



**Instytut
Matki i Dziecka**

**Диета на всю жизнь.
Синдром Материнской
Фенилкетонурии.
Нейротоксичность
фенилаланина.**



Dorota Korycińska – Chaaban

ИНСТИТУТ МАТЕРИ и РЕБЁНКА в
ВАРШАВЕ

Харьков, 23.11.2012



Фенилкетонурия – болезнь на всю жизнь!

- Нет единой точки зрения
 - каковы допускаемые безопасные уровни фен во время лечения(4мг%;6мг%;12мг%;15мг%?)
 - как часто измерять уровень фен в крови
- **Все согласны:**
 - лечение спасает здоровье и жизнь больных ФКУ
 - лечить нужно всю жизнь (проф. Р. Кох)
- **Лечить всех – в любом возрасте!**





Нейротоксичность фенилаланина

- Чрезмерное содержание фен в крови
→ проникание через гемато – энцефалический барьер
→ причина повреждения головного мозга и неврологических нарушений у больных
- У нелечённых детей:
к 1 гж - умственная отсталость лёгкой степени →
3 гж – тяжёлая умственная отсталость
(Koch and Wenz – 1987)
- ↓ IQ на 10 баллов – 1 мж, ↓ IQ на 10 баллов – 2 мж
(Smith, Beasley, and Ades – 1990)



Нейротоксичность фенилаланина



Патогенез дисфункции
головного мозга
несмотря на многие научные
исследования до сих пор
не полностью выяснен



Нейротоксичность фенилаланина

- Прошлые – лечение ФКУ до 6 – 8 гж
- Сейчас – диета на всю жизнь!
- Высокие уровни фен в крови молодёжи и взрослых – нарушение познавательных способностей. *(NIH, 2000).*
- Улучшение познавательных функции после внедрения лечения, даже у поздно диагностированных больных с тяжёлой умственной отсталостью

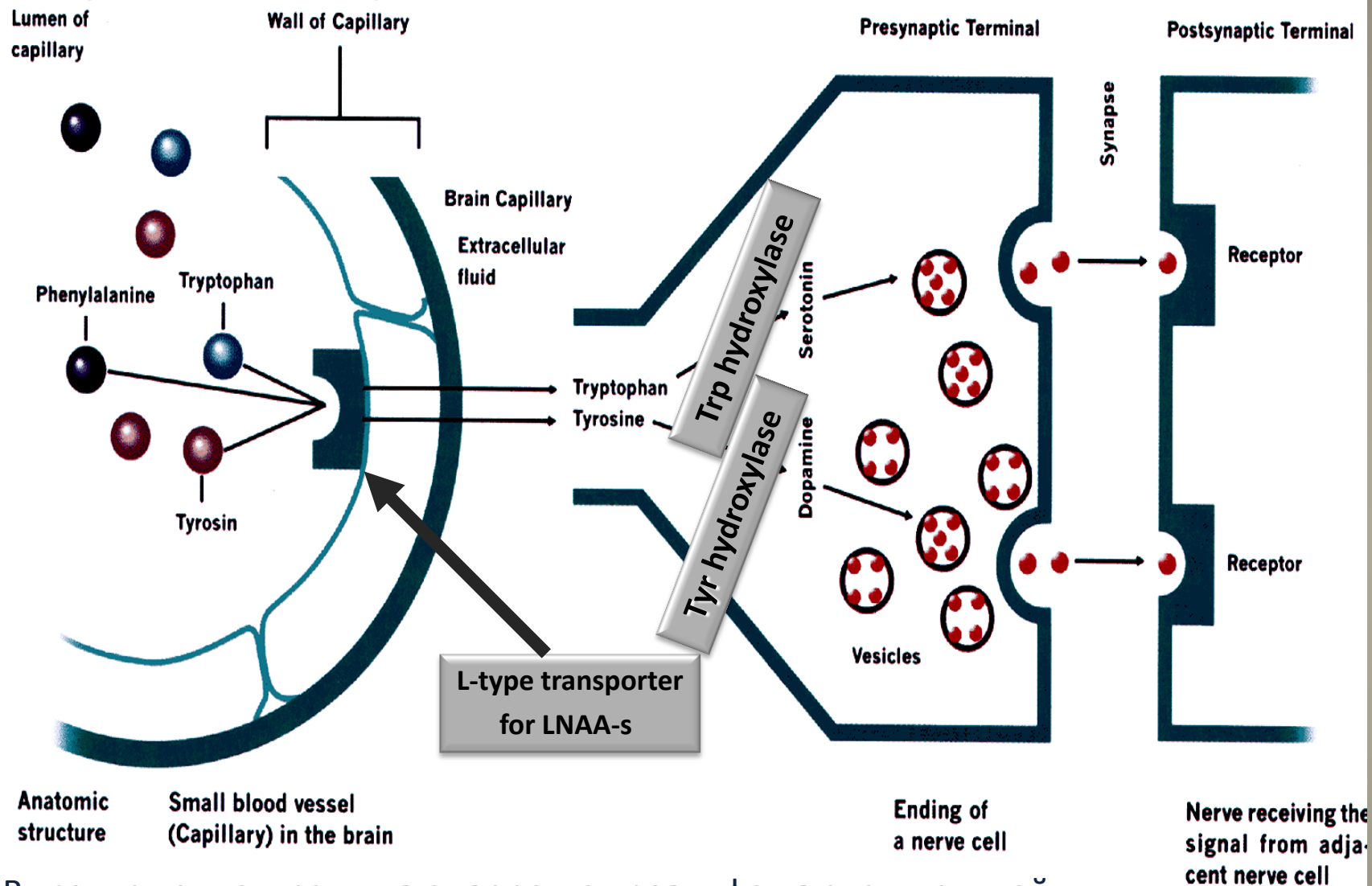
(Clark, Gates, Hogan & MacDonald, 1987; Koch & Wenz, 1987; Pietz et al., 1993; Potocnik & Widhalm, 1994)



Нейротоксичность фенилаланина

- Weglage et al.,(2000) – 10-18 лет молодёжь
- депрессия, страх, изоляция и др...
- Waisbren and Levy - ↓ депрессии и страха
после возвращения к диете

Нейротоксичность фенилаланина



Высокие концентрации в сыворотке крови фен в значительной степени ограничивают поток избранных LNAAs, конкурирующих между собой за связь с общим транспортером на уровне гемато-энцефалического барьера

Momma et al. 1987



Недостаток допамина

- Нарушение познавательных и исполнительных функции:
 - концентрация внимания
 - способность планировать
 - память
 - способность решать проблемы
- Эмоциональные нарушения:
 - поведение неадекватное к ситуации
- Нарушение социального поведения



Недостаток серотонина

- Депрессия
- Нарушения сна, бессонница
- Агрессия
- Чрезмерное возбуждение





Нейротоксичность фенилаланина

- ↑ фен, ↓ допамина, ↓ серотонина →
 - ↓ синтеза миелина (олигодендроциты),
 - * ↓ активности ферментов ответственных за образование холестерина – важного компонента миелина
 - * ↓ активности ферментов церебросульфатыдов – защищают миелину перед деградацией
 - ↑ распад миелина
 - ↑ количество воды - „отёк” миелина
 - Нехватка миелина – хуже передача нервных импульсов
 - Нарушение образования нейротрансмитеров в синапсах

C. Dyer 1999, P. Anderson 2007

Нехватка „строительных” аминокислот – задержка роста мозга → микроцефалия



Ограничение нейротоксичности фенилаланина - больные лечённые поздно

Даже позднее лечение позволяет улучшить состояние больных ФКУ

- 38 больных ФКУ:
 - диагноз в возрасте: 0,7 – 7 лет (в ср. 2,5 года)
 - исходное IQ/DQ 52,7 (SD 16) - средний возраст 2,5 года
 - IQ через годы лечения – IQ 79.0 (SD -16) – средний возраст 33,5 года

- взрослые больные никогда не лечённые – включение диеты:
 - IQ – не изменяется
 - улучшение функционирования больных : снижение агрессии, страха, улучшение контакта с окружением

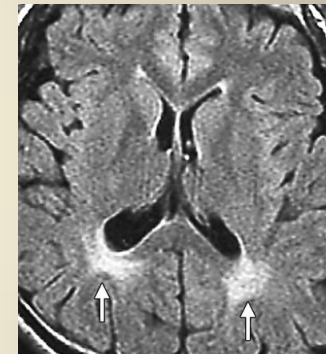


Недостаток миелина

- Изменения в белом веществе головного мозга – MRI – гиперинтенсивные изменения в белом веществе головного мозга....

.... тем больше, чем длиннее экспозиция на высокие концентрации фен!

- Токсическое воздействие на мозг – обратимое!



Диетотерапия - ↓ фен – улучшение функции головного мозга!

Поэтому лечить нужно всех в любом возрасте!



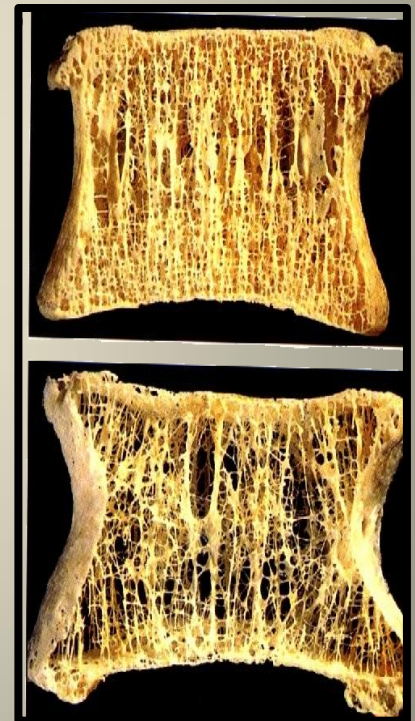
Опасности...

- Диета в ФКУ – резкое ограничение источников натурального белка, в том числе молочных продуктов (главный источник кальция у здоровых)
 - синтетические смеси аминокислот - главный источник кальция у больных ФКУ (технологический прогресс)
 - риск недостатка микроэлементов и витаминов
 - хронические заболевания, в том числе ФКУ, недостаточное развитие костной ткани
- Без натурального белка и без аминокислотной смеси или неполная доза формулы
 - ↑фен; ↓тир; ↓белок; задержка роста; недостаток веса; нехватка витаминов (B12, B6 и др.); остеопения – остеопороз
- Полная доза формулы + продукты содержащие натуральные белки
 - ↑фен, лишняя нагрузка почек белком, избыточный вес, гипертензия



Причины нарушений костного обмена у больных ФКУ

- Возможно влияние самого основного заболевания на костный обмен
- Диета не содержащая источников кальция (100 мл коровьего молока = 120 мг кальция)
- Нарушение процесса абсорбции минеральных веществ в пищеварительном тракте с синтетических смесей аминокислот не содержащих фенилаланина
- Высокие концентрации фен в сыворотке крови ?
- Прекращение соблюдения низкофенилаланиновой диеты в подростковом возрасте
- Недостаток физической активности





Профилактика и лечение нарушений костного обмена у больных ФКУ

- Лечение основного заболевания: диета с низким содержанием фен, использование безфенилаланиновых смесей обогащённых в кальций и витамины
- Избежание так недостаточного как и избыточного потребления белка
- Восполнение дефицита кальция ($800 \text{ mg} \leq 9$ года жизни, $1200 (1500) \text{ mg} > 9$ года жизни) и витамина D3 – 400 м.е/сутки –особенно в период интенсивного роста (контроль основных биохимических параметров минерального обмена, абдоминального УЗИ)
- Регулярная физическая активность
- Денситометрия – у больных > 12 лет (*NIH PKU Conference report : State of the science and future research needs – 22-23.02.2012*)

ДЕНСИТОМЕТРИЯ-ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ В ДИАГНОСТИКЕ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ С ФКУ



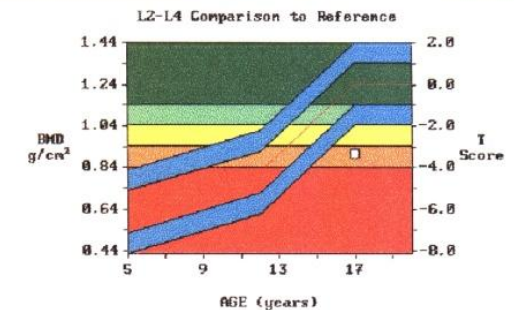
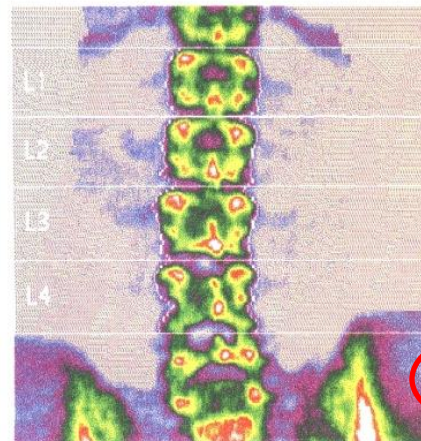
AP SPINE RESULTS
Fundacja Centrum Rozwoju Med.
ul. Oczki 8 02-007 Warszawa

Uchwat, Arkadiusz

AP SPINE BONE DENSITY

Facility:
17 years 01.12.1981
164 cm 60 kg White Male
Physician:

Acquired: 19.11.1999 (4.6f)
Analyzed: 19.11.1999 (4.6f)
Printed: 19.11.1999 (4.6f)
uchwaa00.s98



Region	BMD g/cm³	Young-Adult % Z	Age-Matched % Z
L2-L4	0.906	73 -3.3	73 -3.3

Image not for diagnosis
3.00ma:Hi-Res Fast DPXIQ 0.6x1.2mm 1.68mm
694595:412341 273.75:204.16:145.17
%Pat = 9.4(1.373)

1 - See appendix on precision and accuracy.

Statistically 68% of repeat scans will fall within 1 SD. (± 0.01 g/cm³)

2 - USA AP Spine Reference Population, Young Adult Ages 20-40. See Appendices.

3 - Matched for Age, Ethnic.

7 - Standardized BMD for L2-L4 is 863 mg/cm³. See J Bone Miner Res 1994; 9:1503-1514



СИНДРОМ МАТЕРИНСКОЙ ФЕНИЛКЕТОНУРИИ

- 1957 – dr Charles Dent
 - первое описание женщины с ФКУ – 3 умственноотсталых детей без ФКУ
 - впервые связал умственную отсталость детей, рождённых женщинами больными ФКУ с повышенным уровнем фен в крови матери
- Частота врожденных пороков тем больше-
чем выше уровень фенилаланина
в крови беременной



Rouse et al.-1997

(International Collaborative Study of Maternal Phenylketonuria 1984-1996)



Болеет мать – страдает ребёнок

- У женщин, которые не соблюдают низкофенилаланиновой диеты во время беременности, большой риск рождения ребёнка с синдромом МФКУ

(Lee, Ridout, Walter & Cockburn, 2005)





МФКУ – что это?

Синдром Материнской Фенилкетонурии

– повреждение плода
вызванное экспозицией
на высокие концентрации фен
в крови беременной женщины с ФКУ.



Риск развития эмбриопатии в МФКУ

(умственная отсталость, микроцефалия, врождённые пороки сердца и сосудистой системы, низкий вес при рождении и др.)
значительно уменьшается когда концентрация фен в крови больной ФКУ содержится в так называемых „безопасных” пределах

2-6 (4) mg%

(R. Koch, F. Trefz, S. Waisbren - Molecular Genetics and Metabolism 99 (2010) S68-S74)



МФКУ- причины

- Критический период развития центральной нервной системы, черепа и сердца – 5-8 недель из последнего менструального периода

Maternal Phenylketonuria Syndrome and Case Management Implications – Patricia J. Gambol,
Journal of Padiatric Nursing, Vol 22, No 2 (April), 2007



5 Hbd

- Уровень фен у плода 1,5-2 раза выше чем в крови матери
→ тератогенное воздействие на плод → МФКУ

(Friedman & Hanson, 2002)



МФКУ – Международные Исследования

- 1980 – Dr Harvey Levy, Dr Roger Lenke (Boston) – пересмотр литературы

155 женщин с ФКУ, 524 беременности (34 беременности – низкофенилаланиновая диета до зачатия и во время всей беременности)

Среди нелечённых женщин:

- умственная отсталость 92%
- микроцефалия 73%
- низкая масса тела при рождении 40%
- врождённые пороки сердца 12%
- выкидыши 24%



- Lenke RR, Levy HL. N Engl J Med. 1980 Nov 20;303(21):1202-8, **Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies**

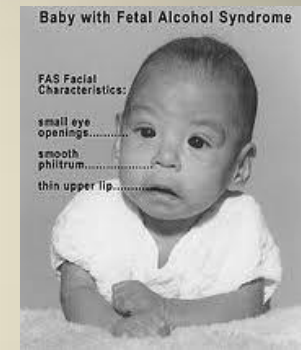


МФКУ – FAS

1984 г. – Lipson и соав. – 34 рождённых женщинами с ФКУ – без лечения – сходство между влиянием высоких уровней материнского фен и алкоголя на развивающийся плод

(Lipson et al. ,1984)

- повреждение плода внутриутробно
- похожи врождённые пороки (пороки сердца, умственная отсталость, микроцефалия, дисморфия лица)
- влияние условий наружной среды – экспозиция на токсические вещества (↑ фен - алкоголь)
- возможна профилактика:
 - ↓ концентрации фен в крови беременной женщины с ФКУ – диета;
 - защита плода перед тератогенным влиянием алкоголя - воздержание





МФКУ – признаки

- Нервная система
 - микроцефалия
 - повышен или снижен мышечный тонус
 - гиперрефлексия
 - умственная отсталость разной степени

Сердечнососудистая система – самые частые пороки сердца

- TOF - тетралогия Фаллота
- CoA - коарктация аорты
- VSD - дефект межжелудочковой перегородки
- ASD - дефект межпредсердной перегородки
- PDA –открытый артериальный (боталлов) проток
- HLHS – синдром гипоплазии левого сердца

(Wybrane choroby metaboliczne u dzieci , red. B. Cabalska)



МФКУ - признаки

- Костная система:
 - синдактилия, полидактилия
 - сокращение длинных костей
 - конско-косолапые стопы
- грыжи:
 - пищеводного отверстия диафрагмы
 - паховые, пупочные
- пороки мочеполовой системы
- атрезия пищевода
- дисморфические черты лица, косоглазие



(Wybrane choroby metaboliczne u dzieci , red. B. Cabalska)



МФКУ - лечение

- Операционное коригирование врождённых пороков
- Лечение косоглазия
- Реабилитация
- Логопедическая тренировка
- Психологические консультации
- Стимуляция общего развития....

100 % успеха нет!

умственная отсталость
НЕОБРАТИМАЯ!





МФКУ - лечение

- Единственный успешный способ защиты ребёнка перед МФКУ

ПРОФИЛАКТИКА!

Диета на всю жизнь
или как минимум
на 3 месяца до беременности
и во время всей беременности!

Спасибо за внимание

