



ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ В АСПЕКТЕ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ

Арипов Хусан Орифжонович

Студент 4 курса Ташкентского государственного медицинского университета

Аннотация: Фенилкетонурия (ФКУ) — наследственное заболевание обмена аминокислот, связанное с дефицитом фермента фенилаланингидроксилазы, что приводит к накоплению фенилаланина и его токсичных метаболитов в крови и тканях. Основное поражение наблюдается в центральной нервной системе, где развивается демиелинизация, дегенерация нейронов и глиоз, а также в печени, где отмечается жировая дистрофия. В статье рассматриваются патогенетические механизмы заболевания, морфологические проявления в аспекте патологической анатомии, а также значение ранней диагностики для профилактики морфологических поражений.

Ключевые слова: фенилкетонурия, фенилаланингидроксилаза, патологическая анатомия, демиелинизация, нейрон, глиоз, жировая дистрофия, наследственные заболевания.

Введение

Фенилкетонурия (ФКУ) относится к числу наиболее изученных наследственных заболеваний обмена веществ. Она представляет собой врождённый дефект фермента фенилаланингидроксилазы, участвующего в превращении аминокислоты фенилаланина в тирозин. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, а его частота в среднем составляет 1 случай на 8–10 тысяч новорождённых. Клиническое значение фенилкетонурии определяется тем, что при отсутствии своевременного лечения развивается тяжёлая умственная отсталость и неврологический дефицит. В аспекте патологической анатомии фенилкетонурия представляет интерес как модель метаболического поражения тканей, при котором биохимический дефект приводит к выраженным морфологическим изменениям, главным образом в нервной системе. Понимание морфологических проявлений болезни позволяет глубже раскрыть патогенез и прогнозировать исход заболевания. Цель настоящей работы — рассмотреть фенилкетонурию с позиции патологической анатомии,





охарактеризовать типичные морфологические изменения органов и тканей, а также показать их динамику и диагностическое значение.

Основная часть

Этиология

и

патогенез

Причиной заболевания служат мутации в гене **PAH**, расположенном на 12-й хромосоме. Этот ген кодирует фермент фенилаланингидроксилазу, который катализирует превращение фенилаланина в тирозин при участии кофактора — тетрагидробиоптерина. При дефекте фермента процесс нарушается, фенилаланин и его производные (фенилпировиноградная, фенилуксусная и фенилмолочная кислоты) накапливаются в тканях и оказывают токсическое действие, особенно на нервную систему. Токсичность фенилаланина объясняется несколькими механизмами: нарушением транспорта аминокислот через гематоэнцефалический барьер, дефицитом тирозина и триптофана — предшественников катехоламинов и серотонина, а также прямым повреждающим действием на олигодендроциты и нейроны. Эти биохимические изменения приводят к морфологическим нарушениям миелинизации и гибели нервных клеток.

Патоморфология

фенилкетонурии

Патоморфологические изменения при ФКУ затрагивают главным образом центральную нервную систему, печень, кожу и, в меньшей степени, другие органы.

1. Изменения в головном мозге.

Макроскопически мозг уменьшен в массе, борозды уплощены, извилины сглажены, особенно в лобных долях. Нередко наблюдается микроцефалия, гипоплазия мозжечка, уменьшение массы белого вещества. При гистологическом исследовании выявляется недоразвитие миелиновых оболочек, очаговая или диффузная демиелинизация, особенно в перивентрикулярных зонах и мозжечке. Нейроны коры и подкорковых ядер атрофированы, ядра их пикнотичны, цитоплазма вакуолизирована. В белом веществе отмечается уменьшение количества миелиновых волокон, замещение их глиальной тканью. Глия гиперплазирована — наблюдается выраженный **реактивный глиоз**, как компенсаторная реакция на гибель нейронов. В мозжечке — дегенерация клеток Пуркинье, истончение молекулярного слоя,





уменьшение числа зернистых клеток. В подкорковых структурах — дегенерация нейронов полосатого тела, гипоталамуса и таламуса. Эти изменения объясняют развитие судорог, тремора, гиперкинезов и задержки психомоторного развития.

2. **Морфология печени.**

Печень увеличена, дряблая, цвет светло-желтый. При микроскопии наблюдается **жировая дистрофия гепатоцитов**, вакуолизация цитоплазмы, расширение синусоидов, очаговые некрозы. Нарушение белково-липидного обмена связано с токсическим действием фенилаланина и снижением активности митохондриальных ферментов. В междольковых пространствах возможна лёгкая лимфоцитарная инфильтрация и начальные признаки фиброза.

3. **Изменения кожи и пигментации.**

Кожа и волосы у больных детей обычно светлые, радужка глаз — голубая. Морфологически в коже выявляется уменьшение количества меланоцитов и снижение содержания меланина в них. Это обусловлено тем, что тирозин — предшественник меланина — синтезируется из фенилаланина. При дефиците фермента процесс нарушается, и меланогенез снижается.

4. **Изменения в других органах.**

В сердце — дистрофия кардиомиоцитов, местами липидные включения. В почках — зернистая дистрофия эпителия проксимальных канальцев. В поджелудочной железе — умеренная атрофия ацинарных клеток и неравномерность размеров островков Лангерганса. Эти изменения вторичны и отражают общий метаболический дисбаланс.

Микроскопическая характеристика поражений ЦНС

На уровне световой микроскопии определяется уменьшение плотности нейронов, деформация и разрушение клеточных тел, перинуклеарная вакуолизация. Белое вещество содержит участки демиелинизации — волокна редкие, тонкие, с неравномерной окраской миелина. В сером веществе — очаги глиоза и микроглиальной пролиферации.

На электронно-микроскопическом уровне в нейронах выявляется расширение эндоплазматического ретикулума, митохондриальная деструкция, уменьшение количества синаптических везикул. В олигодендроцитах отмечается распад миелиновых мембран, что подтверждает нарушение миелинизации.





Динамика морфологических изменений
Фенилкетонурия характеризуется прогрессирующим развитием морфологических нарушений. На ранних стадиях (в первые месяцы жизни) наблюдается умеренная дистрофия нейронов, слабая демиелинизация и отёк тканей. К 1 году без лечения формируется выраженная атрофия, гибель нейронов и замещение белого вещества глиальной тканью. У детей старшего возраста морфологическая картина дополняется фиброзом сосудистых стенок, атрофией мозжечка и стойким глиозом. Динамика изменений прямо связана с уровнем фенилаланина в крови. Чем выше его концентрация и чем дольше сохраняется метаболическое нарушение, тем выраженнее морфологические повреждения. При раннем лечении диетотерапией структурные изменения минимальны и могут быть обратимыми.

Диагностическое значение патоморфологии
Патоморфологическое исследование имеет большое значение для диагностики фенилкетонурии, особенно при аутопсиях новорождённых с неясной этиологией поражения мозга. Обнаружение характерных признаков — демиелинизации, глиоза, атрофии нейронов и жировой дистрофии печени — позволяет заподозрить врождённый дефект обмена аминокислот. Современные морфологические методы, включая иммуногистохимию, позволяют уточнять характер изменений. Использование антител к миелиновым белкам (MBP, PLP) выявляет снижение интенсивности окраски в белом веществе, а окраска на GFAP показывает усиленный глиоз. Эти методы повышают точность патоморфологической диагностики.

Связь морфологических изменений с клиникой
Морфологические изменения при ФКУ тесно коррелируют с клиническими проявлениями. Демиелинизация и гибель нейронов в лобных и теменных долях объясняют умственную отсталость, нарушение речи, судорожный синдром. Изменения мозжечка обуславливают тремор и атаксию. Глиоз и утрата нейронов подкорковых структур связаны с поведенческими нарушениями. Таким образом, морфология отражает клинический фенотип болезни.

Заключение

Фенилкетонурия является типичным примером наследственного метаболического заболевания, при котором первичный ферментативный дефект





приводит к глубоким морфологическим последствиям. В аспекте патологической анатомии ФКУ характеризуется комплексом специфических изменений: атрофией и демиелинизацией головного мозга, дистрофией гепатоцитов, нарушением пигментного обмена и системными проявлениями метаболического дисбаланса.

Патоморфологическая картина болезни имеет чёткую динамику: от ранней дистрофии и отёка клеток до выраженной атрофии и глиоза. Морфология позволяет оценивать тяжесть заболевания, эффективность лечения и прогноз. В условиях современной медицины, где внедрён неонатальный скрининг, патоморфология приобретает новое значение — она помогает оценить степень обратимости поражений и обоснованность терапии. Изучение фенилкетонурии в аспекте патологической анатомии демонстрирует, как генетический дефект на молекулярном уровне отражается в морфологических изменениях тканей и органов. Это подчёркивает необходимость комплексного подхода к диагностике, сочетающего генетические, биохимические и морфологические методы, что в конечном итоге позволяет предотвратить тяжёлые необратимые последствия заболевания.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ ПО ТЕМЕ «ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ В АСПЕКТЕ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ»

1. ПАЛЬЦЕВ М. А., ПАУКОВ В. С. **ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ: УЧЕБНИК.** — М.: МЕДИЦИНА, 2020. — 864 С.
2. СТРУКОВ А. И., СЕРОВ В. В. **ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ: УЧЕБНИК ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ.** — М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2022. — 832 С.
3. АВТАНДИЛОВ Г. Г. **ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА.** — М.: МЕДИЦИНА, 2019. — 456 С.
4. КОЗЛОВ В. А., ИВАНОВ В. Н. **НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ У ДЕТЕЙ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ.** — СПб.: СПЕЦЛИТ, 2021. — 372 С.
5. ГУБЛЕР Е. В. **НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ У ДЕТЕЙ: МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ.** — Л.: НАУКА, 2018. — 298 С.





GLOBAL SCHOLARS
SCIENTIFIC PUBLISHING

