Московская Медицинская академия им. И.М.Сеченова

Кафедра медицинской генетики

Реферат

Фенилкетонурия

Выполнила: студентка 4 курса

 лечебного факультета

33 группы Алиева С.М.

Москва

2004

**ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ** - тяжелое наследственное заболевание, которое характеризуется главным образом поражением нервной системы.

**Этиология и патогенез.** В результате мутации гена, контролирующего синтез фенилаланингидроксилазы, развивается метаболический блок на этапе превращения фенилаланина в тирозин, вследствие чего основным путем преобразования фенилаланина становится дезаминирование и синтез токсических производных - фенилпировиноградной, фенил-молочной и фенилуксусной кислот. В крови и тканях значительно увеличивается содержание фвнилаланина (до 0,2 г/л и более при норме 0,01-0,02 г/л). Существенную роль в патогенезе болезни играет недостаточный синтез тирозина, который является предшественником катехоламинов и меланина. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Фенилкетонурия (ФКУ) - тяжелое наследственное заболевание, наступающее вследствие врожденного дефекта фермента, отвечающего в организме человека за нормальный обмен фенилаланина (одной из незаменимых аминокислот, входящих в состав белка).

При заболевании нарушаются обменные процессы, особенно важные для развивающегося мозга ребенка. В крови и других жидкостях организма накапливается в большом количестве фенилаланин и повышено образуются такие вещества как фенилпировиноградная, фенилмолочная и фенилуксусная кислоты, которые выделяются в повышенных количествах с мочой. Следствием нарушенного обмена в мозге является тяжелое психическое недоразвитие. Если не предпринято своевременное лечение, то больные на всю жизнь остаются глубокими инвалидами.

Поступающий в организм фенилаланин идет на построение белковой цепи или превращается в тирозин. Отсутствие в печени фермента фенилаланингидроксидазы препятствует нормальному превращению фенилаланина пищи в тирозин. Поэтому фенилаланин используется лишь при синтезе белка, а избыток накапливается в клетках печени и попадает в кровоток, где количество фенилаланина является токсичным для клеток мозга. Почки не справляются с его реабсорбцией, в результате чего он выводится с мочой. Именно наличие этого фенилкетона в моче дало основание назвать соответствующее патологическое состояние фенилкетонурией.



**Варианты ФКУ**

**Фенилкетонурия 1.**

Классическая фенилкетонурия (ФКУ) описана А.Folling.,1934г.

Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно и вызвано мутацией гена, локализующегося 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 таких его производных, как фенилпировиноградная, фенилмолочная, фенилуксусная кислоты, фенилэтиламин, фенилацетилглютамин, и др.

В патогенезе ФКУ имеют значение следующие механизмы:
− Прямое токсическое действие на ЦНС фенилаланина и его производных;

− Нарушение в обмене белков, липо- и гликопротеидов;

− Расстройства транспорта аминокислот;

− Нарушение метаболизма гормонов;

− Нарушение обмена моноаминовых нейромедиаторов (катехоламинов и серотонина);

− Нарушение функции печени - диспротеинемия, генерализованная гипераминоацидемия, повышение ДФА, метаболический ацидоз, нарушение окислительной и белковосинтезирующей функции клеточных органелл.

Частота классической ФКУ среди новорожденных по данным массового скрининга в среднем колеблется от 1:5000 до 1:10000 по разным регионам России.

**Фенилкетонурия 2.**

Впервые атипичная ФКУ описана I.Smith, 1974г. Заболевание связано с дефицитом дигидроптеридинредуктазы.

Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно. Генный дефект локализуется в коротком плече 4 хромосомы, участке 4р 15.3.

В результате недостаточности дигидроптеридинредуктазы нарушается восстановление активной формы тетрагидробиоптерина, участвующего в качестве кофактора в гидроксилировании фенилаланина, тирозина, и триптофана.

Частота заболевания составляет 1:100000 новорожденных.

Рано начатое лечение способствует нормализации фенилаланина в крови, однако не предупреждает появление клинической симптоматики, которая развивается в начале второго полугодия жизни. Фенилкетонурию 2 называют диеторезистентной ФКУ.

**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. Фенилкетонурия 3 также диеторезистентна.

**Другие варианты ФКУ:**

Эти формы ФКУ связаны с нарушением альтернативных путей обмена фенилаланина. Формируется метилминдальная ацидурия и парагидроскифенилуксусная ацидурия.

* **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. В суточном рационе использовать менее 15-20 мг/кг фенилаланина. При это важно избегать дефицита незаменимых аминокислот.

* **Клиническая фенилкетонурия.**

При рождении больные фенилкетонурией не отличаются от других новорожденных. Манифестация ФКУ происходит обычно в возрасте 2-6 месяцев.

**Клинические проявления**

Дети с фенилкетонурией (ФКУ) рождаются без каких-либо признаков болезни. Однако уже на втором месяце можно заметить некоторые физические признаки: посветление волос, радужек глаз, что особенно заметно у детей, родившихся с темными волосами. Многие дети очень быстро и чрезмерно прибавляют в весе, однако остаются рыхлыми, вялыми. У большинства из них рано зарастает большой родничек. 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. В течение многих лет соответствующим диагностическим тестом служит реакция между фенилпировиноградной кислотой, которая выделяется с мочой ребенка, и хлорным железом. При положительной реакции появляется типичное зеленое окрашивание. Кроме того, образуются и выводятся с мочой другие аномальные метаболиты, такие как фенилмолочная и фенилуксусная кислоты. Последнее соединение «пахнет мышами», так что болезнь легко диагностировать по запаху; именно так она и была впервые обнаружена.

По мере прогрессирования болезни могут наблюдаться эпилептиформные приступы - развернутые судорожные и бессудорожные типа кивков, поклонов, вздрагиваний, кратковременных отключений сознания. Гипертония отдельных групп мышц проявляется своеобразной "позой портного" (поджатые ноги и согнутые руки). Могут наблюдаться гиперкинезы, атаксия, тремор рук, иногда парезы по центральному типу. Дети нередко белокурые со светлой кожей и голубыми глазами, у них часто отмечаются экзема, дерматиты. Обнаруживается склонность к артериальной гипотензии.

Первыми проявлениями болезни служат:

− вялость ребенка, отсутствие интереса к окружающему;

− повышенная раздражительность, беспокойство;

− срыгивание, рвота;

− судорожные эквиваленты: спонтанный рефлекс Моро, спонтанный рефлекс Бабинского, сосательные автоматизмы, приапизм у мальчиков, атетозные движения;

− судорожный синдром;

− заплесневелый, мышиный, волчий запах мочи и пота.

При отсутствии лечения формируется задержка статико-моторного и психоречевого развития, умственная отсталость достигает, как правило, глубокой степени (идиотия или имбецильность, глубокая психическая инвалидность).

**Дигностика фенилкетонурии**

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 профаммам скрининга, выявляющего повышение концентрации фенилаланина в крови уже в первые недели жизни. Оптимальные сроки обследования новорожденных - 5-14-день жизни . Каждого ребенка, у которого обнаруживаются признаки задержки развития или минимальная неврологическая симптоматика, необходимо обследовать на патологию обмена фенилаланина. Используют микробиологический и флюорометрический методы определения концентрации фенилаланина в крови, а также пробу Фелинга на фенилпировиноградную кислоту в моче (прибавление нескольких капель 5% раствора треххлористого железа и уксусной кислоты к моче больного приводит к появлению зеленой окраски пятна на пеленке). Эти и другие подобные методы относятся к категории ориентировочных, поэтому при положительных результатах требуется специальное обследование с использована ем точных количественных методов определения содержания фенилаланина в крови ц моче (хроматография аминокислот, использование аминоанализаторов и др.), которое осуществляется централизованными биохимическими лабораториями.

Дети требуют специального наблюдения и лечения в медико-генетических центрах (кабинетах поликлиник).

Дифференциальный диагноз проводят с внутричерепной родовой травмой, внутриутробными инфекциями.

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).

В настоящее время, согласно приказу Минздрава России № 316 от 30.12.93 проведение неонатального скрининга на ФКУ стало обязательным. Скрининирующие тесты должны быть простыми, недорогими и информативными.

Этим требованиям отвечают методы, используемые для ранней диагностики ФКУ:

* микробиологический тест Гатри;
* метод флюоресцирующих антител (лабораторный комплекс "Флюороскан", позволяющий проводить 800 проб в час);
* метод тонкослойной хроматографии.

Оптимальные сроки обследования новорожденных - доношенных, зрелых - 5-6 день жизни; недоношенных, незрелых, больных - 10-14 день жизни.

**Трактовка результатов:**

1 группа.

Уровень фенилаланина не превышает 200 ммоль/л (1-3 мг%) - норма;

2 группа.

Уровень фенилаланина составляет 200-500 ммоль/л (3-10 мг%) - гиперфенилаланинемия. В эту группу входят дети с транзиторной гиперфенилаланинемией, вследствие незрелости ферментных систем печени и больные ФКУ. За данной группой проводится наблюдение по следующему плану: если в течение 6 недель при еженедельном исследовании уровень фенилаланина остается менее 500 ммоль/л, контроль за уровнем фенилаланина крови проводят до 1 года первоначально каждые 3 месяца, а затем каждые 6 мес. жизни. При уровне более 500 ммоль/л назначается диетотерапия.

3 группа.

Уровень фенилаланина превышает 500 ммоль/л (более 10 мг%), диагностируется ФКУ и с момента постановки диагноза назначается диетотерапия.
В настоящее время разрабатываются и внедряются молекулярно-генетические методы диагностики генного дефекта при ФКУ. Прямая диагностика мутантного гена проводится с помощью синтетических олигонуклеотидных зондов, этот метод пригоден для дородовой диагностики ФКУ и выявления гетерозиготного носительства.
Помимо молекулярно-генетического анализа, выявление гетерозигот может осуществляться биохимическими тестами после нагрузки фенилаланином в дозе 25 мг/кг.

Диеторезистентные формы ФКУ диагностируют при помощи:

* исследования биоптеринов мочи ;
* перорального нагрузочного теста с тетрагидробоиптерином (через 4-6 часов после однократной дачи нагрузки в дозе 7,5 мг/кг массы тела происходит резкое снижение и нормализация уровня фенилаланина в крови с одновременным повышением уровня тирозина);
* исследования активности дигидроптеридинредуктазы и 6-пирувоилтетрагидроптерин синтетазы в культуре кожных фибробластов, эритроцитах, гепатоцитах.

**Наследственность**

Болезнь наследуется по рецессивному типу: т.е. болеют сестры и братья из одной семьи, а родители здоровы, хотя и являются гетерозиготными носителями гена ФКУ. Ген фенилкетонурии встречается в среднем у 1-2 на 100 человек, но болезнь может возникнуть лишь в том случае, если и мать и отец ребенка являются носителями этого гена, и ребенок унаследует его в двойном наборе. Поэтому болезнь встречается значительно реже, чем распространен ген. Больные ФКУ (обладатели двух патологических генов) могут иметь детей с фенилкетонурией только при вступлении в брак с носителями таких же генов. При вступлении в брак с лицами свободными от гена ФКУ, дети не болеют этим заболеванием.

**Лечение фенилкутонурии и прогноз**

 Если ничего не предпринимать, фенилкетонурия приводит к весьма тяжелым последствиям - развивается олигофрения. К счастью, этот трагический исход можно предотвратить, если поставить правильный диагноз при рождении. В наши дни это легко осуществимо в ходе массового обследования (скрининга) новорожденных с целью выявления ФКУ.

 Главным способом лечения является диетотерапия, ограничивающая поступление в организм фенилаланина; приступить к ней нужно немедленно после установления диагноза. При ранней диагностике это гарантирует нормальное нервно-психическое развитие ребенка.

 Диетотерапия, как единственный эффективный метод лечения ФКУ, должна применятся с первых месяцев жизни ребенка, тогда поражение мозга не разовьется. Важно ограничить количество потребляемого фенилаланина таким образом, чтобы обеспечить его поступление в организм в количествах, необходимых и достаточных для роста и развития, но предотвратив его накопление в жидкостях тела. Кроме диетотерапии необходим постоянный медицинский контроль за умственным и физическим развитием ребенка.

 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.

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.

Назначают белковые гидролизаты (цимогран, лефанолак, берлофен, гипофенат) или аминокислотные смеси, лишенные фенилаланина, которые становятся главными продуктами питания, обеспечивающими потребность в белке: "Лофенолак", "Фенилфри" (США), "Берлофен", "Апонти", "Гипофенат" у детей до 4-5 лет и "Нофелан" - у детей старше 5 лет. Белковые гидролизаты вводят с фруктовыми и овощными соками, пюре, супами.

Лечение проводят под контролем содержания фенилаланина в крови, добиваясь поддержания его уровня в пределах 0,03-0,04 г/л.

Строгое ограничение белков животного происхождения требуется на протяжении первых 2-3 лет жизни. Наиболее рационально отменять диетическое лечение в возрасте 7-8 лет.

−Препараты с промедиаторным действием:

1. Наком (комбинация карбиДОФА и левоДОФА) - доза 100-375 мг/сутки в течение 3-4 недель, перерыв между курсами 1,5-2 месяца;
2. Лево-дофа - доза 10-15 мг/кг в сутки;
3. 5-окситриптофан - доза 10 мг/кг сутки.

−Ноотропные препараты

−Витамины
−ЛФК, массаж

При диеторезистентных формах лечение включает назначение тетрагидробиоптерина - доза 10-20 мг/кг в сутки.

**Профилактика фенилкетонурии**

1. Выявление гетерозиготных носителей. Большое значение имеет специальное наблюдение за семьями риска, т. е. за такими семьями, где уже имелись дети с фенилкетонурией. Новорожденные из этих семей должны быть подвергнуты обязательному биохимическому исследованию и при показаниях к раннему лечению.
2. Внедрение программ массового скрининга новорожденных для раннего выявления ФКУ и своевременного назначения диетотерапии. Выявление и лечение детей по программам массового скрининга также позволяет предупредить развитие тяжелой психической инвалидности.
3. Пренатальная диагностика: Предложен ДНК-зонд для пренатальной диагностики фенилкетонурии в семьях высокого риска.