Фенилкетонурия

Актуальность

1. Фенилкетонурия (ФКУ) является наиболее распространенной аминоацидопатией. Частота ФКУ среди новорожденных по данным массового скрининга в различных странах составляет в среднем 1:10000, однако значительно варьи­рует в зависимости от популяции: от 1:4560 в Ирландии, до 1:100.000 в Япо­нии. (см. таблицу)

**Табл. Заболеваемость ФКУ по данным массового скрининга**

|  |  |
| --- | --- |
| Москва | 1:11765 |
| Белоруссия | 1:5578 |
| Хабаровский край | 1:9708 |
| Англия | 1:14306 |
| ФРГ | 1:6697 |
| Ирландия | 1:4560 |
| Греция | 1:18460 |
| Шотландия | 1:8350 |
| США | 1:15059 |
| Австралия | 1:11224 |
| Мексика | 1:45610 |
| Япония | 1:100000 |
| ЧСФР | 1:8122 |
| Польша | 1:9248 |

1. Ребенок с фенилкетонурией выглядит при рождении здоровым. Отставание психического развития может происходить постепенно и стать очевид­ным лишь через несколько месяцев. Установлено, что нелеченный ребенок теряет около 50 баллов IQ к концу первого года жизни. Отставание психического развития обычно довольно выражено, и большинство детей нуждаются в со­циальной помо­щи.
2. В связи с тяжестью клинических проявлений и возможностью профилактиче­ского лечения ФКУ рекомендована для выявления среди новорожденных. Ранняя диагностика позволяет своевременно начать лечение и предотвратить инвалидизацию больного.
3. Лечение и реабилитация больных ФКУ требует значительных финансово-экономических затрат. Это обусловлено высокой себестоимостью продуктов лечебного питания, а также усилиями по социальной реабилитации больного.
4. Помимо этого, об актуальности заболевания, свидетельствует проблема мате­ринской ФКУ, лишь недавно появившаяся в России. Наблюдается высокая частота умственной отсталости среди потомства женщин, страдающих ФКУ и не получающих диету в зрелом возрасте.
5. Скудная клиническая картина в раннем возрасте, постепенное развитие пато­логических изменений, приводит к серьезным затруднениям в ранней диаг­ностике этого заболевания. В тоже время, диетотерапия больных с ФКУ должна находиться под тщательным динамическим контролем. А психонев­рологическая реабилитация больных (медикаментозная, физиолечение, ме­дико-педагогическая) требует индивидуального подхода. Педиатры, в чьи обязанности входит реабилитация больных ФКУ, встречаются с ней в повсе­дневной практике нечасто. Поэтому необходимо ознакомить врачей с осо­бенностями течения и лечением ФКУ.

Этиология, патогенез

По Mc Kusick выделяется несколько типов фенилкетонурии.

Фенилкетонурия I

Классическая фенилкетонурия. Была описана А. Folling в 1934 г. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно и вызвано мутацией гена ФАГ, локализую­щегося в длинном плече 12 хромосомы. В гене ФКУ выявлено 12 различных гаплотипов. При этом 90% всех генов ФКУ ассоциировано с четырьмя гапло­типами, из них гаплотип 3 характеризует около 38% всех генов ФАГ, а гапло­тип 2 - около 20%.

В основе болезни лежит дефицит фермента фенилаланин - 4 - гидроксилазы (ФАГ), обеспечивающей превращение фенилаланина в тирозин. В результате метаболического блока происходит значительное накопление в тканях и жидко­стях больного организма фенилаланина и таких его производных, как фенилпи­ровиноградная, фенилмолочная, фенилуксусная кислоты, фенилэтиламин, фе­нилацетилглютамин и др.

По мнению различных авторов в патогенезе ФКУ имеют значение следую­щие обстоятельства: прямое токсическое действие на центральную нервную систему фенилаланина и его производных, нарушения в обмене белков, липо- и гликопротеидов, расстройства транспорта аминокислот, нарушение метабо­лизма гормонов и др., а также перинатальные факторы. В последнее время все большее значение в патогенезе ФКУ придается нарушениям обмена моноами­новых нейромедиаторов (катехаламинов и серотонина). Известна исключи­тельно важная роль этих медиаторов в функционировании центральной нерв­ной системы. Исследования показали, что у больных резко снижено содержание конечных продуктов их метаболизма (гомованилиновой кислоты и 5-оксииндо­луксусной кислоты) в крови, моче и цереброспинальной жидкости.

Определенное значение в генезе церебральных расстройств могут играть на­рушения функции печени. У большинства больных ФКУ при обследовании об­наруживаются различные биохимические и морфологические изменения, свиде­тельствующие о заинтерсованности этого органа в патологическом процессе: диспротеинемия, генерализованная гипераминацидемия, повышение показателя дифениламиновой реакции, компенсированный метаболический ацидоз, при­знаки белковой и жировой дистрофии печени с нарушением окислительной и белоксинтезирующей функции клеточных органелл.

Фенилкетонурия II

Впервые атипичная ФКУ была описана I. Smith в 1974 г. S. Kaufman et al. В 1975 г. обнаружили дефицит дигидроптеридинредуктазы при этом состоянии.

Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно. Генный дефект локализу­ется в коротком плече 4 хромосомы, участке 4р15.3. В результате недостаточ­ности дигидроптеридинредуктазы нарушается восстановление активной формы тетрагидробиоптерина, участвующего в качестве кофактора в гидро­ксилировании фенилаланина, тирозина и триптофана. Вследствие этого раз­виваются метаболические блоки на путях превращения фенилаланина в тиро­зин, а также образо­вания предшественников нейромедиаторов катехоламино­вого и серотонинового ряда L-дофы и 5-окситриптофана, что подтверждается резким снижением содержания в тканях и жидкостях больного организма (в том числе в мозге и цереброспинальной жидкости) их конечных продуктов - гомованилиновой и 5-оксиндолуксусной кислот.

Существенным для патогенеза заболевания является снижение уровня фо­латов в сыворотке крови, эритроцитах и цереброспинальной жидкости. Это объяс­няется тесной взаимосвязью обмена фолатов и биоптерина, в частности участием дигидроптеринредуктазы в метаболизме тетрагидрофолиевой ки­слоты.

Фенилкетонурия III

Этот вариант болезни впервые описан S. Kaufman et al. в 1978 г. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно и связано с недостаточностью 6-пирувоил­тетрагидроптерин синтазы, участвую­щей в процессе синтеза тетрагидробиоп­терина из дигидронеоптерин трифосфата. Ключевую роль в патогенезе играет дефицит тетрагидробиоптерина. Развивающиеся при этом расстройства сходны с нарушениями, наблюдаемыми при ФКУ II.

Другие варианты ФКУ

В последние годы стали известны другие формы атипичной ФКУ, связан­ные с дефицитом тетрагидробиоптерина.

Недостаточность гуанозин 5-трифосфат циклогидролазы (S. Kaufman et al., 1987) описана по крайней мере у пяти больных. Этот фермент катализирует первую ступень синтеза тетрагидробиоптерина и при его дефиците в моче об­наруживается крайне низкая концентрация всех птеринов.

N. Blau и соавторы (1989) сообщили о новом варианте атипичной ФКУ - примаптеринурии - у двух детей с легкой гиперфенилаланинемией. Энзимати­ческий дефект пока не известен. В моче обнаруживается в больших количествах продукт изомеризации биоптерина-7 - изобиоптерин (примаптерин) и некото­рые другие его производные. Соотношение неоптерин/биоптерин у больных значительно повышено. Нагрузка тетрагидробиоптерином нормализует концен­трацию фенилаланина в сыворотке и уровень неоптерина в моче, резко повы­шает экскрецию биоптерина и примаптерина. Отличием от других атипичных форм ФКУ является нормальная концентрация в цереброспинальной жидкости нейромедиаторных метаболитов - гомованилиновой и 5-оксииндолуксусной ки­слот.

Материнская ФКУ

В процессе изучения ФКУ было обращено внимание на высокую частоту умственной отсталости среди потомства женщин, страдающих ФКУ и не полу­чающих диету в зрелом возрасте. Это состояние получило наименование мате­ринской ФКУ. Патогенез патологии мало изучен, однако предполагается, что он сходен с патогенезом остальных форм ФКУ. Тяжесть поражения плода корре­лирует с уровнем фенилаланина в плазме матери. Причем в связи с накопле­нием этой аминокислоты в плаценте, ее содержание в организме плода оказы­вается выше, чем у матери. Тем не менее прямое токсическое действие фенила­ланина точно не подтверждено. Появление признаков патологии у потом­ства не зависит от наличия или отсутствия умственной отсталости у женщин и не связано с развитием у детей ФКУ. Есть данные, что тяжесть заболевания у больных ФКУ, родившихся от матерей, также страдающих этой болезнью, не отличается от степени поражения их сибсов, не унаследовавших ФКУ.

**Схема 1. Пути обмена фенилаланина и его предшественников, и “точки приложения” метаболических дефектов.**

гуанозин 5’ трифосфат

моноаптерин

дигидронеоптерин

**1**

дигидронеоптерин трифосфат

неоптерин

**2**

6-пировоилтетрагидроптерин

**3**

фенилаланин

тирозин тетрагидробиоптерин

триптофан

**4 4**

**5** птерин

тирозин

5-окситриптофан дигидробиоптерин 7,8-дигидробиоптерин

дофа

дофамин биоптерин

**Пояснение к схеме 1.**

1. гуанозин 5’ трифосфат циклогидролаза
2. 6-пирувоилтетрагидроптерин синтаза
3. сепиаптерин редуктаза
4. фенилаланин-4-гидроксилаза, тирозингидроксилаза, триптофангидроксилаза
5. дигидроптеридин редуктаза

Клиническая картина

Фенилкетонурия I

Манифестация ФКУ происходит на первом году жизни, обычно в возрасте 2-6 мес. Первыми проявлениями болезни служат вялость ребенка, отсутствие инте­реса к окружающему, иногда повышенная раздражительность, беспокойство, срыгивания, нарушение мышечного тонуса (чаще мышеч­ная гипотония), судо­роги, признаки аллергического дерматита. Появляется характерный “мышиный” запах. Отчетливо формируется задержка статикомоторного и психоречевого раз­вития. При отсутствии лечения умственная отсталость достигает, как правило, глубокой степени.

Ранним симптомом заболевания может стать рвота, иногда настолько сильная, что ее ошибочно расценивают как проявле­ние пилоростеноза. В более старшем возрасте нелеченные дети становятся гиперактивными, осуществляют бесцель­ные движе­ния, ритмические покачивания, у них определяется атетоз.

При физикальном исследовании обращает на себя внимание то, что ребенок выглядит более белокурым, чем его здоровые сиблинги: у него светлая кожа и голубые глаза. У некоторых больных появляется себорейная или экзематоидная кожная сыпь, обычно умеренно выраженная и исчезающая по мере роста ре­бенка. От них исходит необычный запах фенилуксусной кисло­ты, который ха­рактеризуют как заплесневелый, мышиный или волчий. Не встречается харак­терных неврологических изменений, однако у большинства детей определяются гипертонус и повы­шение глубоких сухожильных рефлексов. Около 1/4 детей стра­дают судорогами и более чем у 50% появляются изменения на ЭЭГ. Часто у нелеченных детей определяют микроцефалию, вы­ступающую верхнюю челюсть с широко расставленными зубами, гипоплазией эмали, отставание роста. Кли­нические проявления классической фенилкетонурии редко встречаются в стра­нах, в которых эффективно действует программа неонатального скрининга на это заболевание.

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-З-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.

Фенилкетонурия III

Клиническая картина болезни напоминает ФКУ II и включает тяжелую ум­ственную отсталость, микроцефалию, спастический тетрапарез. Для подтвер­ждения диагноза требуется:

* исследование биоптеринов мочи (повышенная экскреция дигидронеоп­терин трифосфата и про­дукта его распада - неоптерина, низкий уровень биоптерина, резкое увеличение соотношения неопте рин/биоптерин).
* пероральный нагрузочный тест с тетрагидробиоптерином (падение уровня фенилаланина с одновременным повышением концентрации ти­розина в крови);
* энзиматическое исследование (дефицит 6-пирувоилтетрагидроптерин синтазы в эритроцитах или гепатоцитах при сохранной активности фени­лаланингидроксилазы и тетрагидробиоптеринредуктазы). Последнее ис­следование пригодно для выявления гетерозиготного носительства. Пре­натальная диагностика ФКУ III теоретически возможна на основании оп­ределения активности ключевого фермента в эритроцитах плода или ана­лиза птеринов и аминокислот в амниотической жидкости.

Возможности диагностики

Диагностика основывается на совокупности генеалогических данных (возможны эндогамный брак, аналогичная патология у сибсов), результатов клинического и биохимического обследования. Уровень фенилаланина в крови у больных пре­вышает 900-1200 мкмоль/л. В моче присутствуют продукты трансаминирования и декарбоксилирования фенилаланина, в первую очередь, фенилпировиноград­ная кислота.

Проба Феллинга

Выявление фенилпирувата в моче при помощи хлорида 3-х валентного железа. Метод недостаточно точный и позволяет диагностировать заболевание только со 2-го месяца жизни.

Тест Гатри

Методику теста описал Роберт Гатри в 1961 году. В ее основе лежит бактери­альное ингибирование определенных штаммов Bacillus cereus.

Хроматография

Проводится тонкослойная хроматография аминокислот плазмы крови и мочи.

Флуориметрия

С помощью современных автоматических флуориметров, возможно проведение массового автоматизированного скрининга.

Определение активности ФАГ или тетрагидробиоптеринредук­тазы

Значительное снижение активности ферментов, обнаруживается у гомозигот, а умеренное (до 70%) у гетерозигот по мутантному аллелю ФКУ.

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 ФАГ в одной или двух копиях, идентифицируемое по ПДРФ (полиморфизм длины рестрикционных фрагментов) или ВНТР (вариабельные по количеству тандемные повторы) в ДНК пробанда и его родителей.

Скрининг

Клинический полиморфизм отклонения от классической картины, возможность проведения эффективного лечения при своевременной диагностике, диктует не­обходимость проведения скрининга. Целью скрининга является раннее выявле­ние заболевания и назначение диетического лечения больным до достижения ими 8-недельного возраста. Эти сроки начала лечения по общепризнанному мнению позволяют обеспечить полноценное развитие детей.

Скрининговые исследования проводятся в два этапа:

***Первый этап*** предусматривает обнаружение отклонений от нормы в содержа­нии фенилаланина в сыворотке крови новорожденного.

Обследования проводятся на 4-5-й день жизни ребенка. Кровь наносится на бланк из специальной впитывающей бумаги.

Обязательное условие для выполнения скрининга: диаметр кровяного пятна должен быть равен диа­метру круга на фильтрованной бумаге с пропитыванием кровью обратной стороны. Заполненные бланки направляются в ближайшую специализированную лабораторию.

***Второй этап*** *-* повторное тестирование из того же пятна крови в случаях по­лучения результата ана­лиза на первом этапе с уровнем фенилаланина выше до­пустимого.

При повторно положительных тестах информация направляется в районные медико-генетические цен­тры с целью немедленного приглашения ребенка к врачу для окончательного уточнения диагноза ФКУ.

В Российской Федерации скрининг-тесты осуществляются в 45 медико-гене­тических лабораториях различных регионов, куда поступают анализы крови всех новорожденных из всех родильных домов.

Если диагноз ФКУ подтверждается, необходимо сразу начинать лечение, это позволяет предотвратить тяжелые последствия в развитии ребенка.

Лечение

Элиминационная диета

Главным способом лечения ФКУ является диетотерапия, ограничивающая по­ступление в организм пищевого белка и фенилаланина до минимальной возрас­тной потребности. В пищевой рацион больных входят овощи, фрукты, соки, а также специальные малобелковые продукты (саго, хлеб, вермишель, крупка, приготовленные на крахмальной основе). Однако, в период интенсивного роста и развития ребенка поступление белка в организм долж­но быть достаточным. Дефицит его незамедлительно отразится на процессе формирования всех орга­нов и систем. Поэтому нельзя полностью исключить из рациона новорожден­ного материнское молоко. Для коррекции питания детям даются белковые гид­ролизаты, лишенные фенилаланина, но содержащие все другие необходимые аминокислоты. Больные нуждаются в дополнительном введении витаминов, особенно, группы В, минеральных веществ и микроэлементов.

Сразу после подтверждения диагноза ФКУ необходимо начать незамедли­тельное, но постепенное (в течение З-х дней) исключение из питания больного высокобелковых продуктов питания, заменяя их малобелковыми.

Если ребенок находится в возрасте до 1 - 1,5 мес и получает только грудное мо­локо или его замени­тель - его постепенно приучают к лечебной молочной смеси, не меняя режима кормления.

***Специальные лечебные продукты питания для больных ФКУ***

Эти продукты производятся на основе гидролизата казеина или смеси амино­кислот: Лофеналак, Фенил-Фри, Нофелан, отечественный Тетрафен и другие. Для грудных детей используется Лофеналак.

**Табл. 1. Состав продукта “Лофеналак” на 100 грамм сухой смеси.**

|  |  |
| --- | --- |
| Энергия | 462 ккал |
| Белки | 15 г |
| Жиры | 18 г |
| Углеводы | 60 г |
| Фенилаланин | 16мг/100ккал |

Витамины, минеральные вещества и необходимые для роста аминокислоты добавлены в таком коли­честве, чтобы смесь по составу максимально приближа­лась к обычным молочным смесям для детского питания.

Однако содержание фенилаланина в Лофеналаке не обеспечивает суточную потребность в этой ами­нокислоте. Поэтому рекомендуется готовить молочную лечебную смесь, используя 2 компонен­та: Лофеналак и грудное молоко или его заменитель, растворяя их в кипяченой воде.

***Для детей с ФКУ старте 1 года*** принципы лечебной диеты не отличаются от диеты детей грудного возраста. Рацион состоит из:

1. лечебного продукта питания для больных ФКУ
2. блюд из натуральных продуктов.

Отечественный продукт “Тетрафен” создан компанией АО “Нутритек” в со­ответствии с медико-биологическими требованиями Института питания РАМН. Продукт предназначен для диетического питания больных фенилкетонурией детей в возрасте старше 1 года.

Продукт представляет из себя смесь аминокислот с витаминами, минераль­ными веществами, углеводами. Последние состоят из смеси декстринмальтоз­ной патоки, глюкозы, крахмала, что значительно улучшает вкус продукта. Тетра­фен содержит минимальное количество фенилаланина, хорошо раство­рим в воде, обладает удовлетворительными органолептическими свойствами. Тетра­фен используется в диете в качестве основного источника белка, минеральных веществ и витаминов.

В табл. 3 представлен химический состав и энергетическая ценность Тетра­фена, в табл. 4 - аминокислотный состав смеси.

**Табл. 2. Химический состав и энергетическая ценность специализирован­ного продукта “Тетрафен”**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Пищевые ингредиенты** | **Количество в 100г. сухой смеси** | **Пищевые ингредиенты** | **Количество в 100г. сухой смеси** |
| **Белковый эквивалент, г** | 40 | **Витамины**  **А, мг** | 1,7 |
| **Углеводы, г** | 38 | **D2, мг** | 0,011 |
| **Минеральные вещества**  **кальций, г** | 1,1 | **Е, мг** | 23 |
| **фосфор, г** | 0,8 | **С, мг** | 125 |
| **калий, г** | 3,2 | **РР, мг** | 1,5 |
| **натрий, г** | 1,1 | **В2, мг** | 2,1 |
| **магний, г** | 0,2 | **В3, мг** | 11 |
| **медь, мг** | 2,6 | **В6, мг** | 2,1 |
| **цинк, мг** | 16 | **В12, мг** | 0,005 |
| **йод, мг** | 0,13 | **Фолаты, мг** | 0,6 |
| **железо, мг** | 23 | **холин, г** | 0,5 |
| **марганец, мг** | 23 | **биотин, мг** | 0,2 |
| **хлор, г** | 1,9 | **инозитол, г** | 0,5 |
| **молибден, мг** | 0,013 | **Энергия, ккал** | 312 |

**Табл. 3. Аминокислотный состав продукта “Тетрафен”**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Аминокислоты** | **г на 16 г азота** | **Аминокислоты** | **г на 16 г азота** |
| **Гистидин** | 2,6 | **Тирозин** | 7,2 |
| **Изолейцин** | 4,6 | **Треонин** | 4,3 |
| **Лейцин** | 9,9 | **Триптофан** | 2,0 |
| **Лизин** | 6,6 | **Валин** | 5,5 |
| **Метионин+цистин** | 4,2 | **Сумма незамени­мых аминокислот** | 45,3 |
| **Фенилаланин** | 0,0-0,5 | **Таурин** | - |

**Расчет питания с использованием “Тетрафена”**

Питание больным ФКУ назначают в зависимости от возраста и массы тела ребенка. При определении необходимого химического состава суточного ра­циона ребенка ориентируются на физиологические возрастные потребности детей в пищевых ингредиентах, приведенные в Рекомендуемых нормах по­требления энергии, белков, жиров, углеводов, минеральных веществ и вита­минов, утвержденных Главным санитарным врачом СССР 28.05.91 г. № 578691 (табл. 5)

**Табл. 4. Рекомендуемые нормы потребления, для детей разных возрастных групп (в сутки)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ингредиенты** | **Возрастные группы детей** | | | |
|  | 1-3 года | 4-6 лет | 6 лет (школьники) | 7-10 лет |
| **Белки, г** | 53 | 68 | 69 | 77 |
| **в т.ч. животные** | 37 | 45 | 45 | 46 |
| **Жиры, г** | 53 | 68 | 67 | 79 |
| **в т.ч. растительные** | 7 | 9 | 13 | 16 |
| **Углеводы, г** | 212 | 272 | 285 | 335 |
| **Энергия, ккал** | 1540 | 1970 | 2000 | 2350 |

Проводя такие расчеты, следует учитывать, что общее количество белка в ра­ционах больных ФКУ детей снижается по сравнению с указанными физиологи­ческими показателями. Расчет идет с ориентацией на нижнюю границу возрастном нормы (2,5 г на 1 кг массы тела) с учетом индивидуальном толе­рантности к фенилаланину. Белок за счет естественных продуктов в диете боль­ного ребенка рассчиты­вают, исходя из допустимых суточных количеств фенила­ланина (табл. 6) с учетом, что 1 г белка приблизительно равен 50 мг фенилала­нина.

**Табл. 5. Допустимое суточное количество фенилаланина для больных ФКУ детей различных возрастных групп.**

|  |  |
| --- | --- |
| **Возраст** | **Количество фенилаланина (мг на 1 кг массы тела)** |
| 1-1,5 лет | 35-30 |
| 1,5-3 года | 30-25 |
| 3-5 лет | 25-20 |
| старше 5 лет | 20-15 |

Количество белка в рационе за счет “Тетрафена” составляет разницу между общим белком и белком естественных продуктов. Суточную дозу аминокислот­ной смеси рассчитывают по формуле:

**(общее количество белка - белок естественных продуктов) х 100**

**количество белка в 100 г “Тетрафена”**

“Тетрафен” вводят в рацион больного ребенка постепенно. Начальные дозы составляют 1/5 - 1/3 от суточного количества аминокислотной смеси. В течение первой недели количество смеси постепенно увеличивают и доводят до полной дозы. Одновременно в рационе ребенка уменьшают долю белка за счет естест­венных продуктов.

“Тетрафен” дают детям, как правило, 2 раза в день - утром и в полдник. Раз­водить смесь можно теплой кипяченой водой, сладким чаем или различными соками (по желанию ребенка) до сметанообразной кашицы.

Пример расчета питания ребенку с ФКУ

**Ребенок 3 лет, масса тела 14,5 кг**

1. Общее суточное количество белка в рационе больного:

***2,5 х 14,5* = *36,3 г***

2. Допустимое суточное количество фенилаланина:

***25 х 14,5 = 363 мг***

3. Допустимое количество белка естественных продуктов (1 г белка содержит 50 мг фенилаланина):

***З6З:50* = *7,3 г***

4. Количество белка за счет смеси “Тетрафен”:

***36,3 - 7,3* = *29 г***

5. Суточное количество смеси “Тетрафен” (100 г смеси содержит 40г белка):

***29 x 100******:400*** ***= 72,5*** ***г***

6. Необходимое суточное количество жира в рационе - ***53 г.***

7. Необходимое суточное количество углеводов - ***212 г.***

Диетическое лечение больных ФКУ детей проводят под строгим контролем содержания фенилаланина в сыворотке крови. Этот показатель является глав­ным критерием оценки эффективности лечения и должен находится в средних пределах, равных 3-6 мг%. В тех случаях, когда уровень фенилаланина в сыво­ротке крови падает ниже 2 мг% или превышает 8 мг%, необходимо проводить, соответствующую коррекцию белка в рационе больного. Контрольные исследо­вания у детей старше 1 года при достижении стабильных показателей фенила­ланина можно проводить один раз в 2-3 месяца. Не рекомендуется исследовать содержание фенилаланина в сыворотке крови, если ребенок болен или не съел накануне полностью назначенную диету, т.к. в данных случаях результаты могут быть искажены.

В настоящее время не решен вопрос о продолжительности проводимого лече­ния и возможных  сроках его окончания. Показано, что расширение диеты в младшем школьном возрасте ограничивает  интеллектуальные возможности де­тей, отрицательно влияет на их поведение, внимание, память и др., ухудшает электроэнцефалографические данные. Рассматривается вопрос о постепенной отмене диеты у старших детей под контролем психологических тестов, ЭЭГ и содержания фенилаланина в крови. Как альтернатива диетотерапии предложен метод лечения больных дополнительным введением аминокислот с разветв­ленной цепью (лейцина, изолейцина и валина), а также тирозина и триптофана. Такой способ эффективно снижает содержание фенилаланина в тканях орга­низма за счет конкурентного ингибирования транспортных систем.

Медикаментозная терапия

Параллельно осуществляется медикаментозное патогенети­ческое и симптомати­ческое лечение ноотропными средствами, антиконвульсантами, препаратами группы АТФ и др. Необходима дополнительная коррекция вторичных нейроме­диаторных расстройств. В связи с этим целесообразно в комплексе лечения де­тей включать лекарства с промедиаторным действием (ДОФА, наком, мадопар).

Дополнительная терапия

Необходимы курсы массажа и лечебной физ­культуры. В последнее время появи­лись данные об эффективности лазеростимуляции биологически активных точек низкоэнергетическим гелий-неоновым лазером.

Хорошие перспективы в интеллектуальной реабилитации отмечены при ис­пользовании 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. Бурное развитие микропроцессорных технологий привело к резкому увеличе­нию производительности компьютеров и одновременно значительному сниже­нию их стоимости. Это уже сегодня позволяет создавать реабилитационные комплексы на базе стандартных вычислительных платформ (хотя еще недавно для этого требовались специализированные дорогостоящие компьютеры).

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.

Библиография

1. Ю. Е. Вельтищева, Н.П. Бочкова “Наследственная патология человека”, 1-й том, М. 1992
2. А.Е. Берман, В. К. Воган “Болезни плода и новорожденного. Врожденные на­рушения обмена веществ” . 2-й том руководства по педиатрии (в 8 - ми томах) М.Мед 1991.
3. А.С. Батуева “Физиология плода и детей” М. Мед. 1988
4. С.И. Козлова “Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование”, Л. Мед. 1987
5. Л.О. Бадалян “Наследственные болезни”, Ташкент, Мед. 1980
6. А.П. Бочков “Наследственность человека и мутагены внешней среды”, М. Мед 1989
7. П.Б. Гофман-Кадошников “Генетика для врачей”, М. 1983
8. Ф. Фогель, А. Мотульски “Генетика человека” Р-во в 3-х томах, М. “Мир”
9. Н.П. Шабалов “Неонатология” М. Мед. 1988
10. Л. Рацев, И. Тодоров “Обмен веществ в детском возрасте” М и Ф, София 1967
11. Г. Г. Шанько “Болезни нервной системы новорожденных и детей раннего возраста” Минск, 1990.
12. “Как жить с фенилкетонурией?”, методическое пособие, Клиника наследст­венных нарушений обмена веществ Университета штата Колорадо, США. Республиканский центр неонатального скрининга, Россия. 1996
13. Минздравмедпром РФ, Инструкция по применению специализированного продукта “Тетрафен” для лечебного питания больных фенилкетонурией детей в возрасте старше 1 года., М. 1996
14. KidsHealth - Children's Health & Parenting Inс., The Nemours Foundation 1997, http://kidshealth.org
15. HealthGate Home Page, http://www.healthgate.com
16. Department of Medical Informatics, Columbia University., http://www.cpmc.columbia.edu