

*О.Б. Хміль, Е.Я. Гречанина, Ю.Б. Гречанина*

*Харьковский межобластной специализированный медико-генетический центр –  
центр редких (орфанных) заболеваний,  
Кафедра медицинской генетики ХНМУ*

## ИЗУЧЕНИЕ ПУТЕЙ ТРАНСФОРМАЦИИ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ОТ ДЕТЕЙ КО ВЗРОСЛЫМ ПРИ ФЕНИЛКЕТОНУРИИ

**Резюме.** Фенилкетонурия (ФКУ) является наследственно обусловленным нарушением обмена незаменимой аминокислоты фенилаланина (ФА), развивающимся в результате дефицита фермента фенилаланин-4-гидроксилазы (РАН) или его кофактора тетрагидробиоптерина. Несвоевременное установление диагноза и отсутствие адекватного лечения приводят к глубокой инвалидизации детей: поражению нервной системы и умственной отсталости.

**Цель.** Проследить за динамикой изменения характера жалоб, фенотипических особенностей, данных лабораторных обследований у пациентов с ФКУ с момента установления диагноза при неонатальном скрининге, в процессе развития и роста, в пубертатном периоде, а затем во взрослом возрасте.

**Материалы и методы исследований.** Было проведено обследование более сотни пациентов, которые состоят на диспансерном учете с установленным диагнозом ФКУ, из них более 30 взрослых и более 60 детей.

**Результаты исследований и обсуждение.** Обследованы 2 группы пациентов с ФКУ в возрасте до и после 14 лет. Проанализирован характер жалоб, клинических проявлений, результатов лабораторного и инструментального обследования в динамике с периода новорожденности и до периода пубертата, а также у взрослых пациентов.

**Выводы.** В процессе анализа полученных результатов были сделаны выводы о необходимости дополнения существующей схемы диспансерного наблюдения пациентов с ФКУ в зависимости от индивидуальных особенностей, в частности необходимо проводить исследование цикла метилирования, оценку состояния костной и соединительной ткани, а также особое внимание уделять психологическому здоровью пациентов.

**Ключевые слова:** ФКУ (фенилкетонурия); скрининг; диспансерное наблюдение; аминокислоты крови; гомоцистеин; фолатно-метиониновый цикл.

**Актуальность:** эффективно отработанная система массового неонатального скрининга, которая существует уже более 30 лет, позволила вовремя установить диагноз ФКУ и начать диетотерапию, благодаря чему сформировано поколение взрослых людей с ФКУ.

**Цель:** Изучить изменение жалоб, системных признаков при оценке фенотипа и клинических данных, в процессе взросления детей с ФКУ для выработки адекватных форм диспансерного наблюдения, а также изучить влияние факторов, меняющие образ жизни больных с ФКУ.

**Материалы и методы:** в Харьковском межобластном специализированном медико-генетическом центре – центре редких (орфанных) заболеваний на диспансерном учете находится 100 пациентов с диагнозом ФКУ.

**Результаты и обсуждения:** для данного обследования были сформированы 2 группы пациентов с ФКУ – в возрасте до и после 14 лет, диагноз которым был установлен при неонатальном скрининге. Все пациенты были обследованы согласно схемы диспансерного наблюдения (Приказ МОЗ Украины №457 от 13.11.2001 г.).

Критерии обследования включали: жалобы; фенотипические особенности; результаты клинических обследований: биохимический анализ крови, аминокислоты крови; данные ультразвукового и нейрофизиологического обследования.

В группе до 14 лет наиболее часто встречались жалобы на поведенческие нарушения: гиперактивность, повышенную возбудимость, в школьном возрасте – нарушение коммуникации со сверстниками, конфликтность, либо наоборот

застенчивість; головні болю; порушення ступа; сколіотическу деформацию позвоночника. У пацієнтів старше 14 лет были жалобы на избыточный вес; головные боли; тремор; боли в суставах, кожные высыпания; боли в животе, изжогу, а также нарушение коммуникативной функции – замкнутость, позднее развитие автономности (т.е способности к независимой и самостоятельной жизни).

При оценке фенотипа у детей с ФКУ до 14 лет обращали на себя внимание признаки соединительнотканной дисплазии – гипермобильность суставов, сколиотическая осанка, гиперэластичность кожи и быстрое образование синяков. У пациентов в группе старше 14 лет отмечался избыток подкожно-жировой клетчатки, высыпания на коже, сухость кожи, расширение подкожных сосудов и ярко-розовая окраска ладоней.

При оценке биохимических показателей крови в обеих группах отмечалось повышение уровня лактатдегидрогеназы и снижение общего холестерина. В группе до 14 лет также обнаружено повышение уровня аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, общего билирубина, креатинфосфокиназы. В группе старше 14 лет – повышение уровня общего белка, снижение уровня креатинина и мочевой кислоты.

Исследуя уровень аминокислот крови методом ВЭЖХ, у детей с ФКУ в группе до 14 лет отмечалось повышение следующих аминокислот: метинина, глутамина, таурина, треонина, аминокислот с разветвленной цепью – валина, лейцина, изолейцина и снижение уровня серина и глицина. В группе больных ФКУ старше 14 лет отмечалось повышение уровня метионина, тирозина, триптофана, валина и аланина, а также снижение уровня пролина, цитрулина.

При ультразвуковом обследовании в обеих группах отмечались периваскулярные изменения паренхимы печени, признаки ДЖВП, умеренная гепатомегалия и метаболические включения в почках.

Исследование нейрофизиологических показателей (ЭЭГ, РЭГ, ЭХО-ЭС) показало следующие результаты – в обеих группах отмечены признаки ирритации срединных структур и затруднение венозного оттока, в группе до 14 лет также зафиксированы признаки повышенной возбудимости коры головного мозга, а в группе старше 14 лет признаки интракраниальной гипертензии.

Учитывая изменения в аминокислотах крови (повышение уровня метионина, цистеина, а также фенотипические признаки нарушения фолатно-метионинового цикла) в группе старше

14 лет было проведено дополнительное обследование уровня гомоцистеина. По результатам данного обследования у трети больных ФКУ старше 14 лет было выявлено повышение уровня гомоцистеина выше 8 мкмоль/л (у двоих больных – выше 45 мкмоль/л).

Несмотря на практически нормальный уровень кальция в крови в обеих группах, учитывая возможное развитие остеопороза вследствие соблюдения диеты с исключением молочных и кисло-молочных продуктов пациентам в группе старше 14 лет было проведено денситометрическое обследование, которое показало снижение минеральной плотности костей у половины обследуемых.

### **ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ**

Целью схемы регламентированного диспансерного наблюдения и обследования больных ФКУ является своевременное выявление нарушений в их состоянии здоровья с последующей коррекцией. Однако, анализируя результаты проведенного обследования, возникает необходимость существенного дополнения схемы диспансерного наблюдения в разных возрастных группах.

Учитывая повышение уровня метионина и гомоцистеина у пациентов в группе старше 14 лет, необходимо включить данные показатели в перечень обязательных маркеров обследования уже при возникновении первых клинических признаков – появление поведенческих нарушений, изменений на ЭЭГ и ярко-розовой окраске ладоней [2]. Наряду с поиском мутаций гена РАН, необходимо исследование полиморфных вариантов генов фолатного цикла – MTHFR, MTRR, MTR. Своевременное выявление предрасположенности к высокому уровню гомоцистеина значительно снижает риск развития сосудистых тромбозов, психических расстройств и когнитивных нарушений. Поскольку основным принципом лечения больных ФКУ является диетотерапия со строго регламентированным употреблением белка и применение специализированной смеси, не содержащей фенилаланин, но содержащей при этом все остальные аминокислоты, для больных с повышенным уровнем гомоцистеина (особенно при наличии гомозиготности по полиморфизму MTHFR), наиболее патогенетическим методом лечения было бы использование специализированного питания, не содержащего как фенилаланина так и метионина [1, 3].

Выявление высокого риска развития остеопороза у больных ФКУ обуславливает необходимость обязательного проведения денситомет-

рии в пубертатном периоде, поскольку согласно материалам конгресса SSIEM 2016г. у 90% пациентов с ФКУ в возрасте от 8 до 45 лет обнаруживается низкая минерализация костной ткани. Необходимо также оценить клинически состояние соединительной ткани в частности при нарушении осанки, частых носовых кровотечениях путем исследования уровня гликозаминогликанов и оксипролина в суточном анализе мочи [1].

У пациентов в группе старше 14 лет нередко отмечалось увеличение массы тела, несмотря на соблюдение диетических рекомендаций. Для выяснения причины данного состояния необходимо исключить так называемые «черные стороны» диетотерапии у пациентов с ФКУ. Наиболее частыми причинами являются повышенное содержание углеводов в пище, нерегулярные занятия спортом. Эффективным методом контроля является индивидуальная оценка диетологом содержание нутриентов в пище, а также контроль гликемического индекса [5].

Не менее важно вовремя выявить наличие психологических проблем у больных ФКУ еще в детском возрасте и вовремя их устранить. Необходимость постоянно соблюдать специализированную диету может формировать в ребенке чувство отчужденности в обществе со сверстниками, а у родителей детей с ФКУ наоборот приводит к гиперопеке с детства и может замедлить нормальный процесс отделения подростков от родительской семьи и нарушить развитие их социальной зрелости [4]. Поэтому дети с ФКУ нуждаются в оценке их психологического статуса, квалифицированной психологической помощи у специалистов, которые

были бы ознакомлены со спецификой их заболевания. В пубертатном периоде дети с ФКУ (особенно девушки) обязательно должны быть ознакомлены с особенностями планирования беременности – проведении обязательной пре-концепционной подготовке обоих супругов со строгим уровнем контроля фенилаланина в крови и переходом на более строгую диету с ограничением белковых продуктов. Дети должны знать, что при четком и правильном соблюдении всех рекомендаций, в будущем они могут иметь здоровое потомство и их семья может стать полноценной ячейкой общества.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гречанина Ю.Б. Наследственные заболевания и остеопороз / Ю.Б. Гречанина, Е.Я. Гречанина, О.П. Романенко [и др.]. ХНАДУ. 2011. С. 297–308.
2. Гречанина Е.Я. Гомоцистинурия. Современные представления (Лекция). Харьков, 2014. С. 30–36.
3. Schulpis K.H. Homocysteine and other vascular risk factors in patients with phenylketonuria on a diet / Karikas GA, Papakonstantinou E. // Stockholm, Acta Paediatr. 2002. № 91. P. 905–909.
4. Simon E. Evaluation of quality of life and description of the sociodemographic state in adolescent and young adult patients with phenylketonuria/ Schwarz M., Roos J. [and other] // Health Qual Life Outcomes. 2008. № 26. P. 6–25.
5. R. Jani. Protein intake and physical activity are associated with body composition in patients with phenylalanine hydroxylase (PAH) deficiency/ Coakley K.E., Douglas T.D. [and other] // JIMD. 2016. № 39. P. 37–38.

**ВИВЧЕННЯ ШЛЯХІВ ТРАНСФОРМАЦІЇ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧНОЇ ДОПОМОГИ ВІД ДІТЕЙ ДО ДОРΟΣЛИХ ПРИ ФЕНІЛКЕТОНУРІЇ**

**РЕЗЮМЕ.** Фенілкетонурія (ФКУ) є спадково обумовленим порушенням обміну незамінної амінокислоти фенілаланіну (ФА), що розвивається в результаті дефіциту ферменту фенілаланін-4-гідроксилази (РАН) або його кофактора тетрагідробіоптеріна. Несвоєчасне встановлення діагнозу і відсутність адекватного лікування призводять до глибокої інвалідазації дітей: ураження нервової системи і розумової відсталості.

**Мета.** Простежити за динамікою зміни характеру скарг, фенотипових особливостей, даних лабораторних обстежень у пацієнтів з ФКУ з моменту встановлення діагнозу при неонатальному скринінгу, в процесі розвитку і зростання, в пубертатному періоді, а потім у дорослому віці.

**Матеріали та методи дослідження.** Було проведено обстеження понад сотні пацієнтів, які перебувають на диспансерному обліку з встановленим діагнозом ФКУ, з них більше 30 дорослих і понад 60 дітей.

**Результати досліджень та обговорення.** Обстежено 2 групи пацієнтів з ФКУ у віці до і після 14 років. Проаналізовано характер скарг, клінічних проявів, результатів лабораторного та інструментального обстеження в динаміці з періоду новонародженості і до періоду пубертату, а також у дорослих пацієнтів.

**Висновки.** В процесі аналізу отриманих результатів були зроблені висновки про необхідність доповнення існуючої схеми диспансерного спостереження пацієнтів з ФКУ в залежності від індивідуальних особливостей, зокрема необхідно проводити дослідження циклу метилювання, оцінку стану кісткової і сполучної тканини, а також особливу увагу приділяти психологічному здоров'ю пацієнтів.

**Ключові слова:** ФКУ (фенілкетонурія); скринінг; диспансерне спостереження; амінокислоти крові; гомоцистеїн; фолатно-метіоніновий цикл.

*O.B. Khmil, E.Ya. Grechanina, Yu.B. Hrechanina*

**STUDYING THE WAYS OF TRANSFORMATION OF MEDICAL CARE FROM CHILDREN TO ADULTS IN PHENYLKETONURIA**

**Summary.** Phenylketonuria (PKU) is a hereditary disorder of the essential phenylalanine amino acid (FA), which results in deficiency of phenylalanine-4-hydroxylase (RAS) enzyme or its tetrahydrobiopterin cofactor. Untimely diagnosis and absence of adequate treatment lead to deep disability of children: CNS affection and mental retardation.

**Goal.** To follow the dynamics of changes in the nature of complaints, phenotypic features, laboratory data in patients with PKU from the moment of diagnosis in neonatal screening, during development and growth, in adolescence, and then in adulthood.

**Materials and methods of research.** More than a hundred patients have been examined, who are under the regular medical check-up with a diagnosis of PKU, of which more than 30 are adults and more than 60 are children.

**Research results and discussion.** We have examined 2 groups of patients with PKU before and after 14 years of age. The nature of complaints, clinical manifestations, results of laboratory and instrumental examination in dynamics have been analyzed from newborn to pubertal period, as well as in adult patients.

**Conclusions.** In the process of analyzing the obtained results, conclusions have been made about the need of addition the existing outpatient monitoring scheme for patients with PKU, depending on individual characteristics, in particular, it is necessary to study the methylation cycle, bone and connective tissue estimation, and pay special attention to the psychological health of patients.

**Keywords:** PKU (phenylketonuria); screening; medical check-up; blood amino acids; homocysteine; folate methionine cycle.

Надійшло до редакції 30.03.2018 р.

Підписано до друку 04.04.2018 р.