

УДК 575.1: [575.174.15.3+ 575.174.5]

## ЧАСТОТА И ОТЯГОЩЕННОСТЬ ФКУ У ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Амелина М.А.<sup>1</sup>, Амелина С.С.<sup>4</sup>, Зинченко Р.А.<sup>2,3</sup>, Степанова А.А.<sup>2</sup>, Гундорова П.А.<sup>2</sup>, Поляков А.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Академия биологии и биотехнологии Южного федерального университета, Ростов-на-Дону, e-mail: samelina@mail.ru;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, e-mail: renazinchenko@mail.ru;

<sup>3</sup>ГОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва;

<sup>4</sup>ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, e-mail: samelina@mail.ru

Целью данного исследования явился анализ частоты и отягощенности фенилкетонурии (ФКУ) в Ростовской области (РО). Неонатальный скрининг на ФКУ проводится в области с 1993г. Частота ФКУ в области за 1997–2014 гг. составила 1:6457 (1,55±0,13 ‰), однако если исключить первые годы с низким процентом охвата (1993–1996), то частота ФКУ составила 1:6077 (1,65±0,15 ‰) новорожденных. Рассчитана частота гетерозиготного носительства ФКУ среди детского населения, которая составила 2,50 %. По данным генетико-эпидемиологического исследования, рассчитана отягощенность ФКУ детского населения в городах и районах области за 2000–2014 гг. Отягощенность ФКУ детского населения, рассчитанная на 10000 детей, составила в целом по области 1,60±0,16 (1:6233), для городского детского населения 1,69±0,22 (1:5930), для сельского 1,51±0,22 (1:6631).

Ключевые слова: фенилкетонурия, генетическая эпидемиология, частота, отягощенность.

## INCIDENCE AND PREVALENCE OF PHENYLKETONURIA IN ROSTOV REGION

Amelina M.A.<sup>1</sup>, Amelina S.S.<sup>4</sup>, Zinchenko R.A.<sup>2,3</sup>, Stepanova A.A.<sup>2</sup>, Gundorova P.A.<sup>2</sup>, Polyakov A.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Academy of Biology and Biotechnologies, Southern Federal University, Rostov-on-Don, e-mail: samelina@mail.ru;

<sup>2</sup>Federal state scientific budgetary Institution «Research Centre for Medical Genetics» Moscow, e-mail: renazinchenko@mail.ru;

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow;

<sup>4</sup>The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, e-mail: samelina@mail.ru

The aim of this study was to analyze the incidence and prevalence of phenylketonuria (PKU) in the Rostov region. Neonatal screening for PKU is carried out in the area since 1993. The incidence of PKU in the field of 1997–2014 years was 1:6457 (1,55±0,13‰), but if we exclude the early years with a low percentage of coverage (1993–1996), the incidence of PKU was 1:6077 (1,65±0,15‰) newborns. Frequency of heterozygous carrier of PKU among children was calculated, which amounted to 2.50%. According to the genetic-epidemiological studies, designed burdened PKU child population in the cities and districts of the region for the 2000–2014 years. Burdened by PKU child population calculated per 10,000 children it was in the whole area 1,60±0,16 (1:6233), for the urban child population 1,69±0,22 (1:5930), for agriculture 1,51±0,22 (1:6631).

Keywords: phenylketonuria, genetic epidemiology, incidence, prevalence.

Фенилкетонурия (ФКУ) (#261600) – одно из наиболее изученных орфанных наследственных болезней обмена веществ с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное нарушением обмена аминокислоты фенилаланина (ФА), связанное с низкой активностью фермента фенилаланин-гидроксилазы и обусловленное мутациями в гене *PAH*.

В 80-х годах идентифицированы ген *PAH* и белковый продукт гена фермент фенилаланин-гидроксилаза. В настоящее время в гене *PAH* описано 959 различных мутаций (по состоянию на 22 марта 2016 года), которые неравномерно распределены по всему гену,

формируя «горячие участки» в каталитическом домене [Mitchell J.J. et al., 2011; Donlon J. et al., 2014]. Успехи в области молекулярной генетики и проведение неонатального скрининга позволили выявить и описать атипичные формы ФКУ. За время проведения скрининга на ФКУ описаны единичные случаи гиперфенилаланинемии, обусловленные нарушением обмена тетрагидробиоптерина, составляющие не более 1–3 % от всех пациентов с повышенным уровнем ФА.

Частота встречаемости ФКУ варьирует в широких пределах у населения разных регионов и стран. Внедрение в практическое здравоохранение большинства стран государственной программы скрининга новорожденных позволило оценить частоту ФКУ в различных популяциях, которая в среднем составляет 1:10000 [8]. Выявлены существенные колебания показателей частоты ФКУ в различных регионах: от 1:3627 в Иране до 1:120000 в Японии [10; 7].

В Российской Федерации диагностика ФКУ в рамках скринирующей программы проводится с 1992 г. По результатам неонатального скрининга в Российской Федерации определено, что частота варьирует от 1:3000 в Карачаево-Черкессии до 1:18000 в Республике Тыва, в среднем по стране составляя 1:7142 [4; 2]. Показано наличие существенных различий не только в частоте ФКУ, но и спектре и частотам мутаций в гене *PAH* по популяциям/этносам [3; 9].

### **Цель исследования**

Оценить частоту и отягощенность фенилкетонурии (ФКУ) в Ростовской области по данным неонатального скрининга и генетико-эпидемиологического исследования.

### **Материалы и методы исследования**

Проанализированы результаты проведения неонатального скрининга на ФКУ за 1993–2014 гг. При проведении неонатального скрининга выявлено 204 пациента с гиперфенилаланинемией (ГФА), из них с диагнозом ФКУ выявлено 140 больных (68,63 %) и с ГФА – 64 ребенка (31,37 %). Соотношение больных ФКУ и ГФА составило 2,19:1. В группе наблюдается незначительное преобладание лиц мужского пола – 136 (51,32 %) против 129 лиц женского пола (48,68 %), соотношение м: ж – 1,1:1.

По данным ГБУ РО «МИАЦ» численность детского населения (от 0 до 14 лет 11 месяцев 29 дней) на 1.01.2015 г. составляет 648245, из них проживающие в городах – 349853, в сельской местности 298392 [5].

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Неонатальный скрининг на ФКУ в Ростовской области проводится с 1993 г. За первые годы проведения скрининга (1993–1996 гг.), процент охвата новорожденных был низким (таблица) и составил в среднем 58,31 % от общего числа новорожденных, суммарно

обследовано 94657 из 163542 новорожденных, что составило (57,88 %). В 1997 г. процент охвата новорожденных неонатальным скринингом уже составил – 97,52 %, что соответствует международным требованиям по проведению скрининга в регионе. За период 1997–2014 гг. в общей сложности обследовано 747487 из 759750 новорожденных (98,36 %) и выявлено 178 детей с повышенными значениями ФА, из них 123 больных ФКУ и 55 детей с ГФА. За весь период проведения неонатального скрининга 1993–2014 гг. в Ростовской области обследовано 842144 из 923292 новорожденных, что составило 91,21 % и выявлено с повышенным уровнем ФА – 207 детей, из них 143 больных ФКУ и 64 ребенка с ГФА.

#### **Динамика неонатального скрининга и частота ФКУ в Ростовской области**

Год	Число		Охват новорожденных (%)	ФКУ	Частота ФКУ	ГФА	Всего	Частота ФКУ и ГФА
	новорожденных	обследованных						
1993	41602	9026	21,70	5	1:8320	3	8	1:5200
1994	42457	25537	60,15	5	1:8491	1	6	1:7076
1995	40676	29065	71,46	6	1:6779	4	10	1:4068
1996	38807	31029	79,96	4	1:9702	1	5	1:7761
1997	36726	35816	97,52	4	1:9182	2	6	1:6121
1998	35549	35078	98,68	10	1:3555	3	13	1:2735
1999	33396	33260	99,59	5	1:6679	1	6	1:5566
2000	36142	35380	97,89	4	1:9036	2	6	1:6024
2001	36336	36313	99,94	7	1:5191	4	11	1:3303
2002	38799	38197	98,45	8	1:4850	6	14	1:2771
2003	40597	40202	99,03	4	1:10149	2	6	1:6766
2004	41630	40754	97,90	4	1:10408	3	7	1:5947
2005	39677	37694	95,00	6	1:6613	2	8	1:4960
2006	40673	38844	95,50	11	1:3698	5	16	1:2542
2007	43459	43189	99,38	8	1:5432	5	13	1:3343
2008	45910	45345	98,77	12	1:3826	6	18	1:2551
2009	46569	45084	96,81	5	1:9314	5	10	1:4657
2010	46564	46486	99,83	6	1:7761	2	8	1:5821
2011	46485	46213	99,42	9	1:5165	3	12	1:3874
2012	49935	49404	98,94	7	1:7134	1	8	1:6242
2013	49740	49634	99,79	8	1:6218	1	9	1:5527
2014	51563	50594	98,12	5	1:10313	2	7	1:7366
Итого	923292	842144	91,21	143	1:6457	64	207	1:4460

Данные неонатального скрининга позволили определить частоту ФКУ в Ростовской области, которая в среднем за все годы проведения составила 1:6457 (0,15±0,01 %), однако если подходить к оценке частоты ФКУ более строго и исключить годы с низким процентом охвата (1993–1996 гг.) из расчета, то частота ФКУ в РО – 1:6077 (0,16±0,01 %).

На гистограмме (рис. 1) представлены показатели частоты ФКУ по годам в РО. Статистически значимых отличий в значениях частоты ФКУ в разные годы проведения скрининга от средней частоты в РО 1:6077 ( $0,16 \pm 0,01$ ) не выявлено. Но более низкие значения частоты отмечены в 2003–2004 гг. и 2014 г., которые составили 1:10149 ( $0,99 \pm 0,49$ )<sup>1</sup>, 1:10408 ( $0,96 \pm 0,48$ )<sup>2</sup> и 1:10313 ( $0,97 \pm 0,43$ )<sup>3</sup> соответственно, и более высокие показатели частоты ФКУ выявлены в 1998 г., 2006 г. и 2008 г. – 1:3555 ( $2,81 \pm 0,89$ ), 1:3698 ( $2,70 \pm 0,82$ ) и 1:3826 ( $2,61 \pm 0,75$ ) соответственно.

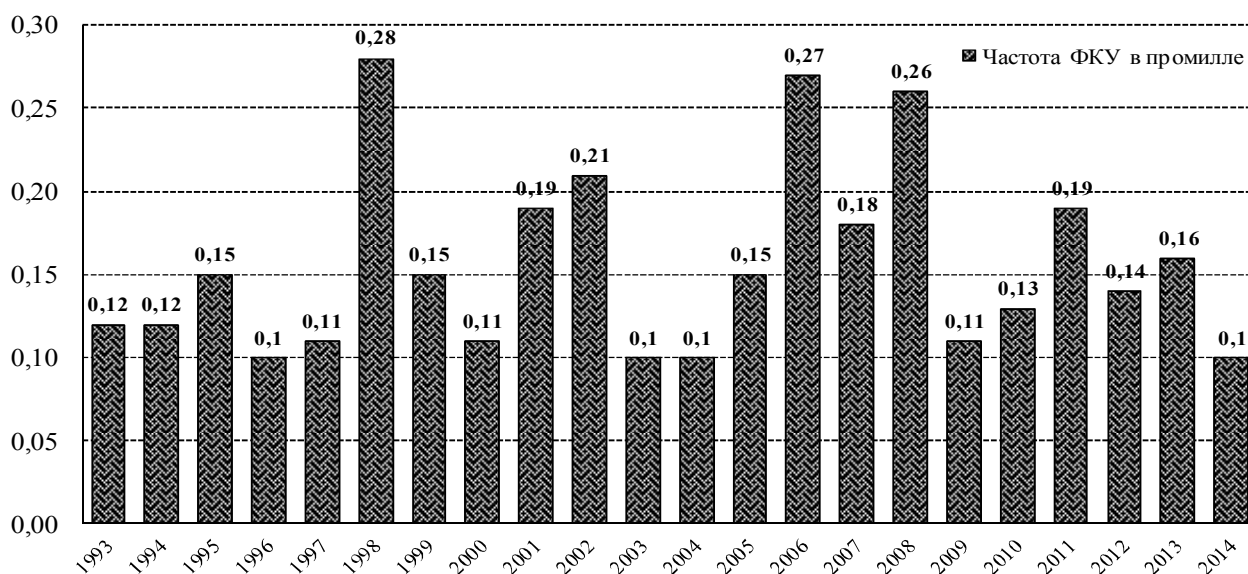
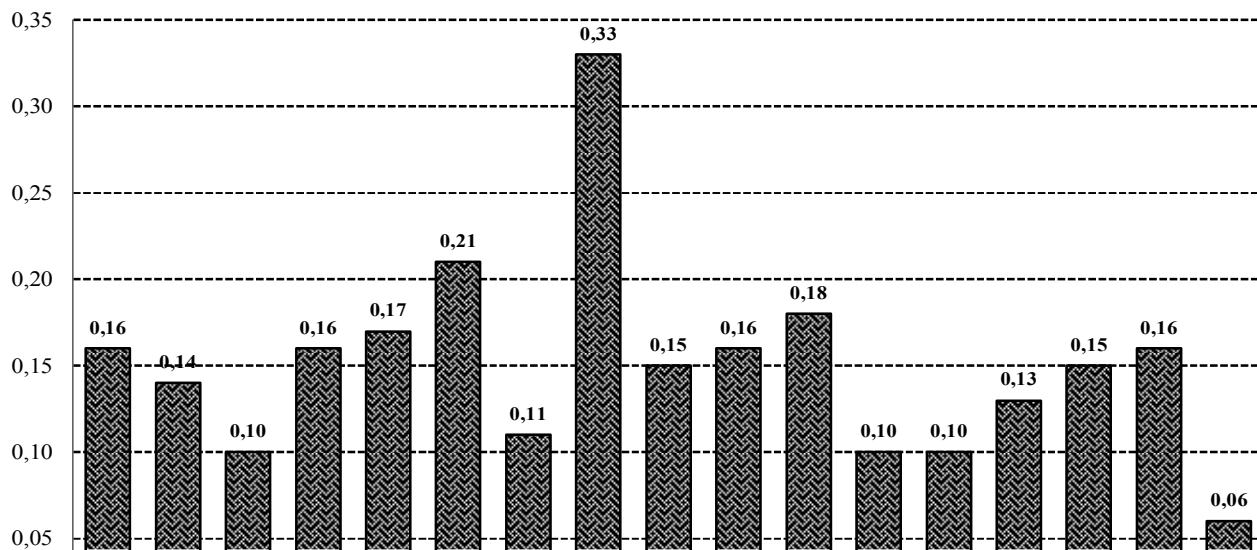


Рис. 1. Частота ФКУ в РО по данным неонатального скрининга

При попарном сопоставлении высоких и низких значений частот между собой различия статистически не достоверны ( $t^1=1,79$ ;  $t^2=1,83$ ;  $t^3=1,89$ ;  $p < 0,05$ ), так же как и при сопоставлении высоких и низких показателей частоты со средним значением по области различия не достоверны (для низких значений  $t=1,29$ ;  $p > 0,05$ , и для высоких значений  $t=1,28$ ;  $p > 0,05$ ).

В Российской Федерации неонатальный скрининг на ФКУ проводится с начала 90-х годов, частота ФКУ в среднем по России составляет 1:7142 [4]. В большинстве регионов России отмечены частоты сопоставимые со средним значением по РФ (рис. 2).



*Рис. 2. Частота ФКУ в РФ. Регионы: 1. Алтайский край, 2. Архангельская область, 3. Башкортостан, 4. Иркутская область, 5. Кабардино-Балкарская Республика, 6. Курская область, 7. Краснодарский край, 8. Карачаево-Черкесская Республика, 9. Москва, 10. Московская область, 11. Нижегородская область, 12. Новосибирская область, 13. Пермская область, 14. Санкт-Петербург, 15. Свердловская область, 16. Ставропольский край, 17. Республика Тыва, 18. Республика Удмуртия, 19. Хабаровский край, 20. Ханты-Мансийский АО, 21. Среднее по России, 22. Ростовская область (данное исследование)*

В Алтайском крае частота ФКУ составила 1:6292, Архангельской области 1:7380, Кабардино-Балкарской Республике 1:5900, Санкт-Петербурге 1:7900, Свердловской области 1:6500, Хабаровском крае 1:7108, Ханты-Мансийском АО 1:7314 [4]. Сравнительный анализ показал, что средние значения частоты ФКУ в Ростовской области соответствуют показателям большинства регионов России.

Высокие показатели частоты ФКУ зарегистрированы в Карачаево-Черкесской Республике 1:3000 и Курской области 1:4735, в то время как в Республике Тыва показатели частоты ФКУ были самыми низкими в РФ 1:18000 [1; 4; 2].

В большинстве стран Европейского Союза значения частоты ФКУ находятся в средних по Европе границах около 1:10000, средняя частота ФКУ в Европе составляет 1:8034. Так, частота ФКУ в Венгрии составила 1:12689, Франции 1:17000, Хорватии 1:12000, Норвегии 1:11457, Нидерландах 1:12985, Швеции 1:12681, Чехии 1:13952, Эстонии 1:13886, Литве 1:10000. Более высокие показатели частоты ФКУ отмечены в Словении 1:3042, Италии 1:3654, Германии 1:5584, Ирландии 1:6200, Исландии 1:8400 и Молдовии 1:7325. Более низкие показатели частоты ФКУ в Европе выявлены в Болгарии 1:28370, Греции 1:35552 и Финляндии 1:100000 [9]. Низкая частота ФКУ в Финляндии обусловлена

популяционными особенностями, и неонатальный скрининг на ФКУ в стране в настоящее время не проводится.

Анализ частоты ФКУ в мире также выявил существенные различия в показателях, так минимальные значения частоты отмечены в азиатских странах: 1:120000 в Японии, 1:41000 в Корее и 1:23000 в Тайване [7]. Проведенное в свое время исследование в Турции показало высокую частоту ФКУ, которая составила 1:2622, однако необходимо отметить, что это было «пилотное» исследование, проведенное в период 1984–1986 гг. в Центральном госпитале Анкары, на том момент всего было обследовано 20979 новорожденных. Более поздние публикации автора, охватывающие все метрополии страны, показывают более высокие значения частоты (1:4172), сопоставимые с другими странами Европы [9]. Высокие значения частоты ФКУ отмечены в Иране 1:3627 и Египте 1:5000, как отмечают авторы, что, скорее всего, это связано с национальными особенностями генетической структуры населения и высокой распространенностью инбредных браков [6].

Проведение в Ростовской области неонатального скрининга и выявление больных ФКУ позволило рассчитать, в соответствии с законом Харди – Вайнберга, частоту гетерозиготного носительства ФКУ среди детского населения, которая составила 2,50 % или 18687 детей, родившихся в период 1997–2014 гг.

В РО 43 района и 12 городов областного подчинения, для возможности оценки территориальных различий по данным генетико-эпидемиологических исследований, рассчитана отягощенность ФКУ детского населения в городах и районах области за 2000-2014 гг. Отягощенность ФКУ детского населения, рассчитанная на 10000 детей, составила в целом по области  $1,60 \pm 0,16$  (1:6233), для городского детского населения  $1,69 \pm 0,22$  (1:5930), для сельского  $1,51 \pm 0,22$  (1:6631), при попарном сопоставлении показателей различия не достоверны.

Отмечены высокие значения частоты встречаемости ФКУ среди детского населения в городах Азов и Каменск –  $3,24 \pm 1,62$  (1:3090)<sup>1</sup> и  $3,07 \pm 1,54$  (1:3254)<sup>2</sup>, которые оказались достоверно выше среднего значения для городского детского населения ( $t^1=2,0$ ,  $p<0,05$ ;  $t^2=2,0$ ,  $p<0,05$ ). В г. Шахты частота встречаемости самая низкая  $0,28 \pm 0,28$  (1:35198), однако различия не достоверны ( $t=0$ ). В Белокалитвенском районе выявлена самая высокая отягощенность ФКУ  $5,22 \pm 1,85$  ( $t^1=5,0$ ,  $p<0,001$ ), что составило 1:1915 детей. В большинстве сельских районов области больные ФКУ выявлены в единичных случаях.

В рамках генетико-эпидемиологического исследования популяций России, проведено изучение отягощенности детского населения наследственными заболеваниями в Республике Татарстан, отягощенность ФКУ составила 1:9608, что выше показателей, полученных в ходе данного исследования для детского населения РО 1:6233 [Зинченко Р.А. и др. 2014].

## Заключение

Проведенный анализ позволил определить частоту ФКУ в Ростовской области, которая составляет в среднем 1:6077 (за период 1997–2014 гг. – репрезентативный охват скринингом новорожденных – 98,36 %). Не выявлены достоверные отличия значений частоты ФКУ в разные годы проведения скрининга. Сравнительный анализ показал, что значения частоты ФКУ в РО соответствуют показателям большинства регионов России (1:7142) и Европы (1:8034). Определена частота гетерозиготного носительства ФКУ среди новорожденных, которая составила 2,50 %.

*Работа выполнена при частичном финансировании РФФИ (14-04-00525).*

## Список литературы

1. Амелина С.С., Шокарев Р.А., Кривенцова Н.В., Хлебникова О.В., Ельчинова Г.И., Зинченко Р.А. Генетико-эпидемиологическое изучение Ростовской области // Медицинская генетика. – 2005. – Т. 4, № 8. – С. 371-377.
2. Гундорова П., Степанова А.А., Зинченко Р.А., Поляков А.В. Особенности спектра мутаций при фенилкетонурии в Карачаево-Черкесии // Медицинская генетика. – 2015. – Т.14, № 2. – С. 48.
3. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Галкина В.А., Кириллов А.Г., Абрикова А.В., Петрова Н.В., Тимковская Е.Е., Зинченко С.П., Шокарев Р.А., Морозова А.А., Блинец Е.А., Вассерман Н.Н., Степанова А.А., Поляков А.В., Гинтер Е.К. Дифференциация этнических групп России по генам наследственных болезней // Медицинская генетика. – 2007. – Т.6, № 2. – С. 29-37.
4. Новиков П.В., Ходунова А.А. Первые итоги расширенного неонатального скрининга наследственных болезней обмена веществ в Российской Федерации // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т.57, № 5. – С. 5-12.
5. Численность населения на 01.01.2015/ ГБУ РО «Медицинский информационно-аналитический центр» // ГБУ РО "МИАЦ". – 2005-2016. Режим доступа: [http://www.miacrost.ru/index.php?option=com\\_content&view=article&id=163&Itemid=125](http://www.miacrost.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=163&Itemid=125).
6. Hassan F.A., El-Mougy F., Sharaf S.A., Mandour I., Morgan M.F., Selim L.A., Hassan S.A., Salem F., Oraby A., Girgis M.Y., Mahmoud I.G., El-Badawy A., El-Nekhely I., Moharam N., Mehaneq D.A., Elmonem M.A. Inborn errors of metabolism detectable by tandem mass spectrometry in Egypt: The first newborn screening pilot study // J. Med. Screen. 2016 Jan 20. pii: 0969141315618229 / DOI: 10.1177/0969141315618229.

7. Okano Y., Kudo S., Nishi Y., Sakaguchi T., Aso K. Molecular characterization of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency in Japan // *J. Hum. Genet.* – 2011. – Vol.56 (4). – P.306-312.
8. Mitchell J.J., Trakadis Y.J., Scriver C.R. Phenylalanine hydroxylase deficiency // *Genetics in Medicine.* – 2011. – Vol. 13. – P.697-707.
9. Tansek M.Z., Grosej U., Angelkova N., Anton D., Baric I., Djordjevic M., Grimci L., Ivanova M., Kadam A., Kotori V., Maksic H., Marginean O., Margineanu O., Miljanovic O., Moldovanu F., Muresan M., Nanu M., Samardzic M., Sarnavka V., Savov A., Stojiljkovic M., Suzic B., Tincheva R., Tahirovic H., Toromanovic A., Usurelu N., Battelino T. Phenylketonuria screening and management in southeastern Europe – survey results from 11 countries // *Orphanet J Rare Dis.* – 2015. – May.30. – P.10-68. Doi: 10.1186/s13023-015-0283-0.
10. Zare-Karizi Sh., Hosseini-Mazinani S.M., Khazaei-Kooohpar Z., Seifati S.M., Shahsavan-Behboodi B., Akbari M.T., Koochmeshgi J. Mutation spectrum of phenylketonuria in Iranian population // *Mol Genet Metab.* – 2011. – Jan. 102(1). – P.29-32.