

ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ

 Premilife

ВЫПОЛНИЛА: ПИРМАГОМЕДОВА А.Ф
РУКОВОДИТЕЛЬ : ТКАЧЕВА Н.В

Phenylketonuria



ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ(ФКУ)



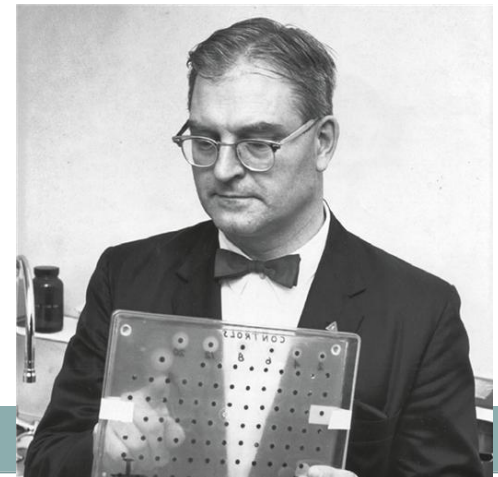
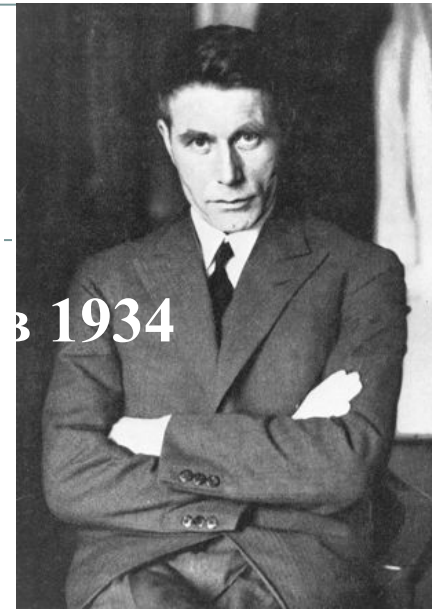
Наследственное заболевание группы ферментопатий, связанное с нарушением метаболизма аминокислот, главным образом фенилаланина (ФА) . Возникает у 1 из 8000–15 000 новорожденных. Оно сопровождается накоплением ФА и его токсических продуктов, что приводит к тяжелому поражению ЦНС, проявляющемуся, в частности,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

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

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



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

Классификация



Фенилкетонурия 1



- **Классическая фенилкетонурия (ФКУ)** описана А.Фоллинг., 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.

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 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. .

Материнская фенилкетонурия



-заболевание, сопровождающееся снижением уровня интеллекта (до умственной отсталости) среди потомства женщин, страдающих ФКУ и не получающих специализированную диету в совершеннолетнем возрасте

Наиболее вероятная причина симптомов материнской фенилкетонурии – тормозящее влияние высоких концентраций ФА на синтез структуральных белков, что препятствует правильному развитию структуры органов и систем. Фенилаланин оказывает токсическое действие на формирующиеся системы (сердечно-сосудистую, мозг, пищеварительный тракт, костную систему)



- **1956** год - Американский педиатр Dent обратил внимание на проблему врождённых пороков у детей матерей с гиперфенилаланинемией.
- **1967** год - Stevenson i Huntley постулировали, что высокие концентрации фенилаланина в сыворотке крови беременной женщины с фенилкетонурией могут быть причиной рождения ребёнка с низкой массой тела, микроцефалией, пороками костной и сердечно-сосудистой систем.
- **1970** год - описано 79 новорожденных у матерей с фенилкетонурией, которые родились с врождёнными пороками.
- **1971** год - Hawell i Stevenson описали 42 случая, а в 1973 - Peny 104 случая детей матерей с гиперфенилаланинемией, у которых отмечена причинно-следственная зависимость между степенью интеллектуального недоразвития, и величиной концентраций фенилаланина в сыворотке крови матери.

R. Koch и соавт. (2008) при аутопсии головного мозга младенца, у матери которого отмечалась ФКУ (без адекватного контроля за уровнем фенилаланина в крови), обнаружили ряд патологических изменений: низкий вес мозга, вентрикуломегалию, гипоплазию белого вещества и задержку миелинизации (без признаков астроцитоза); хронических изменений в сером веществе головного мозга не было обнаружено. Предполагается, что нарушения в развитии белого вещества мозга ответственны за формирование неврологического дефицита при материнской ФКУ

Тяжесть поражения плода прямо пропорциональна содержанию аминокислоты фенилаланина в плазме крови матери. Причем ее содержание в организме плода оказывается выше, чем у матери, что связано с ее накоплением в плаценте. Тем не менее предположение о прямом токсическом влиянии аминокислоты фенилаланина на организм ребенка точного подтверждения еще не получило. Появление симптомов, характерных для этой болезни, у потомства не зависит от наличия или отсутствия признаков умственной отсталости у матери.

Признаки материнской фенилкетонурии включают в себя повышенную частоту спонтанных абортс у больных женщин, снижение массы и роста детей при рождении, умственную отсталость, маленькие размеры головного мозга, врожденные пороки сердца, умеренное увеличение содержания фенилаланина в крови детей. Умственная отсталость встречается у 92% родившихся детей, маленькие размеры головного мозга — у 73%, внутриутробная задержка роста — у 40%, различные аномалии развития — у 12% детей.

Частота отдельных признаков заболевания у ребенка резко снижается при уменьшении содержания фенилаланина в крови беременной женщины. В связи с этим целью диетического лечения материнской фенилкетонурии является снижение уровня фенилаланина в крови матери, что предотвращает повреждение плода. Так как эмбрион особенно чувствителен к такому виду воздействия, беременность при ФКУ должна быть заранее запланирована, а строгое соблюдение диеты начато ещё до зачатия. Уровень фенилаланина в крови ещё до зачатия должен быть снижен до 100-250 мкмоль/л (2-4 мг%), и поддерживаться в этих пределах в течение всей беременности. При этом важно избежать недостатка незаменимых аминокислот. В процессе лечения необходим контроль уровня фенилаланина и его производных в биологических жидкостях, таких как сыворотка крови и моча. Адекватное и вовремя начатое лечение помогает предотвратить все или большинство проявлений материнской фенилкетонурии.

Клинические проявления

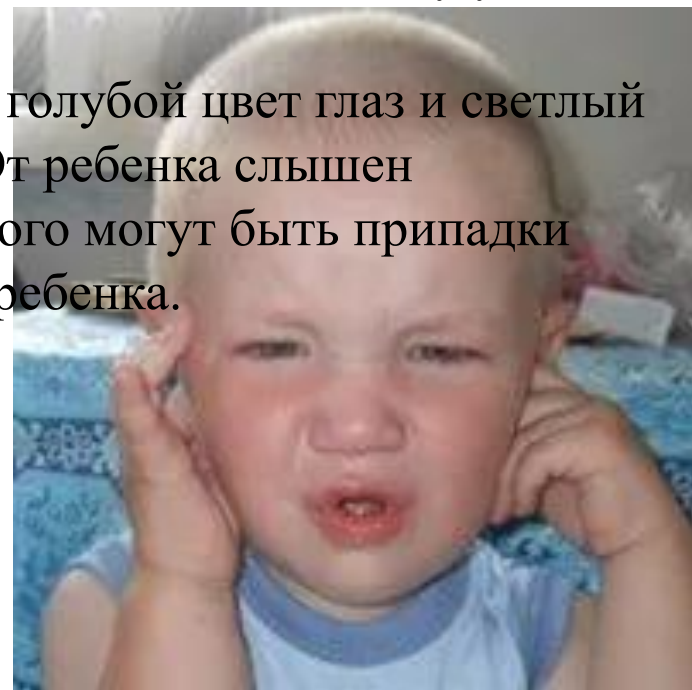


Дети с фенилкетонурией рождаются без каких-либо признаков болезни. Симптомы фенилкетонурии начинают быть заметны в возрасте 2-6 месяцев. Типичные проявления:

- * отсутствие интереса к окружающему миру
- * выраженная вялость
- * рвота
- * беспокойство
- * повышенная раздражительность

С 6 месяцев у малыше заметно отставание в психическом развитии. У меньшинства детей это олигофрения в слабой степени. А более чем у половины детей фиксируют идитию. 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 «мышиный» 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.

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.**



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 гиперфенилаланиемии (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 ≥ 360 мкмоль/л (≥ 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, фенилаланинаммониалиазой; лечение тетрагидробиоптерином (*Сапроптерин*).

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

D. M. Neu 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.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

