

Введение

Актуальность темы

Фенилкетонурия (ФКУ) — генетическое заболевание, характеризующееся нарушениями обмена фенилаланина, и является наиболее распространенной наследственной аминоацидопатией (нарушение обмена аминокислот). Встречается с частотой 1 на 8000–15 000 новорожденных. Средняя частота по России 1:10 000.

В результате мутационной блокады ферментов, принимающих участие в обмене аминокислоты фенилаланин, развивается стойкая хроническая интоксикация и поражение ЦНС с выраженным снижением интеллекта и неврологическим дефицитом.

Цель

Показать, что при своевременной диагностике можно **полностью избежать** патологических изменений, если с момента подтверждения диагноза резко ограничить поступление в организм фенилаланина с пищей.

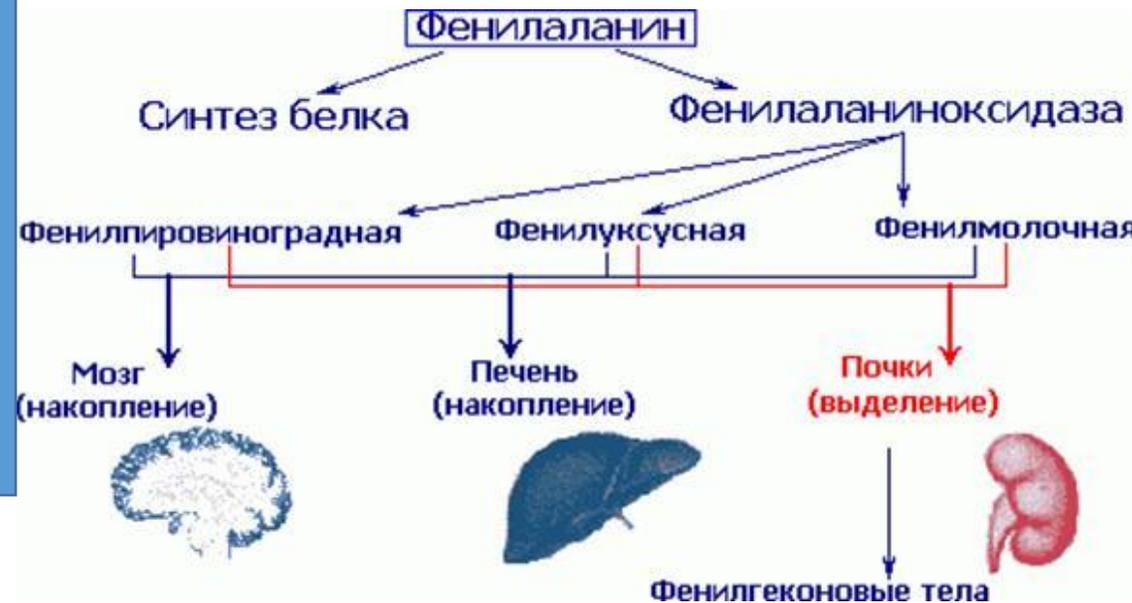
Этиология

Близкородственные браки, при которых, помимо иных патологий, повышается вероятность рождения ребенка с этим заболеванием

Мутация гена (т.е. его изменение), произошедшая по тем или иным причинам в области локализации 12 хромосомы

Патогенез

В основе болезни лежит дефицит фермента, осуществляющего превращение фенилаланина в тирозин, накопление аминокислоты и ее метаболитов в физиологических жидкостях и тканях с последующим тяжелым поражением ЦНС



В неонатальном периоде фенилкетонурия не имеет клинических проявлений, однако поступление фенилаланина с пищей вызывает манифестацию заболевания уже в первом полугодии жизни, а в дальнейшем приводит к тяжелым нарушениям развития ребенка

Классификация фенилкетонурий

Фенилкетонурия I

Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно и вызвано мутацией гена, локализуемого в длинном плече 12 хромосомы.

В основе болезни лежит дефицит фермента фенилаланин-4-гидроксилазы, обеспечивающего превращение фенилаланина в тирозин. В результате метаболического блока происходит значительное накопление в тканях и жидкостях больного организма фенилаланина и его производных.

(фенилпировиноградная, фенилмолочная, фенилуксусная кислоты, фенилэтиламин, фенилацетилглутамин)

Фенилкетонурия II

Заболевание связано с дефицитом дигидроптеридинредуктазы.

Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно. Генный дефект локализуется в коротком плече 4 хромосомы. В результате недостаточности дигидроптеридинредуктазы нарушается восстановление активной формы тетрагидробиоптерина.

Фенилкетонурию 2 называют диеторезистентной ФКУ.

Фенилкетонурия III

Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно и связано с недостаточностью 6-пирувоилтетрагидроптерин синтетазы, участвующей в процессе синтеза тетрагидробиоптерина. Фенилкетонурия 3 также диеторезистентна.

Клиника.

Фенилкетонурия I

Дети с фенилкетонурией рождаются без каких-либо признаков болезни.

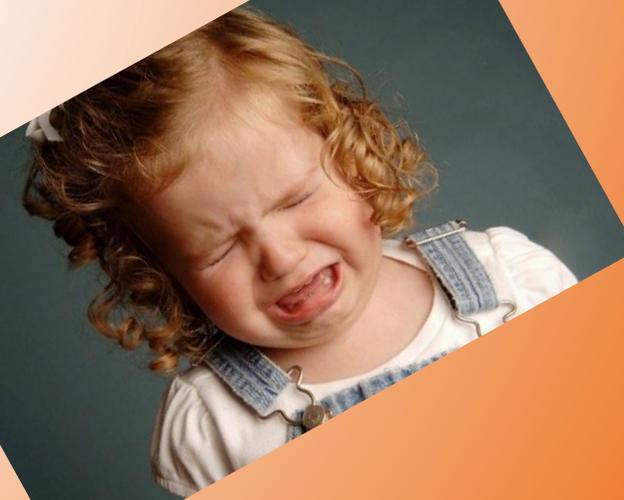
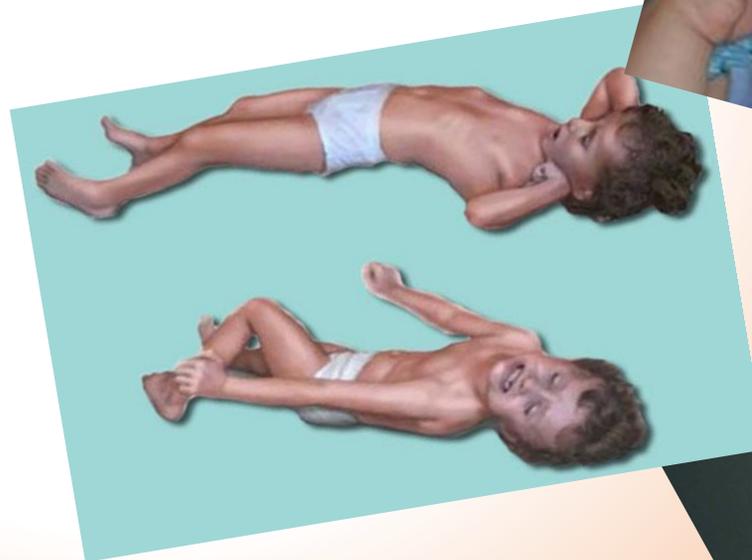
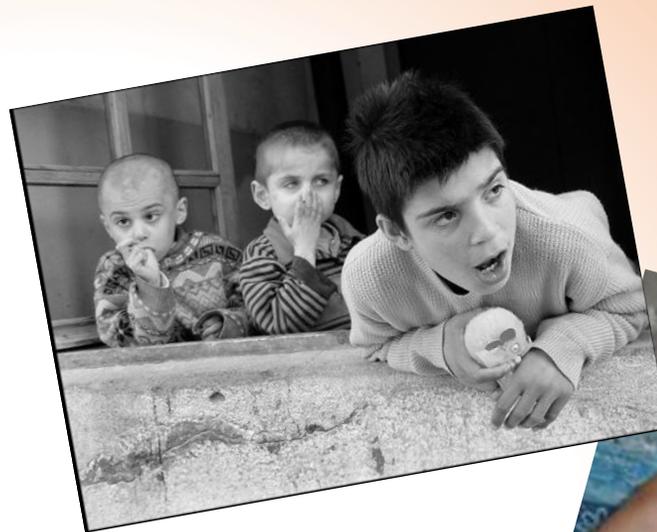
Однако уже на втором месяце можно заметить некоторые физические признаки: посветление волос, радужек глаз. Многие дети очень быстро и чрезмерно прибавляют в весе, однако остаются рыхлыми, вялыми. У большинства из них рано зарастает большой родничок. Чаще всего явные признаки болезни обнаруживаются на 4-6 месяце жизни, когда дети перестают реагировать радостью на обращение к ним, перестают узнавать мать, не фиксируют взгляд и не реагируют на яркие игрушки, не переворачиваются на живот, не сидят.



Фенилкетонурия II

В клинической картине ФКУ II преобладает тяжелая умственная отсталость, судороги, признаки повышенной возбудимости, сухожильная гиперрефлексия, мышечная дистония, спастический тетрапарез.

Течение болезни прогрессирующее и нередко приводит к смерти в 2-3-летнем возрасте. Больные, как правило, выявляются в результате массового скрининга новорожденных на ФКУ. Уровень фенилаланина в крови у этих детей увеличен, иногда может превышать 1200 мкмоль/л. Появление клинической симптоматики, как правило развивается в начале второго полугодия жизни, несмотря на диетотерапию.



Материнская фенилкетонурия

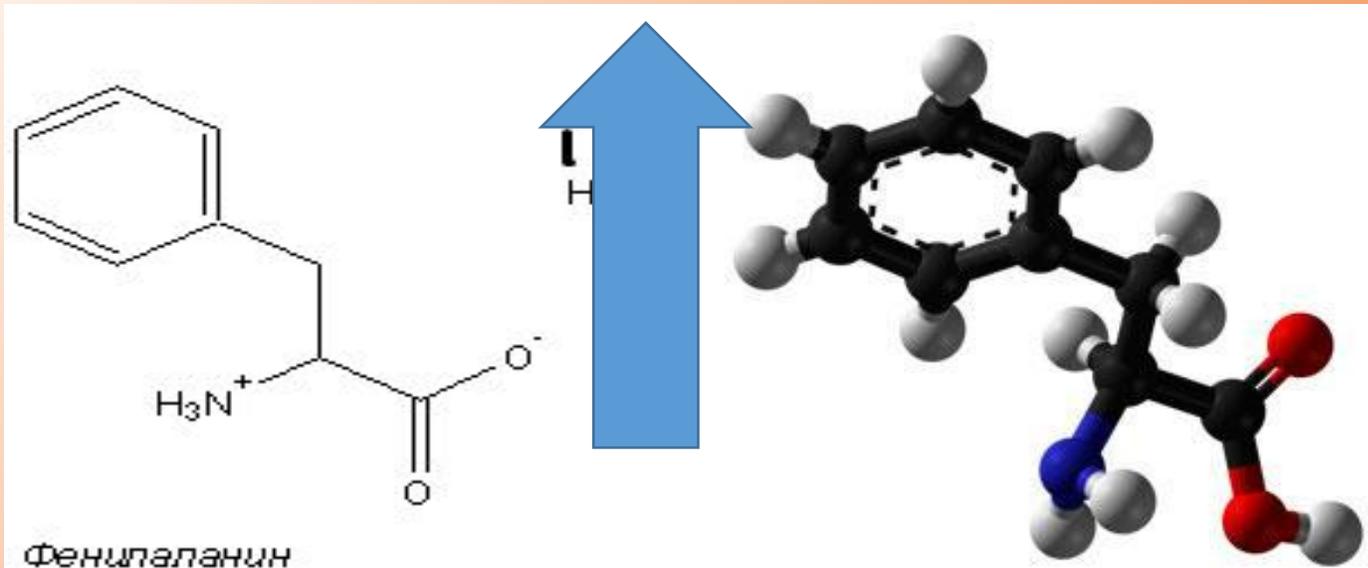
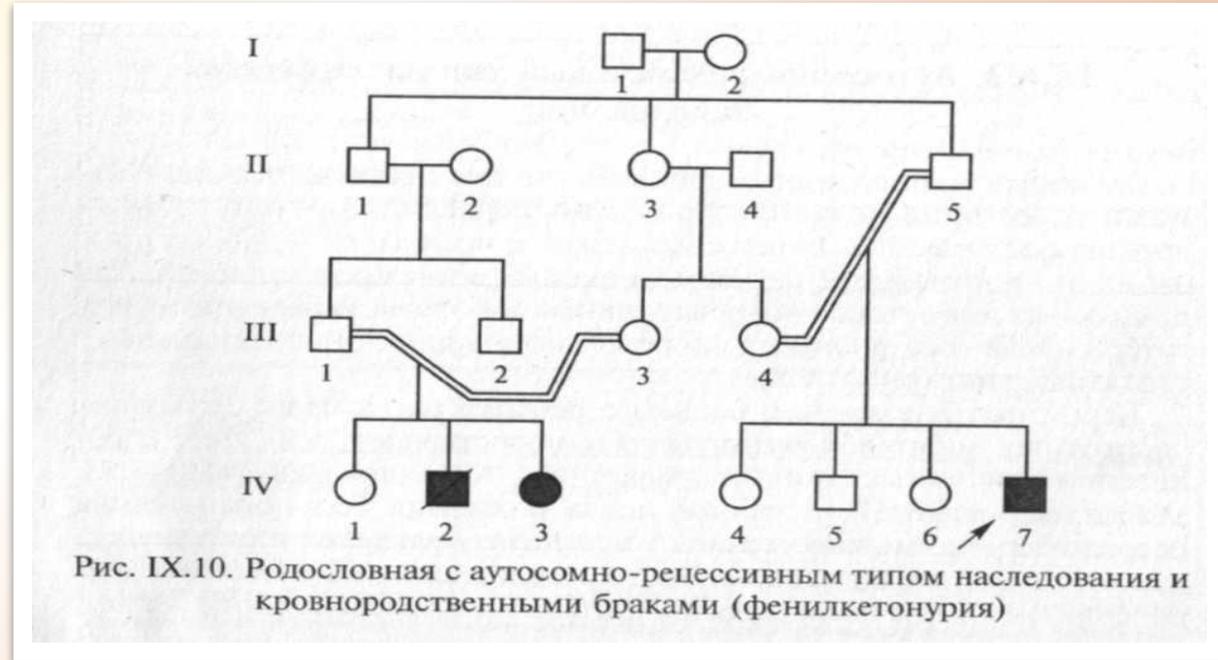
Заболевание развивается у потомков женщин, страдающих ФКУ и не получающих диету в зрелом возрасте. Патогенез мало изучен, предполагается, что он сходен с патогенезом остальных форм ФКУ. Тяжесть поражения плода коррелирует с уровнем фенилаланина в плазме матери. Так как эмбрион особенно чувствителен к тератогенным воздействиям, рекомендуется начинать диету еще до наступления беременности.



Диагностика.

Диагноз основывается на совокупности генеалогических данных, результатов клинического и биохимического обследования:

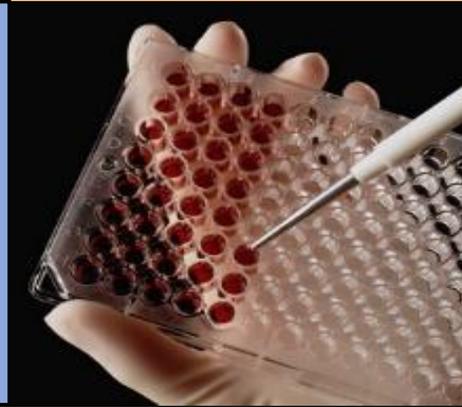
- клинические симптомы
- возможный родственный брак родителей больного ребенка
- аналогичная патология у родных или двоюродных братьев или сестер
- повышенный уровень фенилаланина в крови > 900 мкмоль/л
- присутствие в моче фенилпировиноградной, фенилмолочной, фенилуксусной кислот



Диагностика

Тест Гатри

Несколько капель крови смешиваются с бактериальной культурой, быстро растущей в среде фенилаланина. Ускоренный рост бактерий указывает на повышенное содержания в крови этого вещества.

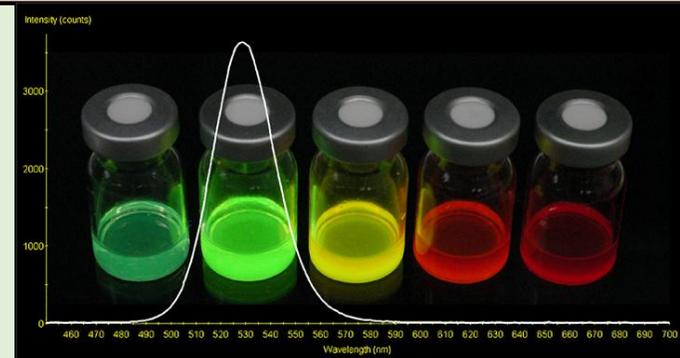


Хроматография

Вещества подвергаются маркировке, после чего, сначала в «разъединенном», а потом и в «собранном» виде, изучаются в разных фазах, например, в статике или динамике. Проводится тонкослойная хроматография аминокислот плазмы крови и мочи.

Флуориметрия

Определение концентрации фенилаланина при облучении ультрафиолетом. Позволяет обнаружить микродозы вещества.



Проба Феллинга



Это тест на обнаружения ферментов, который выявляет наличие сахара в моче.

Взвешивают кристаллы и растворяют в 5 мл раствора трихлористого железа. Моча приобретает зеленоватый цвет.

Поиск мутантного гена

Проводится прямой поиск мутантного гена с помощью синтетических олигонуклеотидных зондов. Помимо этого возможно прямое определение мутаций в гене фенилаланингидроксилазы или косвенное подтверждение наследования мутантного локуса.

На 4-5 день жизни у новорожденного берется несколько капель крови из пятки на бланк особой фильтровальной бумаги и отправляется в специальную лабораторию для тестирования. Целью скрининга является раннее выявление заболевания и назначение диетического лечения больным до достижения ими 8-недельного возраста.



Лечение

Диетотерапия

Единственным лечением, способным предотвратить развитие слабоумия или уменьшить его степень, является диета, исключающая поступление в организм фенилаланина сверх того минимального количества, которое необходимо для образования собственных белков организма и его роста. Поэтому смысл диетического лечения сводится к резкому ограничению естественного белка с пищей.

Для такого ограничения приходится полностью исключить из питания ребенка такие богатые белками продукты как мясо, колбасы, рыбу, бульоны, яйца, творог, сыр, мучные изделия, каши из естественных круп, фасоль, орехи, шоколад. Меню для детей составляется из фруктов, овощей, крахмальных изделий, жиров, со строгим учетом содержания в них фенилаланина.



Красный список	Жёлтый список	Зелёный список
Все виды мяса	Молочные продукты	Фрукты
Колбасные изделия	Рис и кукуруза	Ягоды
Все виды рыбы	Овощи (картофель, капуста)	Зелень
Морепродукты	Овощные консервы	Овощи
Яйца		Рисовая, кукурузная мука
Сыры		Крахмал и саго
Творог		Сахар и варенье
Орехи		Мед
Хлеб и хлебобулочные изделия		Сливочное и растительное масло, топленый жир
Кондитерские изделия		
Крупы и хлопья		
Продукты из сои		
Поп-корн		
Аспартам		

Допустимое суточное количество фенилаланина для больных ФКУ детей различных возрастных групп.

Возраст	Кол-во фенилаланина (мг/кг)
1-1,5 года	35-30
1,5-3 года	30-25
3-5 лет	25-20
Старше 5 лет	20-15



Лечение

Медикаментозное лечение

При стандартном, медикаментозном лечении фенилкетонурии, используют препараты ноотропной группы, лекарства, содержащие сбалансированное количество витаминов, аминокислот и белков. При атипичной форме фенилкетонурии у детей – назначают таблетки дегидробиоптерин и леводол. Если нужна дополнительная коррекция нейромедиаторов, назначают – наком, мадопар. Пациентом старшего поколения, назначают препараты растительного происхождения с содержанием фенилаланингидроксилазы.



Дополнительная терапия.

-Массаж и лечебная физкультура.

-Интеллектуальная реабилитация, в том числе с использованием современных компьютерных технологий: средств трехмерного моделирования и распознавания речи, программно-аппаратных комплексов создания виртуальной реальности. Компьютерные системы создают для больного ребенка новый собственный мир и постепенно адаптируют его к миру реальному.



Сестринский уход за детьми больными фенилкетонурией.

Медицинская сестра обеспечивает:

- соблюдение ребёнком диеты;
- проветривание, кварцевание, влажную уборку с дезинфицирующими средствами палат;
- смену стерильного белья;
- уход за полостью рта, кожей, слизистыми, половыми органами;
- своевременный и правильный приём ребёнком лекарственных препаратов и контроль побочных эффектов лекарственной терапии;
- контроль АД, ЧДД, пульса, массы тела и величины суточного диуреза;
- подготовку ребёнка к лабораторным и инструментальным исследованиям;
- чёткое и своевременное выполнение назначений врача.

Заключение

Своевременная диагностика фенилкетонурии позволяет вовремя начать диетотерапию и избежать серьезных последствий для здоровья ребенка и снизить экономические издержки, связанные с социальной реабилитацией при поздней диагностике ФКУ.

Для этого необходимо:

1. Стремиться к 100% охвату скринингом новорожденных детей. Учитывая высокую частоту встречаемости ФКУ, это важное мероприятие для раннего выявления больных детей и предотвращения необратимых изменений.
2. Выявление семей риска и проведение в них медико-генетического консультирования. Семьи риска выявляются по данным скрининга и по обращаемости; последняя зависит от грамотности врачей и уровня информированности населения.
3. Проведение медико-генетического консультирования с использованием ДНК-диагностики, для подтверждения носительства мутации. Использование пренатальной диагностики в семьях риска.
4. Повышение уровня подготовки врачей-педиатров. Для полноценного развития ребенка, необходимо наличие грамотных специалистов по диетотерапии ФКУ, психологической и нейрореабилитации. Для этого, возможно, необходимо создание специализированного центра или ассоциации родителей, имеющих детей с ФКУ.