

С. Ш. ЯФАРОВА^{1,2}, Р. Ф. ШАВАЛИЕВ¹, Г. Р. КЛЕТЕНКОВА¹

¹ ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» МЗ РТ, Казань

² ГАУЗ «Городская детская больница № 1 г. Казани», Казань

Современные аспекты профилактики фенилкетонурии

Яфарова Сабина Шамильевна

к. м. н., заведующая педиатрическим отделением второго поликлинического отделения

ГАУЗ «Городская детская больница № 1 г. Казани»

E-mail: yafarova@rambler.ru

Резюме. В статье рассмотрены основные виды и подходы к профилактике фенилкетонурии. Отражены современные аспекты организации медико-генетического консультирования и пренатальной диагностики, неонатального скрининга. Подчеркнута роль прегравидарной подготовки женщины, больной фенилкетонурией, для предотвращения синдрома материнской фенилкетонурии у будущего ребенка.

Ключевые слова: фенилкетонурия, ФКУ, профилактика, неонатальный скрининг, материнская фенилкетонурия.

S. SH. YAFAROVA^{1,2}, R. F. SHAVALIEV¹, G. R. KLETENKOVA¹

¹ SAHI «Children republic clinical hospital» the Ministry of health of the Republic of Tatarstan, Kazan

² SAHI «City children hospital № 1», Kazan

Modern aspects of the prevention of phenylketonuria

Sabina Sh. Yafarova

sc. m., chief of the pediatric department of the second outpatient department of Kazan SAHI «City children hospital № 1»

E-mail: yafarova@rambler.ru

Summary. The article considers the issues of the prevention of phenylketonuria. Modern aspects of medical genetic counseling, prenatal diagnosis and neonatal screening have shown at certain stages of preventive measures. The role of preconception care of women with phenylketonuria to prevent the syndrome of maternal phenylketonuria in a future child is underlined.

Key words: phenylketonuria, PKU, prevention, neonatal screening, maternal phenylketonuria.

Введение

Фенилкетонурия (ФКУ) (МКБ 10 – E70.0; OMIM – 261600) – аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное нарушением обмена аминокислоты фенилаланина, поступающего в организм человека с белковой пищей, порождающее прогрессирующую умственную отсталость, нарушения поведения, появление судорожного синдрома, дерматитов. ФКУ включена в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, утвержденный Постановлением Правительства РФ от 26.04.2012 г. № 403 [1].

В России редкими принято считать болезни, распространенность которых не более 10 случаев заболевания на 100 тысяч населения [2]. К данной категории относятся моногенные наследственные болезни, многие хромосомные, также редкие инфекционные, аутоиммунные, онкологические и тератогенные заболевания. Большинство из них имеют инвалидизирующие проявления и неблагоприятный прогноз при отсутствии эффективных методов лечения, приводят к психологическим последствиям для семьи, значимым моральным и экономическим затратам общества и государства. Все указанное определяет актуальность и приоритетность профилактики орфанных болезней.

Профилактика – это комплекс мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья, включающий

в себя формирование здорового образа жизни, предупреждение возникновения и распространения заболеваний, их раннее выявление, устранение вредного влияния факторов окружающей среды [2]. Профилактика ФКУ условно делится на первичную (предотвращение зачатия больного ребенка), вторичную (раннее выявление заболевания) и третичную (лечение и комплексная реабилитация).

Важное значение имеет **прегравидарная профилактика (преконцепционная)** как комплекс диагностических, профилактических и лечебных мероприятий, направленных на оценку состояния здоровья и подготовку супругов к зачатию, последующему вынашиванию и рождению здорового ребенка. Ее рациональное проведение значительно снижает риск появления на свет детей с врожденными пороками, связанными с недостаточной микронутриентной обеспеченностью матери: дефектами нервной трубки (spina bifida, анэнцефалия), аномалиями сердца и др. При наличии у пациентки, планирующей рождение ребенка, экстрагенитальной патологии (сахарный диабет, ожирение, болезни щитовидной железы, мочевыделительной системы, пороки сердца, др.) необходимо еще до наступления беременности провести коррекцию нарушенных функций органов и систем, добиться ремиссии заболевания, организовать поддерживающую терапию [3]. Необходимо подчеркнуть, что прегравидарная подготовка женщины, больной ФКУ, лежит в основе предупреждения

у плода синдрома материнской ФКУ, что будет рассмотрено ниже.

В то же время главная роль в первичной профилактике фенилкетонурии принадлежит **медико-генетическому консультированию** – специализированной медицинской помощи с основной целью предупредить рождение больного ребенка. При этом наиболее эффективным является **проспективное консультирование**, когда риск появления ребенка с патологией определяется еще до наступления беременности или на ранних ее сроках. Это возможно для пар, планирующих беременность и прошедших диагностику для определения гетерозиготного носительства наиболее частых мутаций, а также при обследовании родственников или сибсов больного ребенка. К сожалению, в России большинство семей обращаются к медицинским генетикам **ретроспективно** – после рождения ребенка с ФКУ для определения прогноза повторения заболевания у будущих детей [4].

Следует отметить, что медико-генетическое консультирование проходит в несколько этапов. Сначала обязательно уточняется диагноз и тип наследования заболевания в конкретной семье, затем на основании родословной рассчитывается генетический риск появления больных детей у пары. Затем врач-генетик должен в доступной форме объяснить паре, обратившейся за помощью, смысл генетического риска и, что важно, с учетом тяжести течения, продолжительности жизни при прогнозируемой болезни, возможности внутриутробной диагностики и лечения дать соответствующие рекомендации. Так, генетический риск рождения ребенка с ФКУ при гетерозиготном носительстве мутаций гена фенилаланингидроксилазы у обоих супругов – 25 % при каждой беременности, при наличии ФКУ у одного из супругов и гетерозиготном носительстве мутации у второго – 50 %, но, учитывая, что фенилкетонурия – курябельное заболевание, для которого есть методы пренатальной диагностики, рекомендуется планировать деторождение. Решение всегда остается за консультирующимися. Дальнейшие этапы медико-генетического консультирования связаны с выбором оптимального метода пренатальной диагностики.

Вторичная профилактика на пренатальном уровне

Пренатальная диагностика позволяет уже в первом триместре беременности выявить патологию развития плода и перейти от вероятностного (при медико-генетическом консультировании) к однозначному прогнозированию здоровья ребенка в семьях с «отягощенной» наследственностью. Современные алгоритмы пренатальной диагностики регламентируют приказы МЗ РФ № 457 от 30.12.2000 г. [5] и № 572н от 01.11.2012 г. [6].

Существуют два уровня пренатальной диагностики (табл. 1). На первом уровне проводится массовое обследование всех беременных женщин в акушерско-гинекологических учреждениях с целью сформировать группы риска по хромосомной патологии и внутриутробному поражению плода: обязательное трехкратное скрининговое ультразвуковое исследование по триместрам; определение уровней не менее двух материнских сывороточных маркеров (α -фетопротеина; свободной β -субъединицы хорионического гонадотропина человеческого (β -ХГЧ)); связанного с беременностью плазменного протеина А (РАРР-А).

На второй уровень пренатальной диагностики – в региональные медико-генетические консультации – направляются беременные женщины, у которых выявлены нарушения в развитии плода при ультразвуковом или биохимическом скрининге, все беременные женщины из семей с отягощенным анамнезом по наследственным болезням, ВПР. Указанный уровень включает мероприятия по установлению конкретных форм поражения плода, оценке тяжести болезни и прогнозу состояния здоровья ребенка. Инвазивная диагностика выполняется по показаниям с выбором оптимальной ее тактики (хорионбиопсия, пла-

центоцентез, амниоцентез, кордоцентез) и с последующей цитогенетической диагностикой хромосомных аномалий или установлением моногенного заболевания биохимическими и молекулярно-генетическими методами. Так, при наличии риска рождения ребенка с ФКУ обязательно проводится ДНК-диагностика мутаций у плода.

При выявлении ВПР, хромосомной или другой наследственной болезни у плода тактика ведения беременности определяется консультативно, о чем делается запись в медицинской документации беременной женщины. Консилиум должен включать врача-генетика, врача ультразвуковой диагностики, врача – акушера-гинеколога, по показаниям врача-неонатолога и других специалистов. При проведении консилиума беременная женщина и члены ее семьи информируются о характере поражения плода, возможных исходах беременности, прогнозе для жизни и здоровья ребенка. При наличии показаний даются рекомендации по поводу прерывания беременности. В случае корригируемых состояний пренатальный скрининг дает возможность провести необходимые мероприятия как до, так и после рождения ребенка для предотвращения младенческой смертности и тяжелых последствий болезни.

Вторичная профилактика фенилкетонурии на постнатальном уровне реализуется с помощью скринирующих программ и направлена на доклиническое выявление болезни, раннее начало лечения и последующее диспансерное наблюдение с целью предотвращения развития тяжелых патологических проявлений, инвалидизации. Выделяют массовый и селективный скрининг (табл. 2).

В РФ массовый неонатальный скрининг проводится на пять болезней (фенилкетонурия, галактоземия, муковисцидоз, адреногенитальный синдром, врожденный гипотиреоз) согласно приказу МЗ и СР РФ от 22.03.2006 г. № 185 [7]. Для скринирования с использованием экспресс-методов характерны: сплошной подход (основанием служат не жалобы и клиническое состояние, а запланированное обследование всей группы), массовость (осуществляется для всей популяции), профилактическая направленность, этапность. Само массовое просеивание не обеспечивает постановку окончательного диагноза, а лишь позволяет сформировать группу пациентов с высокой степенью риска наличия той или иной патологии. На втором этапе выявленные предположительно больные обязательно проходят повторное обследование с подтверждающей диагностикой биохимическими и молекулярно-генетическими методами.

Увеличить потенциал неонатального скрининга позволяет новая технология – тандемная масс-спектрометрия, основанная на определении отношения массы к заряду ионов, образующихся при ионизации исследуемых компонентов пробы. Ее преимуществами являются качественное и количественное выявление одновременно нескольких десятков разных метаболитов, в том числе фенилаланина и тирозина, в высушенных пятнах капиллярной крови без дополнительных временных и финансовых затрат, высокая чувствительность и достаточно низкий процент ложноположительных результатов (0,2-0,3 %). Мировой опыт показывает эффективность применения тандемной масс-спектрометрии как в просеивающей, так и в подтверждающей диагностике. В России, в г. Москве и Свердловской области, с 2012 г. реализуется пилотный проект по дополнительному обследованию всех новорожденных на 11 наследственных нозологий [8].

В то же время селективный скрининг на наследственные болезни обмена веществ (НБО) заключается в обследовании группы пациентов, отобранных на основании клинических критериев, с использованием определенного набора скринирующих тестов. Современные методы верификации диагноза выполняются в специализированных центрах и лабораториях. При этом существуют программы как для выявления нескольких групп заболеваний, так и для от-

Таблица 1. Основные аспекты организации пренатальной диагностики в РФ

Место обследования	Сроки беременности	Мероприятия
Первый уровень (акушерско-гинекологические учреждения)		
Группа обследуемых – все беременные женщины		
Цель – сформировать группы риска по хромосомной патологии и внутриутробному поражению плода		
Медицинская организация, осуществляющая экспертный уровень пренатальной диагностики (например, пренатальный центр)	10–14 недель* 11–14 недель**	– УЗИ плода по определенному алгоритму с соблюдением всех критериев визуализации; – биохимический анализ крови беременной на бета-ХГЧ и PAPP-A; – программный комплексный расчет индивидуального риска рождения ребенка с хромосомной патологией
Медицинская организация, осуществляющая пренатальную диагностику	16–20-я неделя* 16–18-я неделя**	Исследование не менее двух сывороточных маркеров: α-фетопротеина и бета-ХГЧ
Цель – выявление врожденных аномалий развития плода и эхографических маркеров хромосомных аномалий		
Медицинская организация, осуществляющая пренатальную диагностику	20–24-я неделя* 18–21-я неделя**	УЗИ плода
Цель – выявление поздно манифестирующих пороков развития и функциональная оценка состояния плода		
По месту наблюдения беременной женщины	32–34 недели* 30–34 недели**	УЗИ плода
Второй уровень (региональная медико-генетическая консультация, центр)		
Группа обследуемых – беременные женщины из группы высокого риска по рождению ребенка с наследственной болезнью или ВПР: у которых выявлены нарушения в развитии плода на первом уровне; в возрасте от 35 лет и старше; имеющие в анамнезе рождение ребенка с ВПР, хромосомной или моногенной болезнью; с установленным семейным носительством хромосомной аномалии или генной мутации		
Цель – медико-генетическое консультирование (установление или подтверждение пренатального диагноза, определение дальнейшей тактики ведения беременности перинатальным консилиумом врачей)		
Региональная медико-генетическая консультация (центр)	Любые	– УЗИ плода; – доплерография и цветное доплеровское картирование; – кардиотокография с анатомическим анализом результатов (по показаниям); – инвазивная диагностика по показаниям (аспирация ворсин хориона, плацентоцентез, амниоцентез, кордоцентез)

Примечание: * Приказ МЗ РФ от 30.12.2000 г. № 457 [5]. ** Приказ МЗ РФ от 01.11.2012 г. № 572н [6].

дельных нозологий. Примером первых служит селективный скрининг на три класса НБО (аминоацидопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального β-окисления) с применением тандемной масс-спектрометрии. Такой подход позволяет идентифицировать патологию среди редких болезней, имеющих значительный клинический полиморфизм, генетическую гетерогенность [8].

Постановка конкретного диагноза дает возможность оказать своевременную помощь больному, а также позволяет провести профилактические мероприятия у родственников (медико-генетическое консультирование, установление гетерозиготного носительства, доклиническое выявление болезни у сибсов, планирование пренатальной диагностики при последующей беременности).

Третичная профилактика заключается в реабилитации больных ФКУ с целью предупреждения прогрессирования болезни, развития осложнений, инвалидизации и сокращения продолжительности жизни.

Необходимо выделить **профилактику синдрома материнской ФКУ** у будущего ребенка, связанного не с генети-

ческим дефектом, а с повышенным уровнем аминокислоты фенилаланина (ФА) в крови беременной, больной ФКУ. При этом концентрация ФА в крови плода бывает вдвое выше, чем в плаценте из-за его активного транспорта. Данный синдром характеризуется тяжелыми интеллектуальными расстройствами у ребенка, микроцефалией, задержкой внутриутробного развития, врожденными пороками сердца и дисморфиями лица. Поэтому для девушек и женщин с ФКУ так важны планирование семьи, прегравидарная подготовка. Необходимо за 2–3 месяца до и во время беременности поддерживать уровень ФА в крови ниже 360 мкмоль/л. Кроме того, концентрация тирозина в крови будущей матери должна быть в пределах 45–100 мкмоль/л (0,8–1,8 мг/дл) для предотвращения задержки внутриутробного развития плода [9].

Заключение

Таким образом, существуют несколько видов, подходов и методов профилактики фенилкетонурии. Наиболее эффективными являются медико-генетическое консуль-

Таблица 2. Основные аспекты массового и селективного скрининга

Этап	Цели	Место проведения	Мероприятия	Сроки проведения	Спектр болезней	Методы диагностики, определяемый метаболит
Массовый скрининг						
Группа обследуемых все новорожденные						
Первый	Формирование групп детей с высокой степенью риска наличия болезни на ее доклинической стадии	Родильный дом, детская поликлиника	Забор образцов крови на фильтровальные бланки, доставка в МГК	4-й день жизни (доношенные дети), 7-й день жизни (недоношенные дети)	Фенилкетонурия	Фенилаланин – флуориметрия, тандемная масс-спектрометрия
		Медико-генетическая консультация (региональная)	Определение метаболита в сухом пятне крови	До 10 дней от забора крови	Муковисцидоз	Врожденный гипотиреоз
Второй	Уточнение диагноза	Медико-генетическая консультация	Ретест, подтверждающая диагностика	До 48 часов по получении вызова из МГК, далее зависят от подтверждающих методов	Галактоземия	Иммунореактивный трипсин
		Медико-генетическая консультация	Ретест, подтверждающая диагностика	До 48 часов по получении вызова из МГК, далее зависят от подтверждающих методов	Те же	Тотальная галактоза – флуоресцентный метод
Постановка на учет, обеспечение патогенетическим лечением, диспансерное наблюдение						
Селективный скрининг						
Группа пациентов, отобранных на основании клинических критериев (с подозрением на наследственные болезни)						
Первый	Постановка диагноза	Федеральные медико-генетические центры (МГЦ)	Забор образцов крови на фильтровальные бланки, определение метаболита в сухом пятне крови	Зависят от нозологии и методов диагностики	Группы нозологий, например, класса 3 НБО – аминокислотопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального β-окисления	Тандемная масс-спектрометрия, иммунохимические, хроматографические и другие методы
		Федеральные МГЦ	Подтверждающая диагностика, ДНК-диагностика	Зависят от нозологии и методов диагностики	Отдельные нозологии (например, болезнь Фабри, мукополисахаридозы)	Иммунохимические, хроматографические, молекулярно-генетические методы и другие
Постановка на учет, обеспечение патогенетическим лечением, диспансерное наблюдение						

тирование с пренатальной диагностикой, направленные на предупреждение появления больного ребенка в семье. Однако большинство супругов обращаются к медицинским генетикам ретроспективно. Важное место занимает массовое обследование новорожденных, нацеленное на доклиническую диагностику фенилкетонурии для предотвращения ее тяжелых проявлений, инвалидизации. Современные технологии, в том числе тандемная масс-спектрометрия, молекулярно-генетические методы, позволяют снизить число ложноположительных результатов, повысить эффективность подтверждающей диагностики.

Литература

1. Постановление Правительства РФ от 26.04.2012 г. № 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента». [Resolution of the Government of the Russian Federation of 26.04.2012 № 403 «On the order of the Federal Register of persons suffering from life-threatening and chronic progressive rare (an orphan) diseases that lead to a reduction in life expectancy of citizens or their disability and its regional segment». http://www.rg.ru/pril/66/76/35/403_perechen.gif (accessed 26.06.2017) (in Russian)]

2. Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [Federal Law of November 21, 2011 № 323-FZ «On the Basis of Health Protection in the Russian Federation». <http://www.rosminzdrav.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot21-noyabrya-2011-g> (accessed 26.06.2017) (in Russian)]

3. Радзинский В. Е., Пустотина О. А., Верижникова Е. В., Дикке Г. Б., Иловайская И. А., Курмачева Н. А. и др. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2016. 80 с. [Radzinskij V. E., Pustotina O. A., Verizhnikova E. V., Dikke G. B., Ilovajskaja I. A., Kurmachjova N. A. et al. Preconception Care: clinical protocol. Moscow: Redakcija zhurnala StatusPraesens; 2016. 80 s. (in Russian)]

4. Жученко Л. А., Касимовская Н. А., Якушина И. И. Медико-генетическое консультирование и профилактика врожденной и наследственной патологии в Российской Федерации // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2015. № 23 (6). С. 38–40.

[Juchenko L. A., Kasimovskaia N. A., Yakushina I. I. The medical genetic counseling and prevention of inborn and congenital pathology in the Russian Federation // Problemi socialnoi gigieni, zdravookhranenia i istorii meditsini. 2015. № 23 (6). S. 38–40. (in Russian)]

5. Приказ МЗ РФ от 30.12.2000 г. № 457 «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике врожденных и наследственных заболеваний у детей». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 30.12.2000, № 457 «On the improvement of prenatal diagnosis in the prevention of congenital and hereditary diseases in children». <http://docs.cntd.ru/document/901781668> (accessed 26.06.2017) (in Russian)]

6. Приказ МЗ РФ от 01.11.2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». [The order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 01.11.2012 № 572n «On Approval of the Procedure for the provision of medical assistance in the field of obstetrics and gynecology (with the exception of the use of assisted reproductive technologies)». <http://base.garant.ru/70352632/> (accessed 26.06.2017) (in Russian)]

7. Приказ МЗ и СР РФ от 22.03.2006 г. № 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания». [The order of the Ministry of Health and the Social Development of the Russian Federation of 22.03.2006 № 185 «On the examination of newborn for hereditary diseases». <http://docs.cntd.ru/document/901974446> (accessed 26.06.2017) (in Russian)]

8. Байдакова Г. В., Захарова Е. Ю., Канивец И. В., Коновалов Ф. А., Стрельников В. В., Куцев С. И. Диагностика врожденных и наследственных болезней у детей: достижения и перспективы развития // Вестник Росздравнадзора. 2016. № 3. С. 27–33. [Baidakova G. V., Zakharova E. Y., Kanivets I. V., Kononov F. A., Strelnikov V. V., Kutsev S. I. Diagnosis of congenital and hereditary diseases in children: advancements and prospects for development // Vestnik Roszdravnadzora. 2016. № 3. S. 27–33. (in Russian)]

9. van Spronsen F. J., A. M. J. van Wegberg, Ahring K., Bélanger-Quintana A., Blau N., Bosch A. M. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria // The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2017: 1–14. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30320-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30320-5) (accessed 16 June 2017).