

5. Cartegni, L.; Raffaele di Barletta, M.; Barresi, R.; Squarzone, S.; Sabatelli, P.; Maraldi, N.; Mora, M.; Di Blasi, C.; Cornelio, F.; Merlini, L.; Villa, A.; Cobiachi, F.; Toniolo, D. : Heart-specific localization of emerin: new insights into Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Hum. Molec. Genet.* 6: 2257-2264, 1997.
6. Dickey, R. P.; Ziter, F. A.; Smith, R. A. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *J. Pediat.* 104: 555-559, 1984.
7. Dreifuss, F. E.; Hogan, G. R. : Survival in X-chromosomal muscular dystrophy. *Neurology* 11: 734-737, 1961
8. Ellis, J. A.; Yates, J. R. W.; Kendrick-Jones, J.; Brown, C. A. : Changes at P183 of emerin weaken its protein-protein interactions resulting in X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Hum. Genet.* 104: 262-268, 1999.
9. Emery, A. E. H. : X-linked muscular dystrophy with early contractures and cardiomyopathy (Emery-Dreifuss type). *Clin. Genet.* 32: 360-367, 1987.
10. Emery, A. E. H. : Emery-Dreifuss syndrome. *J. Med. Genet.* 26: 637-641, 1993.
11. Emery, A. E. H.; Dreifuss, F. E. : Unusual type of benign X-linked muscular dystrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 29: 338-342, 1966.
12. Mawatari, S.; Katayama, K. : Scapulo-peroneal muscular atrophy with cardiopathy, an X-linked recessive trait. *Arch. Neurol.* 28: 55-59, 1973.
13. Nagano A., Koga R., Ogawa M., Kurano Y., Kawada J et al., Emerin deficiency in nuclear membrane in patients with Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat. Genet.* 12, 254-259, 1996.
14. Nevo, Y.; Al-Lozi, M.; Parsadianian, A. S.; Elliott, J. L.; Connolly, A. M.; Pestronk, A. : Mutation analysis in Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Pediat. Neurol.* 21: 456-459, 1999.
15. Raffaele di Barletta, M.; Ricci, E.; Galluzzi, G.; Tonali, P.; Mora, M.; Morandi, L.; Romorini, A.; Voit, T.; Orstavik, K. H.; Merlini, L.; Trevisan, C.; Biancalana, V.; Housmanowa-Petrusewicz, I.; Bione, S.; Ricotti, R.; Schwartz, K.; Bonne, G.; Toniolo, D. : Different mutations in the LMNA gene cause autosomal dominant and autosomal recessive Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am. J. Hum. Genet.* 66: 1407-1412, 2000.
16. Takahashi, K. : Neurogenic scapuloperoneal amyotrophy associated with dystrophic changes. *Clin. Neurol.* 11: 650-658, 1971.
17. Toniolo D. Mutation analysis of X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy gene. In *Muscular Dystrophy: methods and protocols*. Humana Press Inc., Totowa, NJ, pp.189-196, 2001.
18. Toniolo D., Bione S., Arahata K. Emery-Dreifuss muscular dystrophy, in *Neuromuscular disorders: clinical and molecular Genetics*, Wiley, London, 1998, pp.87-103.
19. Waters, D. D.; Nutter, D. O.; Hopkins, L. C.; Dorney, E. R. : Cardiac features of an unusual X-linked humeroperoneal neuromuscular disease. *New Eng. J. Med.* 293: 1017-1022, 1975.
20. Yates J.R.W 43<sup>rd</sup> ENMC International Workshop on Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Neuromusc. Disord.* 7:67-69, 1997.

## НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ АМИНОКИСЛОТНОГО ОБМЕНА. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПРИ ФЕНИЛКЕТОНУРИИ

**Е.А. Шестопалова, С.М. Тверская, С.Г. Калиненко, М.А. Лобов**

**Московский областной научно-исследовательский клинический институт  
Медико-генетический центр РАМН**

Классическая Фенилкетонурия (ФКУ) – одно из наиболее частых наследственных заболеваний обмена. Имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Клинически ФКУ в самостоятельную форму выделена А. Фелингом в 1934 году.

Патологические проявления связаны с недостаточностью печеночного фермента фенилаланингидроксилазы (РАН).

Заболевание, как правило, вызвано повреждением в гене РАН, локализованном в длинном плече 12 хромосомы (12q22-24). Ген секвенирован. Известно на сегодняшний день более 200 мутаций в гене РАН. Наиболее из всех, распространена мутация R408W, приводящая к замене аминокислоты аргинин на триптофан, что выражается в потере активности фермента.

Недостаточность фермента ведет к нарушению процесса гидроксилирования фенилаланина (ФА) в тирозин. В результате метаболического блока происходит значительное накопление в тканях и жидкостях больного организма фенилаланина и таких его производных, как фенилпировиноградная, фенилуксусная, фенилмолочная кислоты, фенилэтиламин. Следствием этого является выделение большого количества фенилпировиноградной кислоты в мочу, накопление фенилаланина в крови (фенилаланинемия), нарушение формирования миелиновой оболочки вокруг аксонов ЦНС.

Популяционная генетика ФКУ, как и большинства аутосомно-рецессивных заболеваний, сложная. Частота ФКУ в большинстве европейских стран в среднем составляет, по-видимому, 1 на 10 000 новорожденных. Однако по этому показателю имеются значительные различия между популяциями: 1:2600 в Турции, 1:4500 в Ирландии, 1:6000 в Белоруссии, 1:16000 в Китае, 1:30000 в Швеции, 1:119000 в Японии. В России частота составляет в среднем 1:6000 новорожденных. Частота гетерозигот в популяции в среднем по европейским странам составляет 1:100. Механизм накопления гетерозигот в популяциях неизвестен. Вероятно, это обусловлено селективным преимуществом гетерозигот.

Дети с ФКУ рождаются здоровыми, но в первые недели после рождения в связи с поступлением пищи извне, а вместе с ней и фенилаланина развиваются клинические нарушения: повышенная возбудимость, гиперрефлексия, повышенный тонус мышц, тремор, судорожные эпилептиформные припадки, характерный запах. Если заболевание не было своевременно выявлено и не было начато лечение, развиваются осложнения: умственная отсталость, симптоматическая эпилепсия, микроцефалия. Течение заболевания прогрессирующее.

При отсутствии лечения развивается тяжелая умственная отсталость.

Ранняя диагностика и своевременное лечение предупреждают развитие клинической картины заболевания.

В настоящее время повсеместно введен скрининг на фенилкетонурию. За рубежом скрининг был введен в 50-тых годах. В нашей стране скрининг проводится с конца 70-х годов. В Московской области скрининг на фенилкетонурию с успехом проводится последние 13 лет.

Обследование включает всех новорожденных. На 3-7-ый день жизни в роддоме у новорожденного берут кровь из пяточки и наносят на специальный бланк. Все бланки высылают в медико-генетическую лабораторию МОНИКИ, где и проводят определение содержания фенилаланина (ФА) в крови.

Ребенок считается здоровым, если уровень ФА в крови не превышает 2,5 мг%. При уровне ФА от 2,5 до 6 мг% ребенку ставится диагноз гиперфенилаланинемии (ГФА).

Такие дети подлежат наблюдению, с ежемесячным контролем за уровнем ФА в крови, но лечение им не назначается. Диагноз фенилкетонурия выставляется, если уровень ФА в крови превышает 6 мг%. Своевременно выявленным заболевание считается, если диагноз установлен до 2 месяцев жизни ребенка и в эти же сроки было назначено лечение. При хорошо отлаженной совместной работе медицинского персонала районных роддомов, участковых педиатров, медико-генетической лаборатории, врачей-генетиков, дети с фенилкетонурией не только не имеют осложнений, но по достижению ими 16 лет считаются практически здоровыми.

В медико-генетическом отделении МОНИКИ состоят на учете 285 детей с диагнозом ФКУ. 180 из них находятся на постоянном лечении и под наблюдением. 90 детей не имеют каких-либо отклонений в развитии и в состоянии здоровья. У 17 детей имеется пограничное состояние развития интеллекта. У 83 детей есть осложнения в виде задержки психомоторного развития и олигофрении с различной степенью выраженности. У 30 из 180 имеют место осложнения в виде симптоматической эпилепсии. Лечение детей с ФКУ комплексное. Во-первых, это расчет специальной диеты с резким ограничением белка в ней, начиная с момента установления диагноза, т.е. с 1-2-х месячного возраста. Параллельно с назначением диеты назначается специальное лечение гидролизатами белка. Сейчас используются в основном гидролизаты, выпускаемые фирмой Джонсон (США) - это препарат Лофеналак для детей до 1 года и препарат Фенил-Фри, для детей старше 1 года. Также хорошо зарекомендовали себя препараты, которые изготавливает фирма Нутритек (Россия): Афенилак и Тетрафен. В последние два года стали применять препараты, производимые в Испании: Фенил-100, и Фенил 40, а также препараты из Англии: РАМ и РАМ 2.

Медикаментозное лечение проводят препаратами из ряда ноотропов, а также включает в себя симптоматическую терапию.

В медико-генетической лаборатории МОНИКИ совместно с лабораторией ДНК-диагностики Молекулярно-генетического центра РАМН проводилась работа по выявлению мутации R408W в семьях, где дети страдают фенилкетонурией. Результаты работы следующие. В обследовании приняли участие 17 семей. Всего было обследовано 49 человек, в том числе 21 ребенок. Из них у 19 детей был клинически подтвержден диагноз фенилкетонурия. У 37 человек была обнаружена мутация R408W, что составило 76%, а 12 человек не имели в своем генотипе мутации R408W-24% соответственно. Только 3 ребенка, больных ФКУ, имели мутацию R408W в гомозиготном состоянии (15%). У остальных больных детей мутация была обнаружена в гетерозиготном состоянии.

Сопоставляя данные молекулярно-генетического исследования и клинической картины течения ФКУ в нашем исследовании, обращает на себя внимание более тяжелое течение заболевания у ребенка с мутацией R408W в гомозиготном состоянии.

Пробанд Н. 1989 года рождения. Диагноз установлен в 2 месяца. ФА-36мг%. Уровень ФА на лечении 6-10мг%. Раннее психо-моторное развитие с незначительной задержкой. Обучается в общеобразовательной школе с 8 лет.

При осмотре: фенотип обычный. Окружность головы-52см.

Был обследован по программе определения коэффициента интеллекта (IQ), который составил 76, что свидетельствует о пограничном состоянии интеллекта.

Тесная интеграция врачей-генетиков, занимающихся лечением детей с ФКУ с лабораторией биохимического скрининга и лабораторией ДНК-диагностики, дает возможность еще на дородовом этапе определить генотипы родителей и плода, проводить пренатальную диагностику, способствовать ранней диагностике заболевания, разработать алгоритмы лечения и прогноза.

В заключении еще раз хочется подчеркнуть огромное значение раннего выявления детей с фенилкетонурией и гиперфенилаланинемией и вовремя начатого лечения у них. Если раньше говорить о нормальном развитии детей с фенилкетонурией не представлялось возможным, то теперь хорошо и вовремя пролеченные дети практически здоровы и хорошо реабилитированы в обществе.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Наследственная патология человека. Под редакцией Н.П.Бочков, Ю.А.Вельтищев. "Медицина" 1992г.
2. Геном человека гены предрасположенности. В.С.Баранов, Е.В.Баранова, Т.Э.Иващенко. - Санкт-Петербург: "Интермедика", 2000
3. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний. В.Н. Горбунова, В.С. Баранов. - Санкт-Петербург: "Специальная литература", 1997.