

Т.В. Бушуева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Современный взгляд на проблему фенилкетонурии у детей: диагностика, клиника, лечение

Контактная информация:

Бушуева Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, тел.: (499) 132-26-00

Статья поступила: 25.11.2009 г., принята к печати: 01.02.2010 г.

В последнее время возрос интерес к наследственным болезням обмена, которые выявляются путем неонатального скрининга. К их числу относится и фенилкетонурия. Указанный интерес обусловлен возможностью своевременно и эффективно провести коррекцию метаболических нарушений, в первую очередь с помощью диеты. В статье освещены вопросы эпидемиологии, диагностики, диетотерапии и других методов лечения фенилкетонурии у детей.

Ключевые слова: фенилкетонурия, неонатальный скрининг, диетотерапия, специализированные продукты.

157

Фенилкетонурия (ФКУ) — наследственное заболевание, в основе которого лежит нарушение аминокислотного обмена. ФКУ объединяет несколько генетически гетерогенных форм нарушения обмена фенилаланина, сходных по клиническим признакам. В связи с высокой распространенностью в популяции, тяжестью поражения нервной системы и возможностью профилактики инвалидирующих последствий, ФКУ является одной из первых наследственных болезней обмена, рекомендованных ВОЗ для ранней диагностики у новорожденных путем неонатального скрининга [1].

В России неонатальный скрининг на фенилкетонурию проводится с 80-х годов с использованием теста Гатри. С 1989 г. лабораторная диагностика осуществляется на основе флюориметрического метода. В настоящее время охват обследованием новорожденных составляет не менее 90%, что позволяет ежегодно выявлять более 200 детей, страдающих ФКУ. По данным массового обследования новорожденных детей, средняя частота ФКУ в Российской Федерации составляет 1 : 8000 при колебаниях показателя в разных регионах страны от 1 : 4 500 до 1 : 10 000. Частота

T.V. Bushuyeva

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Phenylketonuria in children: diagnostics, clinic, treatment

At the present times there is a quickened interest in hereditary metabolic diseases that can be revealed by neonatal screening. The list of these diseases includes a phenylketonuria. The interest is conditioned by the opportunity of timely efficient correction of metabolic disorders, first of all by the diet. The article describes the questions of epidemiology, diagnostics, treatment dietotherapy and other methods of treatment of phenylketonuria in children.

Key words: phenylketonuria, neonatal screening, dietotherapy, specialized food.

ФКУ в Москве в последние годы в среднем составляла 1:6772 [2].

Критерием диагностики ФКУ является уровень фенилаланина в сыворотке крови. У здоровых младенцев он не превышает 34–101 мкмоль/л. При значительном снижении активности фермента фенилаланин-4-гидроксилазы уровень фенилаланина может повышаться до 900–1200 мкмоль/л, при остаточной активности фермента он колеблется от 120 до 900 мкмоль/л [3].

Для определения активности фермента исследуют биоптат печени, но из-за высокой инвазивности такие процедуры почти не проводят. В зависимости от степени повышения уровня фенилаланина в крови заболевание классифицируется как классическая, средняя (или умеренная) ФКУ и гиперфенилаланинемия [4]. С учетом гетерогенности заболевания выделяют ФКУ I типа (ее также называют классической ФКУ), которая обусловлена дефицитом фенилаланингидроксилазы, ФКУ II и ФКУ III типов, связанных с дефектом птеринового кофактора фенилаланингидроксилазы [5].

Тип наследования ФКУ I аутосомно-рецессивный, ген расположен на участке 12q24.1 длинного плеча хромосомы 12. Для данного заболевания характерна высокая генетическая гетерогенность, описано более 400 вариантов генных мутаций, приводящих к развитию заболевания [6]. Предполагается, что тяжесть патологии и степень поражения интеллекта зависят от генотипа, определяющего остаточную активность фермента фенилаланин-4-гидроксилазы и, соответственно, выраженность гиперфенилаланинемии [7].

Биохимической основой классической ФКУ является недостаточная активность ферментов, участвующих в превращении фенилаланина в тирозин. В первую очередь — это фермент фенилаланин-4-гидроксилаза. Установлено, что для нормального функционирования последней необходим кофермент дигидробиоптерин, который восстанавливается за счет НАДФ·Н с образованием тетрагидроптерина [8, 9]. В результате нарушения обмена фенилаланина в биологических жидкостях организма происходят повышение уровня указанной аминокислоты и накопление аномальных продуктов его метаболизма, а также значительное снижение уровня тирозина и дисбаланс других аминокислот [10, 11].

При отсутствии своевременного лечения уже в 1-м полугодии жизни отмечаются неспецифические признаки поражения ЦНС: вялость, заторможенность или, наоборот, повышение возбудимости, утрата приобретенных навыков, возможны судороги. Постепенно ребенок все больше отстает в психомоторном, речевом и психоэмоциональном развитии, нередко отмечаются микроцефалия, а также явления дерматита. Подобные симптомы могут формироваться и при систематическом несоблюдении специализированной диеты, что сопровождается стойким повышением уровня фенилаланина в крови. Таким образом, по мере роста ребенка и отсутствия адекватного лечения заболевание медленно прогрессирует и приводит к умственной отсталости, формированию судорожного синдрома (почти в 50% случаев), социальной дезадаптации и тяжелой инвалидности [12].

ФКУ II и III типов называют атипичными (злокачественными) формами; они составляют от 1 до 3% всех вариантов гиперфенилаланинемии. При ФКУ II ген локализован на коротком плече хромосомы 4 locus 4p15.31. Заболевание обусловлено дефицитом дигидроптеринредуктазы и нарушением образования активной формы тетрагидробиоптерина. ФКУ III типа вызывается дефектом 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтазы, участвующей в процессах биосинтеза тетрагидробиоптерина. Ключевую роль в патогенезе атипичных форм играет нарушение синтеза тетрагидробиоптерина, являющегося кофактором в процессе гидроксирования фенилаланина. Это приводит к дисбалансу других аминокислот и дефициту биогенных аминов [13]. Клиническая картина атипичных форм сходна с проявлениями классической ФКУ I типа, но характеризуется более тяжелым течением, низкой толерантностью к фенилаланину пищи и, соответственно, малой эффективностью диетического лечения.

До настоящего времени единственным эффективным и патогенетически обоснованным методом лечения ФКУ является диетотерапия с использованием специализированных аминокислотных смесей без фенилаланина и с повышенным содержанием тирозина [14, 15].

Диета заключается в исключении из питания высокобелковых продуктов (в основном это продукты животного происхождения, а также ряд растительных продуктов с высоким содержанием белка). Основная цель диетотерапии — обойти метаболический блок преобразования аминокислот путем ограничения фенилаланина пищи до минимально допустимых количеств. Не только за рубежом, но и в России накоплен большой опыт по организации лечебного питания больных ФКУ, разработаны основные принципы диетотерапии, созданы новые специализированные продукты, позволяющие обеспечить потребности детей в основных пищевых ингредиентах, минеральных веществах, витаминах [16, 17].

Фенилаланин — незаменимая аминокислота, поэтому важно определить его минимально допустимое суточное содержание в рационе больного ребенка. Высокий уровень фенилаланина в крови вредно отражается на развитии мозга, в то время как недостаточное его содержание может стать причиной отрицательного азотистого баланса. До сих пор не установлена пограничная концентрация фенилаланина в крови, при которой наступает повреждение мозга, поэтому необходимо у каждого ребенка определять индивидуальную толерантность к фенилаланину.

Лечение начинают при уровне фенилаланина 900 мкмоль/л и выше. Главным критерием оценки эффективности проводимой терапии, как и при диагностике ФКУ, является уровень фенилаланина в крови. Для больных ФКУ предельно допустимый его уровень в крови на диете колеблется в пределах от 120 до 360 мкмоль/л, в некоторых странах Европы — до 400–480 мкмоль/л [16, 18]. Этот показатель варьирует в зависимости от возраста пациента: чем старше больной, тем больше возможности для расширения диеты, которое проводится только под контролем врача и лабораторных показателей.

При начальном уровне фенилаланина в крови < 900 мкмоль/л рекомендуется провести нагрузочные тесты белком (не менее 2,5 г на 1 кг массы тела в сутки) при этом у детей первого года жизни используются адаптированные молочные и кисломолочные смеси с высоким содержанием белка, у детей более старшего возраста — высокобелковые продукты животного происхождения [16–18]. Для диагностики дефицита птериновых кофакторов проводят тест с биоптеринном или его синтетическими аналогами (не менее 10 мг/кг в сутки) [19, 20].

Таким образом, тактика ведения больных с ФКУ подразумевает:

- определение толерантности ребенка к фенилаланину на начальных этапах диетотерапии и расчет индивидуального рациона;
- обеспечение пациентов аминокислотными смесями без фенилаланина, дифференцированными в возрастном аспекте, а также специализированными низкобелковыми продуктами;
- обучение родителей (матерей) основным принципам расчета лечебного рациона;
- систематический контроль уровня фенилаланина;
- периодическое наблюдение врачей-специалистов (генетика, невропатолога, диетолога, психолога и др.) и проведение соответствующей коррекции лечения;
- при необходимости дополнительное обследование и назначение адекватной медикаментозной терапии;
- в отдельных случаях уточнение диагноза с проведением нагрузочных тестов.

В настоящее время в России у больных ФКУ различного возраста успешно используются специализированные смеси отечественного производства — Афенилак, Тетрафен 30, Тетрафен 40, Тетрафен 70 (Нутритек, Россия), а также зарубежного производства — Аналог-ХР LCP, Максамейд ХР, МаксимумХР, П-АМ универсальный, П-АМ 1, П-АМ 2, П-АМ 3, Изифен (Нутриция, SHS Великобритания), МД мил ФКУ 0, МД мил ФКУ 1, МД мил ФКУ 2, МД мил ФКУ 3 (HERO, Испания) [21, 22]. Все указанные продукты представляют собой смеси L-аминокислот без фенилаланина с повышенным содержанием тирозина и дифференцированы по составу в соответствии с возрастом больных. Лечебные смеси для детей первого года жизни сбалансированы по основным пищевым веществам, витаминно-минеральному составу и микроэлементам (аналогично детским молочным смесям). При правильном расчете диеты лечебный рацион должен полностью удовлетворять физиологические потребности ребенка первого года жизни в белках, жирах, углеводах и энергии [17, 21].

По мере взросления ребенка с ФКУ доля белкового эквивалента в используемой аминокислотной смеси возрастает, в то время как квота жирового и углеводного компонентов значительно снижается.

Отказ от ряда высокобелковых продуктов, в том числе крупяных, макаронных, хлебобулочных изделий, связанный с лимитом фенилаланина, обедняет рационы больных детей, особенно в старшем возрасте. Для обеспечения достаточного объема блюд и необходимой энергетической ценности рациона целесообразно использовать специальные низкобелковые продукты

на основе кукурузного крахмала: безбелковые макаронные изделия, рис, а также полуфабрикаты для приготовления низкобелковых хлебобулочных и кондитерских изделий, готовые низкобелковые продукты для повседневного употребления (печенье, вафли, колечки к завтраку, молочный напиток). Включение указанных продуктов в питание больных ФКУ значительно повышает энергетическую ценность их рационов. Они могут широко использоваться не только в диете больных ФКУ, но и у пациентов с другими нарушениями аминокислотного обмена [21, 23].

Многолетняя мировая практика и российский опыт организации диетотерапии больных классической ФКУ подтверждают, что раннее выявление заболеваний у новорожденных, своевременное и правильное ведение больных с первых дней жизни имеют огромное значение, так как впоследствии предупреждает задержку умственного развития и тяжелую инвалидность [14, 24, 25].

Например, по данным Московского центра неонатального скрининга, 99% из 249 больных ФКУ, находящихся под наблюдением, в настоящее время социально адаптированы: 25 посещают подготовительные группы детских садов, 86 обучаются в общеобразовательных школах, 58 — в колледжах и техникумах, 25 — в высших учебных заведениях, 2 — в аспирантуре, 36 трудоустроились после окончания высших и средних специальных учебных заведений [2].

Вместе с тем, длительные наблюдения за больными ФКУ наряду с положительными результатами выявляют и ряд проблем. В частности важны вопросы диагностики, лечения и распространенности атипичных форм ФКУ, проблемы материнской ФКУ и др. Для России актуальной остается задача обеспечения больных специализированными лечебными продуктами питания.

В последние годы в мире ведутся активные поиски новых возможностей в лечении ФКУ. В лабораторных условиях осуществляется разработка генно-инженерных методов лечения [26] и терапии фармакологическими шаперонами, которые повышают активность фенилаланингидроксилазы в печени экспериментальных животных [27].

В странах Америки, Европы и Азии изучается влияние синтетических аналогов биоптерина на уровень фенилаланина в крови при разных формах болезни и у пациентов разных возрастных категорий. Исследования показывают, что применение кофакторов у взрослых больных с умеренными формами ФКУ (при условии, что уровень фенилаланина в сыворотке крови не превышает 600 мкмоль/л) снижает уровень этой аминокислоты в среднем на 30% [28]. Диетотерапия остается базовым лечением, но в расширенном варианте, под контролем потребления белка и аминокислот. По данным разных авторов, из всех пациентов с ФКУ ответ на такую терапию (снижение уровня фенилаланина крови) отмечается в 17–70% случаев [29–31].

Совершенствование диетологических методов терапии направлено на оптимизацию пищевой ценности и улучшение состава и вкуса смесей без фенилаланина или с низким его содержанием, создание новых специализированных продуктов для больных разного возраста с учетом длительного (пожизненного) лечения. Большой

интерес представляют поиски альтернативных источников натурального белка, например, с преобладанием нейтральных аминокислот. Использование такого белка в пище достоверно снижает уровень фенилаланина в крови и в тканях мозга у животных с индуцированной ФКУ [32].

Таким образом, современные подходы к лечению ФКУ многообразны. Они ориентированы на самые разные

звенья патогенеза этого заболевания и включают мероприятия по изменению состава питания, медикаментозной коррекции активности ферментов, воздействия на ДНК. Тем не менее, диетотерапия — наиболее испытанная временем и показавшая высокую эффективность, по-прежнему остается основой лечения больных с ФКУ, продолжая совершенствоваться и развиваться наряду с методами фармакотерапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sahai I., Marsden D. Newborn screening // *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2009. 46 (2). P. 55–82.
2. Денисенкова Е.В., Бочков Н.П., Калинин Н.Ю. и соавт. Результаты скрининга новорожденных на наследственные болезни в городе Москве. Медицинская генетика. 2008. 7 (6). С. 3–11.
3. Врожденные заболевания. В кн.: Руководство по педиатрии / Под ред. А.А. Баранова, Б.С. Каганова, Р.Р. Шилиева. М., 2007. 544 с.
4. Guldberg P., Rey F., Zschocke J. et al. European multicenter study of phenylalanine hydroxylase deficiency classification of 105 mutations and a general system for genotype-based prediction of metabolic phenotype // *Am J Hum Genet*. 1998. 63 (4). P. 1252–1253.
5. Niederweiser A., Ponzzone A., Curtius H. Differential diagnosis of tetrahydrobiopterin deficiency // *J Inher Metab Dis*. 1985. 8 (1). P. 34–38.
6. Matalon R., Koch R., Michals-Matalon K. et al. Biopterin responsive phenylalanine hydroxylase deficiency // *Genet Med*. 2004. 6 (1). P. 27–32.
7. Dianzani I., de Sanctis L., Smooker P. et al. Dihydropteridin reductase deficiency: Physical stricture of the QDPR gene, identification of two new mutations and genotype-phenotype correlations // *Hum Mutat*. 1998. № 12. P. 267–273.
8. Kaufman S. Regulation of the activity of hepatic phenylalanine hydroxylase // *Adv Enzyme Regul*. 1986. № 25. P. 37–64.
9. Kaufman S. Enzymology of the phenylalanine-hydroxylating system // *Enzyme*. 1987. № 38. P. 1–4.
10. Gutler F. Hyperphenylalaninemia: diagnosis and classification of the various types of phenylalanine hydroxylase deficiency in childhood // *Acta Paediatr Scand*. 1980. № 280. P. 7–80.
11. Guttler F., Guldberg P. Mutations in the phenylalanine hydroxylase gene: genetic determinants for the phenotypic variability of hyperphenylalaninemia // *Acta Paediatr Suppl*. 1994. № 407. P. 49–56.
12. Блюмина М.Г. Интеллектуальный дефект при фенилкетонурии, его динамика и структура // *Невропатология и психиатрия*. 1972. № 2. С. 72–280.
13. Smith I., Howells D., Hyland K. Pteridines and monoamines: relevance to neurological damage // *Postgrad Med J*. 1986. 62 (724). P. 113–123.
14. Клиническая диетология. Руководство для врачей // Под ред. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 608 с.
15. van Rijn M., Jansma J., Brinksma A. et al. A survey of natural protein intake in Dutch phenylketonuria patients: insight into estimation or measurement of dietary intake // *J Am Diet Assoc*. 2008. 108 (10). P. 1704–1707.
16. Диетотерапия детей, больных ФКУ. Инструктивно-методические рекомендации. М.: МЗ РФ, 1997. 37 с.
17. Ладодо К.С., Рыбакова Е.П., Бушуева Т.В. с соавт. Результаты клинической апробации новых отечественных продуктов для лечения больных фенилкетонурией // *Педиатрия*. 1999. № 6. С. 51–55.
18. Cockburn F., Clark B. Recommendations for protein and amino acid intake in phenylketonuric patients // *Eur J Pediatr*. 1996. № 155. P. 125–129.
19. Mabry C.C. Phenylketonuria: contemporary screening and diagnosis // *Ann Clin Lab Sci*. 1990. 20 (6). P. 393–397.
20. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей / Под ред. А. Темина, Л.З. Казанцевой. М., 2001. 429 с.
21. Баранов А.А., Боровик Т.Э., Ладодо К.С. и соавт. Новые специализированные лечебные продукты для питания детей, больных фенилкетонурией (пособие для врачей). М.: МЗ СР РФ, 2005. 88 с.
22. Вафина З.И., Голихина Т.А., Денисенкова Е.В. и соавт. Показатели социальной адаптации у больных фенилкетонурией при использовании новой формы заменителя белка. SSIEM ANNUAL Symposium. Лиссабон, Португалия, 1–6 сентября 2008 г.
23. Бушуева Т.В., Боровик Т.Э., Рыбакова Е.П. и др. Результаты клинической апробации новых низкобелковых продуктов отечественного производства // *Вопросы современной педиатрии*. 2008. 7 (4). С. 115–118.
24. Potocnik U., Widhalm K. Long-term follow-up of children with classical phenylketonuria after diet discontinuation: a review // *J Am Coll Nutr*. 1994. 13 (3). P. 232–236.
25. Рыбакова Е.П., Бушуева Т.В., Ладодо К.С. и др. Диетотерапия при наследственных нарушениях аминокислотного обмена // *Вопросы детской диетологии*. 2005. 3 (1). С. 11–13.
26. Harding C., Gillingham M. Complete correction of hyperphenylalaninemia following liver-directed, recombinant AAV2/8 vector-mediated gene therapy in murine phenylketonuria // *Gene Ther*. 2006. 13 (5). P. 457–462.
27. Pey A., Ying M., Cremades N. et al. Identification of pharmacological chaperones as potential therapeutic agents to treat phenylketonuria // *J Clin Invest*. 2008. 118 (8). P. 2858–2867.
28. Yang L., Zhang Z., Ye Y. et al. Clinical study of tetrahydrobiopterin responsive phenylalanine hydroxylase deficiency in southern and northern Chinese patients // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2007. 24 (3). P. 310–313.
29. Matalon R., Michals-Matalon K., Koch R. et al. Response of patient with phenylketonuria in US to tetrahydrobiopterin // *Mol Genet Metab*. 2005. 86 (1). P. 17–21.
30. Bik-Multanowski M., Pietzyk J. Genotyping and treatment modification in patient with phenylketonuria: an introduction to pharmacogenomics // *Przegl Lek*. 2009. 66 (1–2). P. 1–2.
31. Burlina A., Blau N. Effect of BH (4) supplementation on phenylalanine tolerance // *J Inher Metab Dis*. 2009. 32 (1). P. 40–45.
32. Ney D., Gleason S., van Calcar S. et al. Nutritional management of PQU with glycomacropeptide from cheese whey // *J Inher Metab Dis*. 2009. № 32. P. 32–39.