

Фенилкетонурия (ФКУ) – наследственное аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, ведущее к системному метаболическому сбою в организме, в основе которого лежит нарушение аминокислотного обмена. ФКУ объединяет несколько генетических форм: классическая ФКУ, обусловленная дефицитом фенилаланингидроксилазы – фермента, расщепляющего фенилаланин до тирозина, и атипичные формы, связанные с дефицитом или нарушением биохимического обмена птеринового кофактора (тетрагидробиоптерина ВН4) – гиперфенилаланинемия (1).

Клинические проявления ФКУ – повышенная концентрация фенилаланина в крови и тканях организма, что в отсутствие лечения может привести к развитию судорог, эпилепсии, тяжёлой и необратимой умственной отсталости и поведенческим отклонениям (2). В основе патогенеза поражения ЦНС лежит накопление фенилаланина и продуктов его аномального метаболизма. Вследствие метаболического блока активируются побочные пути обмена фенилаланина, и в организме происходит накопление его токсичных производных – фенилпировиноградной и фенилмолочной кислот, практически не образующихся в норме. Кроме того, избыток фенилэтиламина и ортофенилацетата, почти полностью отсутствующих в норме, вызывает нарушение метаболизма липидов в головном мозге. Относительное снижение количества тирозина и других «больших» аминокислот, конкурирующих с фенилаланином при переносе через гематоэнцефалический барьер, и прямое токсическое действие фенилаланина ведёт к дефициту нейромедиаторов в мозге, и как следствие вызывает статико-моторные, нейро-рефлекторные и психофункциональные расстройства, а также прогрессирующее снижение интеллекта у таких больных вплоть до идиотии и необратимых поражений ЦНС (3).

Средняя частота ФКУ среди новорождённых в России составляет 1:8000. Наиболее часто встречается классическая форма ФКУ; атипичные формы составляют 1-3% от общего количества больных (1).

Неонатальный скрининг позволяет ставить диагноз в первые часы жизни новорождённого с помощью анализа крови. Далее диагноз подтверждается врачом-генетиком. Ранняя диагностика в сочетании с мировым опытом как можно более раннего лечения больных фенилкетонурией специально подобранной диетой с ограниченным содержанием фенилаланина в течение жизни, к счастью для больных, позволяет относить ФКУ скорее к биохимическому дефекту, чем к клиническому диагнозу и минимизировать развитие серьёзных нейрофизиологических патологий (4).

Отличить классическую форму ФКУ от дефицита тетрагидробиоптерина (ВН4) возможно по концентрации допамина в крови. ВН4 необходим не только для катаболизма фенилаланина в тирозин, но и для цепочки синтеза тирозин-Л-Допа-допамин, с помощью тирозингидроксилазы. Низкая концентрация допамина ведёт к повышению уровня пролактина, тогда как при классической форме ФКУ уровень пролактина остаётся в норме (5).

До недавнего времени, диетотерапия являлась единственным эффективным методом лечения классической ФКУ, и основной её целью было предупреждение развития различных поражений ЦНС, умственной отсталости, нарушений когнитивных и физиологических функций (1). Рацион больного ФКУ строят по принципу строгого ограничения натуральных белковых продуктов, поступающих с пищей и ввода искусственных аминокислотных добавок, не содержащих фенилаланин (4). Из питания исключают продукты с высоким содержанием белка, соответственно фенилаланина: мясо, мясопродукты, рыба, рыбопродукты, молоко, творог, орехи, шоколад и т.п. Допустимые в диетах продукты, содержащие белок: грудное молоко, детские молочные смеси, овощи и фрукты, богатые натуральными белками, вводят в соответствии с подсчётом содержащегося в них фенилаланина. В большинстве стран натуральные продукты, на которых строится рацион, делятся на три группы по содержанию белка и составляют так называемый «пищевой светофор» (высокое, среднее, умеренное). При организации диетотерапии необходимо учитывать клиническую форму заболевания, возраст ребёнка, степень переносимости фенилаланина, уровень фенилаланина в крови, количество натурального белка, получаемого с пищей (1).

Несмотря на удовлетворительные клинические результаты диетотерапии, у некоторых пациентов с ФКУ тем не менее наблюдается развитие нейрофизиологических дефектов. Кроме того, ограничения, накладываемые пожизненным соблюдением диеты, зачастую приводят к низкой приверженности к лечению, особенно среди подростков, молодёжи и беременных женщин. Это подчёркивает актуальность разработки и введения дополнительных методов лечения и контроля ФКУ, улучшающих качество жизни, приверженность к диетотерапии и клиническую картину заболевания. В частности, больные получают кофактор тетрагидробиоптерин или его синтетические аналоги (например, лекарственное средство сапроптерин) (6), а

также «большие нейтральные аминокислоты» (2). У некоторых групп пациентов, в особенности с атипичной ФКУ, ВН4 стимулирует нормальную метаболическую деятельность фенилаланингидроксилазы, что повышает переносимость фенилаланина и позволяет небольшие погрешности в диете.

В настоящее время в России создаются национальные программы, направленные на помощь больным редкими генетическими заболеваниями и их семьям. В частности, с 2005 года в рамках национальной программы «Здоровье» проводится обязательный неонатальный скрининг детей на спектр врождённых генетических заболеваний, среди которых и проблемы метаболизма, включая ФКУ. В 2004 году были приняты стандарты лечения больных ФКУ. В Москве в рамках медицинских центров на базе Московского Медицинского Университета им. Сеченова, Национального научного центра здоровья детей, Научно-медицинского гематологического центра проводится лечение пациентов с редкими генетическими заболеваниями, среди которых и ФКУ.

- 
1. Пособие для врачей «Новые специализированные лечебные продукты для питания детей, больных фенилкетонурией». Разработано ГУ Научный центр здоровья детей РАМН в рамках реализации программы «Здоровый ребенок» федеральной целевой программы «Дети России». Москва 2005г.
  2. Van Spronsen FJ. *Phenylketonuria: a 21st century perspective*. Nat Rev Endocrinol. 2010 6(9):509-14.
  3. Pietz, J., Kreis, R., Rupp, A., Mayatepek, E., Rating, D., Boesch, C., Bremer, H. J. (1999). *Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria*. Journal of Clinical Investigation 103 (8): 1169–1178.
  4. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. *Phenylketonuria*. Lancet. 2010 Oct 23;376(9750):1417-27.
  5. Online 'Mendelian Inheritance in Man' (OMIM) 261640.
  6. Vernon HJ et al. *Introduction of sapropterin dihydrochloride as standard of care in patients with phenylketonuria*. Mol Genet Metab. 2010 Jul;100(3):229-33.