуся, в частности, в виде нарушения умственного развития.

В МКБ-10 заболевание регистрируется следующим образом: классическая фенилкетонурия — E70.0; другие виды гиперфенилаланинемии — E70.1.

# Фенилкетонурия 1



- **Классическая фенилкетонурия (ФКУ)** описана А.Folling., 1934г. Это аутосомно-рецессивное заболевание, которое возникает вследствие мутации гена фенилаланингидроксилазы. В основе заболевания лежит нехватка фенилаланин-4-гидроксилазы которая обеспечивает превращение фенилаланина в тирозин, результатом чего становится накопление фенилаланина и его метаболитов в тканях и физиологических жидкостях организма ребенка.

## Фенилкетонурия 2



- Впервые атипичная ФКУ описана I.Smith, 1974г. Аутосомно-рецессивная болезнь, при которой генный дефект находится в коротком плече хромосомы 4. Характеризуется она нехваткой дегидроптеринредуктазы, что приводит к нарушению восстановления активной формы тетрагидробиоптерина, а в спинномозговой жидкости и сыворотке крови снижается уровень фолатов. Результат таких изменений – метаболические блоки в механизмах превращения фенилаланина в тирозин.

## Фенилкетонурия 3



- Этот вариант болезни описал S. Kaufman в 1978 г. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно и связано с недостаточностью 6-пирувоилтетрагидроптерин синтетазы, участвующей в процессе синтеза тетрагидробиоптерина. Развивающиеся при этом расстройства сходны с нарушениями, наблюдаемыми при ФКУ 2. Частота болезни составляет 1:30000 новорожденных. .

# История изучения ФКУ



- Фенилкетонурия (ФКУ) была впервые описана в 1934 г. **Феллингом** у умственно отсталых больных со специфическим «мышинным» запахом.
- В 1953г. группа ученых из Бирмингемского детского госпиталя под руководством **Х. Биккеля** сообщили о разработке эффективной терапии ФКУ - редукционной диеты с ограничением поступления продуктов содержащих ФА.
- 1962 – **Р. Гатри** – микробиологический тест – основа скрининга



# Диагностика

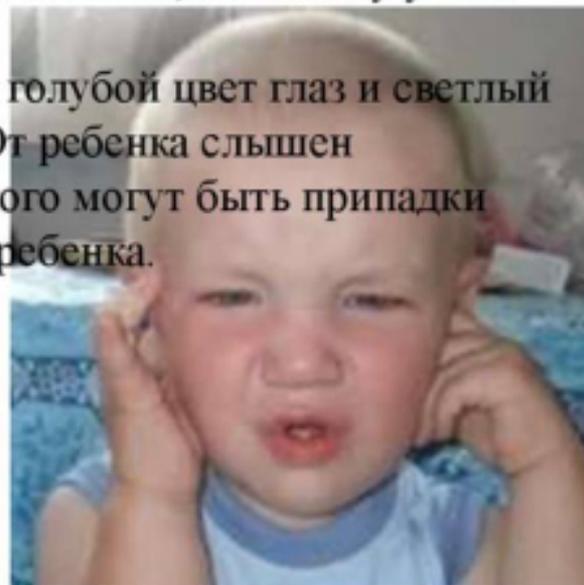


- Чрезвычайно важно установить диагноз в доклинической стадии или по крайней мере не позднее 2-го месяца жизни, когда могут проявиться первые признаки болезни. Для этого всех новорожденных обследуют по специальным программам, выявляющего повышение концентрации фенилаланина в крови уже в первые недели жизни.



С 6 месяцев у малыша заметно отставание в психическом развитии. У меньшинства детей это олигофрения в слабой степени. А более чем у половины детей фиксируют идиотию. Рост малыша с ФКУ может быть нормальным или сниженным. Зубки режутся поздно, череп может иметь размеры меньше нормы. Сидеть и ходить ребенок с фенилкетонурией начинает поздно. Детей с рассматриваемым диагнозом можно отличить по позе и походке. Они широко расставляют ноги, сгибая их в тазобедренном и коленных суставах. Шаги мелкие. При ходьбе ребенок покачивается. Сидят они в так называемом положении портного – поджав ноги, поскольку у них повышен мышечный тонус.

При фенилкетонурии (ФКУ) дети обычно имеют голубой цвет глаз и светлый оттенок волос. Кожа почти не пигментирована. От ребенка слышен «мышинный» запах. В некоторых случаях у больного могут быть припадки эпилепсии, но они проходят по мере взросления ребенка.



## Другие типичные симптомы ФКУ у детей:

- \* дермографизм
- \* потливость
- \* повышенная чувствительность к солнечным лучам и травмам
- \* акроцианоз
- \* тяжёлая экзема \* дерматит
- \* склонность к запорам
- \* артериальная гипотония
- \* расстройства аутистического спектра
- \* гиперактивность

Если не провести вовремя лечение, уровень интеллекта ребенка будет составлять менее 50. В возрасте 18 месяцев могут появиться судорожные приступы. Исчезают они спонтанно. В раннем возрасте приступы часто проходят в форме инфантильных спазмов, далее становятся тоникоклоническими припадками.

В роддоме у каждого ребенка берут несколько капель периферической крови из пяточки. Это делается натошак, через три часа после кормления. У доношенных детей анализ берут на четвертый день жизни, а у недоношенных на седьмой. У тех новорожденных, которые появились на свет не в родильных домах, важно взять анализ на протяжении первых трех недель.

Кровь наносят на специальный тест-бланк, который потом отправляют в лабораторию для проведения генетического исследования. Там на протяжении суток проводится анализ крови на содержание в ней аминокислоты — фенилаланина. Результаты теста заносятся в обменную карту ребенка в виде штампа: «На ФКУ и ВГ обследован».

В том случае, если в анализе обнаруживают измененный ген, то родителей с ребенком приглашают в медико-генетический центр для обследования.

Применяют тест Гатри, пробу Феллинга, флуориметрию, хроматографию, МРТ, электроэнцефалографию.

ЭЭГ позволяет обнаружить нарушения в основном в виде паттерна гипсартимии, даже если приступов у ребенка не наблюдалось. Также находят фокусы спайк- и полиспайк-разрядов (единичные и множественные).

МРТ не находит изменений сигнала в стволе, мозжечке или коре головного мозга. Изменения на МРТ не коррелируют с уровнем интеллекта, они зависят от содержания фенилаланина в крови.

ФКУ может быть диагностирована на основе обнаружения следующих признаков:

- стойкой гиперфенилаланинемии (более 240 ммоль/л);
- вторичного дефицита тирозина;
- экскреции фенилкетонов с мочой (проба Феллинга на экскрецию фенилпировиноградной кислоты).

# ЛЕЧЕНИЕ



- Основная цель лечения — снизить ФА крови, повысить толерантность (переносимость) ФА, получаемого с натуральной пищей, избежать тяжелой неврологической симптоматики и улучшить качество жизни.

Патогенетическим методом лечения ФАГ-зависимой ФКУ и ГФА является диетотерапия, основанная на резком ограничении фенилаланина в рационе больных детей за счет исключения высокобелковых продуктов. Недостающее количество белка восполняется за счет специализированных лечебных продуктов, частично или полностью лишенных фенилаланина . .

Диетотерапия – патогенетически обоснованный и до настоящего времени наиболее эффективный метод лечения классической ФКУ. Диетотерапия должна быть начата не позднее первых недель жизни ребенка. Согласно современным данным, диетическое лечение назначают при уровне ФА на скрининге  $\geq 360$  мкмоль/л ( $\geq 6$  мг/дл).

Рацион больного ФКУ строят по принципу резкого ограничения фенилаланина, поступающего с пищей. Из питания исключают продукты с высоким содержанием белка (соответственно и фенилаланина): мясо, мясопродукты, рыбу, рыбопродукты, творог, яйцо, бобовые, орехи, шоколад и др. Допустимые в диете натуральные продукты, такие как женское молоко, детские молочные смеси (для детей в возрасте до 1 года), овощи, фрукты и некоторые другие продукты с низким содержанием белка вводят в соответствии с подсчетом содержащегося в них фенилаланина.

Очень важно! Применение диетотерапии на позднем этапе не вернет ребенку нормального интеллекта. Дети, у которых это заболевание не диагностируют сразу при рождении, а выявляют по умственной отсталости, не могут быть излечены.

По достижении 12-14 лет такие дети могут переходить на нормальное питание и никаких признаков отравления фенилаланином у них не наблюдается. Однако женщина, которая в детстве переболела ФКУ, должна снова перейти на диету и употреблять только продукты с пониженным содержанием фенилаланина перед зачатием, и оставаться на этой диете во время беременности и кормления грудью. Если она не сделает этого, то ее ребенок подвергается риску замедленного физического и умственного развития, даже если его отец не является носителем гена ФКУ.

## Новые методы лечения

В настоящее время интенсивно разрабатываются сразу несколько видов альтернативной терапии ФКУ. Среди них: так называемый метод «больших нейтральных аминокислот» (large neutral amino acids), энзимотерапия фенилаланингидроксилазой, фенилаланинаммониализой; лечение тетрагидробиоптерином (*Сапроптерин*) .

Есть данные об успешном лечении пациентов с умеренной или легкой ФКУ с применением тетрагидробиоптерина (10–20 мг/кг/сут) .

D. M. Ney и соавт. (2008) показали, что использование пищевых гликомакропептидов при ФКУ (с ограниченной дотацией незаменимых кислот) снижает концентрации фенилаланина в плазме крови и головном мозге, а также способствует адекватному физическому развитию. Экспериментальным методом лечения ФКУ является введение гена фенилаланингидроксилазы непосредственно в пораженные клетки печени. В РФ указанные методы в настоящее время не применяются.

## ПРОФИЛАКТИКА



- Необходимо своевременное выявление ФКУ с использованием соответствующих скрининг-тестов в родильных домах, а также генетическое консультирование. Будущим матерям с ФКУ для предотвращения повреждения плода до зачатия и на протяжении всей беременности рекомендуется строго соблюдать диету с низким содержанием фенилаланина, поддерживая его уровень  $< 4 \text{ мг\%}$  ( $< 242 \text{ мкмоль/л}$ ). Потомство матерей с легкой ФКУ (фенилаланин  $< 6,6 \text{ мг\%}$  или  $< 400 \text{ мкмоль/л}$ ) не страдает .