

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ ФЕНИЛКЕТОНУРИИ

Г. В. Клиточенко, Н. В. Малюжинская, К. В. Степаненко

**Волгоградский государственный медицинский университет, Россия,
кафедра детских болезней педиатрического факультета**

В статье представлены современные данные о возможностях диагностики и лечения наследственных нарушений обмена фенилаланина у детей. Представлены также данные о клинических проявлениях и патогенезе. Особое внимание уделено диетотерапии данного патологического состояния.

Ключевые слова: дети, фенилкетонурия, клиника, диагностика, диетотерапия.

Фенилкетонурия (ФКУ) – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное нарушением обмена незаменимой аминокислоты фенилаланина (ФА), поступающей в организм человека с белковой пищей.

Частота заболевания значительно варьирует в зависимости от популяции: от 1 : 4 370 в Турции до 1 : 80 500 в Японии.

Наибольшую распространенность данная патология получила у лиц европеоидной расы, однако, и у них его частота существенно различается в различных регионах и этнических группах. По данным европейских центров скрининга фенилкетонурии, частота заболевания в восточно-европейской популяции выше, чем в популяциях запада и юго-запада Европы. Так, частота ФКУ в Ирландии составляет 1 : 4 500 новорожденных, в Югославии 1 : 7 300, тогда как в Италии 1 : 12 280, Греции 1 : 18 640. В Скандинавских популяциях частота ФКУ исключительно низка, особенно в Финляндии (1 : 71 000) и Швеции (1 : 43 230).

В России, по данным неонатального скрининга, частота фенилкетонурии составляет 1 : 7 000 и колеблется по регионам от 1 : 4 735 в Курской области до 1 : 18000 в Республике Тыва. В Санкт-Петербурге частота ФКУ 1 : 7 600 новорожденных, в Москве 1 : 6 772.

Патогенез обусловлен дефицитом фермента фенилаланингидроксилазы (ФАГ), приводящим к накоплению в биологических жидкостях фенилаланина (гиперфенилаланинемии) и продуктов его распада. Заболевание вызвано мутацией гена фенилаланингидроксилазы (PAH), локализующегося на длинном плече хромосомы

12, участке 12q22–q24.1. Тип наследования – аутосомно-рецессивный.

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 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 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 при этом страдают структуры центральной нервной системы.

Выраженное повреждение мозга может быть связано с рядом эффектов избытка фенилаланина:

- лишением мозга других аминокислот, необходимых для синтеза белка, что объясняется, вероятно, торможением их всасывания в желудочно-кишечном тракте или нарушением реабсорбции из почечных канальцев в условиях избыточного содержания фенилаланина в жидких средах организма;

- нарушением образования или стабилизации полирибосом;

- снижением синтеза миелина и недостаточным синтезом норадреналина и серотонина, имеющих исключительно важную роль в созревании и функционировании 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 [5].

Клиническая картина. Манифестация фенилкетонурии при отсутствии лечения развивается на первом году жизни, обычно в возрасте 2–6 месяцев. Первыми проявлениями болезни служат вялость ребенка, отсутствие интереса к окружающему, иногда повышенная раздражительность, беспокойство, срыгивания, нарушение мышечного тонуса (чаще мышечная гипотония), судороги, признаки атопического дерматита. В психоневрологическом статусе отмечаются задержка статикомоторного и психоречевого развития, возможно формирование микроцефалии, симптоматической эпилепсии, а некоторых случаях гидроцефалии. Характерны такие фенотипические особенности, как гипопигментация кожи, волос, радужной оболочки глаз. Обращает на себя внимание своеобразный «мышинный» запах мочи больных.

Эпилептические приступы встречаются почти у половины больных и в некоторых случаях могут служить первым признаком болезни. Обычно отмечаются генерализованные пароксизмы по типу инфантильных спазмов в виде «кивков» и «клевков», могут наблюдаться абсансы. Приступы носят упорный характер и плохо поддаются антиконвульсантной терапии. При отсутствии специфического лечения болезнь медленно прогрессирует. Умственная отсталость достигает, как правило, глубокой степени, IQ составляет около 20 единиц. В психологическом статусе больных отмечают нарушение игровой и предметной деятельности, отсутствие дифференцировки эмоциональных реакций, недостаточность экспрессивной и импрессивной речи. Могут наблюдаться

двигательные, психопатоподобные и шизофреноподобные расстройства.

Диагностика. ФКУ можно диагностировать уже в первые недели или даже дни жизни ребенка, когда клинические проявления еще отсутствуют. Для этого проводят биохимический скрининг новорожденных на наличие гиперфенилаланинемии.

В мировой практике массового обследования новорожденных на фенилкетонурию выделяются два этапа: определение уровня фенилаланина (также соотношения фенилаланин / тирозин) в крови и дифференциальная диагностика выявленных форм нарушения обмена. Для определения содержания фенилаланина в крови новорожденного ребенка используются разные методические подходы:

Флюориметрия – количественный биохимический метод определения фенилаланина в крови с помощью современных автоматических флюориметров. Широко используется для проведения массового автоматизированного скрининга.

Тандемная масс-спектрометрия – аналитический метод исследования, основанный на определении отношения массы к заряду ионов, образующихся при ионизации исследуемых компонентов пробы, осуществляет качественную и количественную идентификацию аминокислот. Метод позволяет одновременно определять уровень фенилаланина и тирозина, соотношение концентраций позволяет косвенно оценить степень снижения активности фенилаланингидроксилазы.

Биологическим материалом для всех исследований служат высушенные пятна капиллярной крови новорожденных на тест-бланках.

Главным критерием диагностики является повышенное содержание фенилаланина в крови. Для всех указанных методов уровень ФА в крови человека выше 2,0 мг/дл (120 мкмоль/л) квалифицируют как гиперфенилаланинанию. ГФА с уровнем выше 10,0 мг/дл (600 мкмоль/л) относят к ФКУ [4].

Молекулярно-генетическая диагностика является важным этапом обследования. Существующие наборы позволяют определять частые мутации в гене PAH, имеющиеся у 80 % больных ФКУ. При отсутствии исследуемых мутаций

у пациента рекомендуется проведение секвенирования гена PАН.

В настоящее время известно более 800 мутаций в гене PАН, спектр и распространенность которых имеет этнические особенности. Для европеоидной расы мажорной мутацией в гене PАН является мутация R408W, в то время как в Японии и Китае данная мутация не найдена. Большинство генетических изменений гена PАН – это миссенс-мутации во всех 13 экзонах гена или нетранслируемых фланкирующих участках гена, составляющие 59 % всех вариантов. Также обнаружены мутации сплайсинга, нонсенс-мутации, мутации сдвига рамки считывания, более крупные делеции и инсерции. Разные мутации влияют на работу фермента PАН в различной степени – этим может объясняться большое разнообразие показателя ФА в крови больных ФКУ. Большое количество мутаций гена PАН (например, R408W) приводят к резидуальной активности фермента ФАГ. При других мутациях (E390G, Y414C, A300S) толерантность к фенилаланину выше и клиническая картина ФКУ менее выражена. Следует отметить, что при определенных мутациях в гене PАН, обуславливающих остаточную активность фермента ФАГ, введение кофактора ВН4 или его синтетических аналогов в терапию приводит к повышению или восстановлению активности фенилаланингидроксилазы, что позволяет расширить диету с увеличением в рационе квоты натурального белка.

При отсутствии данных неонатального скрининга диагностика заболевания основывается на совокупности генеалогического анамнеза, результатов клинического и биохимического обследования. В этих случаях главным для установления диагноза остается биохимический критерий – высокое содержание фенилаланина в сыворотке крови. В дальнейшем рекомендуется проведение молекулярной диагностики.

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 ФКУ 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.

При расчетах питания рекомендуется ориентироваться на нормы физиологической потребности в основных нутриентах для больных детей различных возрастных групп, допускается уменьшение количества суточного белка (не более 10 %) в зависимости от толерантности больного к пище и к фенилаланину, а также от состояния нутритивного статуса. Недостающее количество белка восполняется за счет специализированных лечебных продуктов – смесей аминокислот без фенилаланина и низкобелковых продуктов питания.

Аминокислотные смеси различаются по содержанию белка (от 13 г до 77,5 г на 100 г сухого продукта) и других питательных веществ (углеводы, жиры, витамины, микро- и макроэлементы). Все смеси в своем составе не содержат фенилаланин.

Аминокислотные смеси с содержанием 13–15 г белка в 100 г сухой смеси предназначены для детей первого года жизни. Детям более старшего возраста назначают смеси с более высоким содержанием белка [2].

При организации диетотерапии необходимо учитывать клиническую форму заболевания, уровень ФА в крови, возраст ребенка, нутритивный статус (физическое развитие), толерантность ребенка к пищевому ФА, количество ФА и натурального белка, получаемого с пищей, количество основных пищевых веществ и энергии в лечебном рационе.

При назначении диеты важен индивидуальный и дифференцированный подход к использованию специализированных и натуральных продуктов соответственно возрасту ребенка.

Для больных ФКУ независимо от возраста, сохраняется запрет на продукты, наиболее богатые ФА, такие как мясо, рыба и изделия из них. Творог, твёрдые сыры, бобовые, куриные яйца, орехи могут в ограниченном количестве входить в рацион пациентов старшего возраста с учетом толерантности к ФА. Не рекомендуется употребление пациентами с ФКУ продуктов «fast food», газированных напитков с подсластителями (аспартам или пищевая добавка E951), содержащими ФА.

Тактика диетотерапии при сопутствующих заболеваниях (выраженная гипертермия, интоксикация, различные диспепсические явления), а также при отказе от приема аминокислотной смеси заключается в кратковременном (на 2–3 дня) прекращении диетотерапии с заменой лечебных продуктов на натуральные с невысоким содержанием белка. После стихания острого периода болезни в рацион ребенка вновь вводится специализированный продукт, но за более короткий период, чем в начале лечения. Если ребенок с ФКУ не отказывается от пищи во время болезни, то лечение сопутствующих соматических проводится по общепринятой схеме и не требует прекращения диетотерапии [1].

Медикаментозная терапия ФКУ. Синтетический аналог ВН4 – сапроптерина дигидрохлорид является вспомогательным методом лечения чувствительных к ВН4 терапии форм классической ФКУ. Тестирование потенциальной чувствительности к лечению и лечение сапроптеринем проводят и контролирует врач, который осуществляет лечение и наблюдение пациентов с ФКУ.

Ответ на лечение препаратом сапроптерина дигидрохлоридом оценивается по степени сни-

жения концентрации фенилаланина в крови больного при соблюдении стабильной гипофенилаланиновой диеты. Пациент считается чувствительным, если разница уровня ФА, полученного по окончании периода оценки ответа на лечение, и исходного уровня ФА перед началом приема препарата составляет 30 % и более. При необходимости длительная медикаментозная терапия у больных ФКУ, отвечающих на лечение сапроптерина дигидрохлоридом снижения уровня ФА в крови, проводится в комбинации с диетой при использовании аминокислотных смесей, количество которых определяет врач [7].

Ведение пациентов. Заболевание диагностируется в результате неонатального скрининга, выявленные больные находятся на диспансерном учете в медико-генетических центрах (консультациях), где назначается лечение, включающее диетотерапию и осуществляется контроль за адекватностью его проведения.

Рекомендуется следующая схема контроля за содержанием ФА в крови у больных ФКУ:

- в возрасте до 3 месяцев – 1 раз в неделю (до получения стабильных результатов) и далее 1 раз в 10 дней;
- с 1 года до 6 лет – не менее 2 раз в месяц;
- с 7 до 12 лет – не менее 1 раза в месяц;
- после 12 лет – 1 раз в 2 месяца.

Терапевтический диапазон уровня ФА в сыворотке крови может быть расширен в зависимости от возраста и ослабления диетических ограничений [8].

На фоне лечения необходимо проводить контроль за нутритивным статусом больного, физическим и интеллектуальным развитием. Большинство детей с ФКУ находятся на этапе амбулаторнополиклинического наблюдения, где осуществляется контроль за состоянием их здоровья с привлечением врачей специалистов, использованием функциональных методов исследования (УЗИ, ЭЭГ, МРТ) [3], а также контроль клиничко-лабораторных показателей (общие анализы крови и мочи, общий белок и его фракции, по показаниям липидный профиль, глюкоза, ферритин, креатинин, сывороточное железо и др.), 1 раз в году рекомендуется исследовать аминокислотный спектр крови. Общий анализ крови рекомендуется делать не реже 1 раза в 6 месяцев, биохимический – 1 раз в год.

Консультация психолога для больных ФКУ подросткового возраста является обязательной и должна проходить ежегодно. Контроль фосфорно-кальциевого обмена (кальций, фосфор, остеокальцин, паратгормон и др.) должен проводиться с 1 года жизни. Пациентам старше 13 лет рекомендуется проведение денситометрии 1 раз в год.

Девочкам с ФКУ рекомендуется поддерживать содержание ФА в крови на уровне до 4 мг/дл (240 мкмоль/л) независимо от возраста с целью профилактики в дальнейшем синдрома «материнской фенилкетонурии» у будущего потомства.

Профилактика фенилкетонурии проводится в нескольких направлениях:

- проспективное медико-генетическое консультирование пар, планирующих беременность с рекомендацией обследования на гетерозиготное носительство частых мутаций в гене PАН. При выявлении ФКУ в семье – обследование родственников для уточнения гетерозиготного носительства мутации;

- в семье, где имеется ребенок с ФКУ, при последующей беременности проведение пренатальной диагностики для определения наличия патологии у плода;

- проведение неонатального скрининга с охватом 100 % новорожденных, позволяющего рано выявить заболевание, своевременно начать лечение и избежать тяжелых проявлений патологии;

- профилактика рождения детей с синдромом «материнской фенилкетонурии» от женщин, больных ФКУ, путем организации психологической помощи девочкам-подросткам по

вопросам необходимости соблюдения строгой гипофенилаланиновой диеты в пубертатный период, а также консультативной помощи по вопросам планирования семьи и беременности [9].

Прогноз заболевания зависит от своевременной диагностики, максимально раннего назначения диетотерапии и адекватного ее выполнения и контроля. Большое значение имеет приверженность лечению всех членов семьи больного, а в дальнейшем – и самого пациента, для этого необходимо организовать психолого-педагогическую поддержку, которая должна начинаться с момента рождения больного ребенка.

В случае несоблюдения рекомендаций по диетотерапии и недостаточном контроле за уровнем ФА в крови могут иметь место такие отдаленные последствия, как сниженный коэффициент интеллекта, нарушения речи и памяти, проблемы с концентрацией внимания, расстройства поведения.

В случае, если пациенты не принимают специализированные аминокислотные смеси без фенилаланина, а находятся на диете с резким ограничением высокобелковых продуктов, возможно развитие симптомов хронической недостаточности питания, нутритивного дефицита витаминов, макро- и микроэлементов и других эссенциальных факторов.

Для классической ФКУ, выявленной в первые недели жизни ребёнка, при соблюдении рекомендаций врачей по лечению, прогноз по заболеванию благоприятный. Дети посещают массовые детские и образовательные учреждения, занимаются в дополнительных кружках, в дальнейшем поступают в высшие учебные заведения [6].

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов, А. А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с фенилкетонурией и нарушениями обмена тетрагидробиоптерина / А. А. Баранов. – Москва, 2015. – 38 с. – Текст : непосредственный.
2. Диетотерапия при классической фенилкетонурии: критерии выбора специализированных продуктов без фенилаланина. – Текст : непосредственный / Т. Э. Боровик, К. С. Ладодо, Т. В. Бушуева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – № 12 (5). – С. 40 – 48.
3. Клаучек, С. В. Особенности биоэлектрической активности головного мозга детей с различными формами последствий перинатальных поражений центральной нервной системы. – Текст : непосредственный / С. В. Клаучек, Г. В. Клиточенко // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2006. – Т. 106, № 4. – С. 43 – 45.
4. Матулевич, С. А. Неонатальный скрининг на наследственные болезни Гл. 32. (С. 853 – 887) / С. А. Матулевич, Т. А. Голихина // Наследственные болезни: национальное руководство / под ред. акад. РАМН Н. П. Бочкова, акад. РАМН Е. К. Гинтера, акад. РАМН В. П. Пузырева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа. 2012. – 936 с. – Текст : непосредственный.

5. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies / N. Blau, J. B. Hennermann, U. Langenbeck, U. Lichter-Konecki. – Direct text // Mol. Genet. Metab. 2011. – Vol. 104. – S. 2 – 9.
6. Quality of life in russian children with phenylketonuria. – Direct text / T. V. Bushueva, I. V. Vinyarskaya, V. V. Chernikov [et al.] // Journal inherited metabolic disease. – 2014. – Vol. 37. – Suppl. 1. – S. 60 – 61.
7. Evolving patient selection and clinical benefit criteria for sapropterin dihydrochloride (Kuvan®) treatment of PKU patients. – Direct text / P. Gordon, J. A. Thomas, R. Suter, E. Jurecki // Mol Genet Metab. – 2012. – Vol. 105. – S. 672 – 676.
8. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. – Direct text / R. H. Singh, F. Rohr, D. Frazier [et al.] // Genet Med, e-pub ahead of print 2 January. – 2014.
9. Maternal phenylketonuria: low phenylalanine might increase the risk of intra uterine growth retardation. – Direct text / R. Tessier, E. Nowak, M. Assoun [et al.] // J. Inherit. Metab. Dis. – 2012. – Vol. 35. – S. 993 – 999.