

И.В. Вахлова<sup>1</sup>, А.Д. Казачина<sup>1</sup>, О.А. Беглянина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Российская Федерация

# Клинический случай: наблюдение ребенка с муковисцидозом и фенилкетонурией

## Контактная информация:

Вахлова Ирина Вениаминовна, доктор медицинских наук, профессор, кафедра госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург, Российская Федерация.

Адрес: 620109, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, тел.: +7 (343) 214-86-57, e-mail: vachlova-61@mail.ru

Статья поступила: 18.02.2020, принята к публикации: 27.04.2020.

**Обоснование.** В мировой клинической практике описаны единичные случаи одновременного наличия у одного пациента фенилкетонурии (ФКУ) и муковисцидоза (МВ). ФКУ и МВ относятся к наследственным заболеваниям и характеризуются аутосомно-рецессивным типом наследования. Сочетание двух или более наследственных болезней у одного пациента в настоящее время продолжает считаться клинической редкостью. **Описание клинического случая.** Представлено описание клинического случая сочетания двух генетических заболеваний — МВ и ФКУ у пациента 5-летнего возраста, который наблюдался с рождения. Благодаря внедрению в клиническую практику метода неонатального скрининга на врожденные и наследственные болезни у ребенка в течение первого месяца жизни были диагностированы МВ (обнаружение диагностически значимого повышения иммунореактивного трипсина (ИРТ) при первоначальном — 163,2 нг/мл и повторном, на 21 сутки жизни, — 138,7 нг/мл исследованиях) и ФКУ (уровень фенилаланина (ФА) — 15,9 мг/дл). Обе болезни были подтверждены при проведении генетического исследования: в гене трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR) была обнаружена мутация *DelF508* в гомозиготном состоянии; в гене фенилаланингидроксилазы (ПАН) обнаружена мутация *P281L* в гомозиготном состоянии. Родители ребенка четко соблюдали рекомендации по питанию и лечению. К возрасту 5 лет у ребенка сформировались синдромы поражения нервной и дыхательной систем: задержка когнитивного и речевого развития, субклиническая эпилептиформная активность, высокий риск формирования эпилепсии, хронический воспалительный процесс в органах дыхательной системы. **Заключение.** Представленный клинический пример демонстрирует важную роль неонатального скрининга в ранней диагностике, своевременном начале терапии и подчеркивает важность непрерывного медикаментозного сопровождения при таких генетических заболеваниях, как МВ и ФКУ. Все это в целом обуславливает относительную сохранность функционирования наиболее повреждаемых при этих заболеваниях органов и систем: у ребенка к 5 годам жизни отсутствуют бронхоэктазы, признаки хронической гипоксии, нутритивный дефицит, выраженный неврологический дефицит, ребенок имеет низкий риск развития расстройств аутистического спектра. Вместе с тем для формирования однозначных выводов о прогнозе при данных заболеваниях в условиях современного медицинского сопровождения необходимы более масштабные и долговременные наблюдения.

**Ключевые слова:** дети, муковисцидоз, фенилкетонурия, клинический случай, неонатальный скрининг

**Для цитирования:** Вахлова И.В., Казачина А.Д., Беглянина О.А. Клинический случай: наблюдение ребенка с муковисцидозом и фенилкетонурией. *Российский педиатрический журнал*. 2020; 1(2): 38–44. doi: 10.15690/rpj.v1i2.2092

## ОБОСНОВАНИЕ

Успехи современной медицинской биологии и генетики в последние два десятилетия (расшифровка генома человека, молекулярной основы наследственных состояний и болезней) способствовали внедрению в реальную клиническую практику современных высокотехнологичных методов диагностики, лечения и профилактики рождения детей с тяжелыми, имеющими неблагоприятный прогноз заболеваниями. Фенилкетонурия (ФКУ, E70.0; в современной классификации — ФАГ (фенилаланингидроксилаза)-зависимая ФКУ) — заболевание из группы наследственных метаболических энцефалопатий, имеет клиническую реализацию в периоде

новорожденности и в первые месяцы жизни. При поздней диагностике и отсутствии специфического лечения прогрессирование заболевания приводит к тяжелому поражению нервной системы: развивается умственная отсталость, достигающая глубокой степени (IQ составляет около 20 единиц при норме 85–115 единиц), эпилептические приступы, симптомы неврологического дефицита, психопатоподобные или шизофреноподобные состояния, выраженные отклонения в психологическом статусе [1]. В основе клинических проявлений лежат биохимические нарушения, связанные с дефицитом фермента ФАГ, приводящего к накоплению в биологических жидкостях фенилаланина (гиперфенилаланинемии,

ГФА) и продуктов его распада. В свою очередь, дефицит фермента вызван мутацией гена, кодирующего фенилаланин-гидроксилазу (phenylalanine hydroxylase, PAH), локализующегося на длинном плече хромосомы 12, участке 12q22-q24.1 [2]. По данным европейских центров неонатального скрининга, частота заболевания в восточно-европейской популяции выше, чем в популяциях запада и юго-запада Европы. Так, частота ФКУ в Ирландии составляет 1 : 4500 новорожденных, в Югославии — 1 : 7300, тогда как в Италии — 1 : 12 280, в Греции — 1 : 18 640 [2]. В скандинавских популяциях частота ФКУ исключительно низка, особенно в Финляндии (1 : 71 000) и Швеции (1 : 43 230) [2]. Фенилкетонурия, обусловленная дефицитом фермента ФАГ, встречается в большинстве случаев ГФА, выявленных в ходе неонатального скрининга методом флуориметрии или тандемной масс-спектрометрии (97–98%) [2].

В России, по данным неонатального скрининга, частота ФКУ составляет 1 : 7000 и колеблется по регионам от 1 : 4735 в Курской области до 1 : 18 000 в Республике Тыва. В Санкт-Петербурге частота ФКУ составляет 1 : 7600 новорожденных, в Москве — 1 : 6772. Наиболее часто встречается классическая форма ФКУ, на долю птеринзависимых форм приходится 1–3% случаев ГФА [2].

Муковисцидоз, или кистозный фиброз поджелудочной железы (МКБ-10 E84.0–84.9) — моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator, CFTR), ответственного за регулирование транспорта натрия и хлора через мембраны эпителиальных клеток выводных протоков экзокринных желез — между эпителиальными клетками и межклеточной жидкостью [3]. Нарушение синтеза, структуры и созревания CFTR в результате разнообразных мутаций приводит к системному поражению экзокринных желез,

патофизиологической основой которого является изменение электролитного состава секрета, его загущение и, как следствие, резкое нарушение функции не только органов внешней секреции, но и других жизненно важных органов, определяющих обычно тяжелое течение заболевания. Наиболее частая мутация в гене CFTR — ΔF508, означающая пропуск в позиции 508 трех нуклеотидов (их делеция), кодирующих молекулу фенилаланина; эта мутация является наиболее распространенной и в европейской части России составляет около 50%. Распространенность заболевания в России составляет 1 : 5000 – 1 : 10 000 населения. Каждый 20-й европеец является гетерозиготным носителем мутации гена CFTR.

Сочетание двух или более заболеваний генетической природы по определению является дополнительным фактором риска ухудшения качества жизни и прогноза для жизни пациента. В мировой литературе встречаются единичные описанные случаи ФКУ и МВ у одного пациента, что подчеркивает чрезвычайную редкость сочетания данных болезней. Анализ международных электронных баз данных позволил найти три медицинские публикации с описанием подобных клинических случаев (в одной из статей продублирован опыт наблюдения ребенка из Турции в рамках описания возможных сочетаний ФКУ с другими заболеваниями) [4, 5, 6]. Таким образом, в настоящее время известно о двух клинических случаях сочетания ФКУ и МВ — из Турции (Анкара) и Исландии (Ольстер).

В клиническом примере, представленном авторами из Турции, в генотипе ребенка была выявлена мутация IVS10nt546 в гене PAH в возрасте 2 месяцев, при этом уровень фенилаланина в сыворотке крови составлял 22 мг/дл. Однако определить мутацию в гене CFTR для подтверждения МВ не удалось, отсутствовали в том числе мутации F508, 1677delTA. Поэтому диагноз МВ был поставлен на основании клинических данных в возрасте

Irina V. Vakhlova<sup>1</sup>, Anastasia D. Kazachina<sup>1</sup>, Olga A. Beglyanina<sup>2</sup>

1 Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 620028, Ekaterinburg, the Russian Federation

2 State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk region “Regional Children’s Clinical Hospital”, 620149, Ekaterinburg, the Russian Federation

## Case report: a child with cystic fibrosis and phenylketonuria

**Background.** In the international clinical practice there have been occasional reports of phenylketonuria (PKU) and cystic fibrosis (CF) found simultaneously in the same patient. Both PKU and CF are the inherited disorders characterized by autosomal recessive type of inheritance. Currently the combination of two or more inherited disorders in one patient is considered to be a clinical rarity. **Case description.** This is a clinical case of two genetic disorders, CF and PKU, combined in a 5-year old patient who had been followed up since birth. Owing to implementation of neonatal screening for inherited and congenital diseases into clinical practice, during the first month of life the infant was diagnosed with CF (diagnostically significant elevation of immunoreactive trypsin [IRT] at the initial [163.2 ng/mL] and repeat testing on day 21 of life [138.7 ng/mL]) and PKU (phenylalanine [PA] level 15.9 mg/dL). Both disorders have been confirmed by genetic tests, i.e., homozygous ΔF508 mutation was found in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene, and P281L mutation in the phenylalanine hydroxylase (PAH) gene was also present in homozygous state. Child’s parents strictly adhered to dietary and treatment recommendations. By the age of 5 years the child developed symptoms of neurological disorder and disorder of the respiratory system, cognitive impairment and delay in speech development, subclinical epileptiform activity with high risk of epilepsy, and chronic inflammation of the respiratory tract. **Conclusion.** This case report demonstrates the important role of neonatal screening in early diagnosis and timely start of therapy, and underscores the importance of continuous medication in such genetic disorders as CF and PKU. On the whole, such approach brings about a relative preservation of functioning of the most affected organs and systems. By the age of 5 years the child does not form bronchiectases, shows no signs of chronic hypoxia, nutritional deficiency or pronounced neurologic deficit, and is at low risk for the development of autism spectrum disorder. At the same time, the larger scale and longer-term observations are required in order to make the unequivocal conclusions about the prognosis of these diseases under conditions of modern-day medical follow-up.

**Key words:** children, cystic fibrosis, phenylketonuria, case report, neonatal screening

**For citation:** Vakhlova Irina V., Kazachina Anastasia D., Beglyanina Olga A. Case report: a child with cystic fibrosis and phenylketonuria. *Rossiiskij pediatričeskij žurnal — Russian Pediatric Journal*. 2020; 1(2): 38–44. doi: 10.15690/rpj.v1i2.2092

3 месяцев: у ребенка были диагностированы пневмония, гипохлоремический метаболический алкалоз, гипонатриемия, гипотрофия, повышенный уровень хлоридов в поте — 200 мг экв/л ( $\approx 100$  ммоль/л). Пациент умер в возрасте 4 месяцев в результате тяжелой дыхательной недостаточности. Родители состояли в близкородственном браке [5].

У ребенка из Исландии обнаружены мутации в гене *CFTR* — F508 в гомозиготном состоянии и в гене *PAH* — R408W, Y414C. Уровень фенилаланина на 14-е сутки жизни в сыворотке крови составил 934 мкмоль/л (при норме 64–92 мкмоль/л). На момент описания клинического случая ребенок был жив. Родители ребенка являлись дальними родственниками [7].

Как ФКУ, так и МВ характеризуются аутосомно-рецессивным типом наследования. Соответственно, для реализации патологического признака (болезни) оба родителя должны быть носителями мутантных генов. Врач-клиницист, вооружившись знаниями медицинской генетики, получил возможность, не теряя времени, более предметно проводить дифференциальную диагностику, более целенаправленно определять спектр диагностических методов, способы коррекции и лечения нарушенных функций органов и систем, что в целом способствует повышению качества и продолжительности жизни пациентов. Описание клинического течения двух или более наследственных заболеваний, наблюдающихся у одного пациента, должно способствовать накоплению клинического опыта в ведении таких больных и систематизации знаний об особенностях развития и исходах болезней, традиционно считающихся в мировой клинической практике прогностически неблагоприятными.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

Под наблюдением находится пациент А. Возраст — 5 лет, мужской пол, русский, житель Свердловской области. Ребенок наблюдается с рождения по настоящее время. Из анамнеза жизни известно, ребенок родился от II беременности, II самостоятельных родов (старший ребенок — мальчик, здоров). Мать ребенка на учет в женскую консультацию по поводу настоящей беременности встала вовремя — в 9–10 недель гестации. Беременность протекала на фоне эпилепсии (дебют заболевания в 13 лет), по поводу чего мама получала противосудорожные препараты и во время беременности (препараты вальпроевой кислоты — Депакин и Ламотриджин). С 32–33 недель гестации отмечались многоводие и отеки беременных.

Ребенок родился в срок, масса при рождении 4355 г, длина 55 см; закричал сразу. Оценка по шкале APGAR — 6/8 баллов. При рождении была выявлена грыжа белой линии живота. Период ранней неонатальной адаптации протекал без особенностей. Ребенок был выписан под наблюдение участкового педиатра на 5-е сутки жизни.

Анамнез заболевания. Диагностика наследственной сочетанной патологии (МВ и ФКУ) осуществлена при помощи неонатального скрининга: обнаружено диагностически значимое повышение иммунореактивного трипсина (ИРТ) — 163,2 нг/мл (норма < 70 нг/мл) и фенилаланина (ФА) — 15,9 мг/дл (норма 1–2 мг/дл). Семья была приглашена координационной группой лаборатории неонатального скрининга на прием к генетику в клинико-диагностический центр. При повторном анализе уровень ФА составил 19,6 мг/дл, в это же время была начата диетотерапия ФКУ. До результатов настоящего исследования ребенок находился на грудном вскармливании. ИРТ на 21 день

жизни (ретест) составил 138,7 нг/мл (норма < 40 нг/мл). Проведен потовый тест на анализаторе Nanoduct фирмы Wescor, уровень хлоридов пота составил 102 ммоль/л (норма < 60 ммоль/л). На базе Областной детской клинической больницы г. Екатеринбурга был выполнен ретест анализа пота на хлориды на анализаторе Macroduct фирмы Wescor — уровень хлоридов пота также был высоким: № 2 — 104 ммоль/л, № 3 — 125 ммоль/л (норма < 60 ммоль/л). Исследование панкреатической эластазы в кале выявило низкую ее концентрацию — менее 15 мкг/г кала (норма > 200 мкг/г кала). При проведении генетического исследования в гене *CFTR* была обнаружена мутация DelF508 в гомозиготном состоянии. В гене *PAH* обнаружена мутация P281L в гомозиготном состоянии. Таким образом, окончательный диагноз муковисцидоза и фенилкетонурии был установлен на первом месяце жизни.

При осуществлении ДНК-диагностики семьи удалось обследовать мать ребенка (фенотипически здорова): были обнаружены мутации в гене *CFTR* — мутация DelF508 в гетерозиготном состоянии, а также в гене *PAH* — мутация P281L в гетерозиготном состоянии. Отец ребенка отказался от проведения обследования (фенотипически здоров).

Стоит обратить внимание, что мутации гена *PAH* и гена *CFTR*, найденные у нашего пациента, не совпадали с мутациями в описанных в мировой литературе клинических случаях.

Сразу после установления диагноза ребенку была назначена и начала проводиться терапия в соответствии с клиническими рекомендациями ведения пациентов с данными заболеваниями [1, 2]. По поводу муковисцидоза назначены: муколитические препараты, в том числе генно-инженерный вариант природного фермента человека — дорназа альфа (Пульмозим) в дозе 2,5 мг/сут, ацетилцистеин (АЦЦ); ферментный препарат — панкреатин (Креон); желчегонный препарат, гепатопротектор — урсодезоксихолевая кислота (Урсофальк). В терапии фенилкетонурии была назначена гипофенилаланиновая диета с использованием смеси «Афенилак 10».

С момента установления диагноза ребенок регулярно наблюдается педиатром, пульмонологом, генетиком, неврологом, диетологом по настоящее время. Ведутся занятия с логопедом с 3,5–4 лет. За время наблюдения ребенок перенес хирургическое лечение грыжи белой линии живота в возрасте 3 лет (июнь 2017 г.) — грыжесечение, пластика апоневроза передней брюшной стенки. Острые респираторные инфекции переносит до 1–2 раз в год. В 2016 г. и в феврале 2019 г. на фоне лихорадки впервые появились приступы с потерей сознания, заведением глаз, судорогами тонического характера до 5 мин.

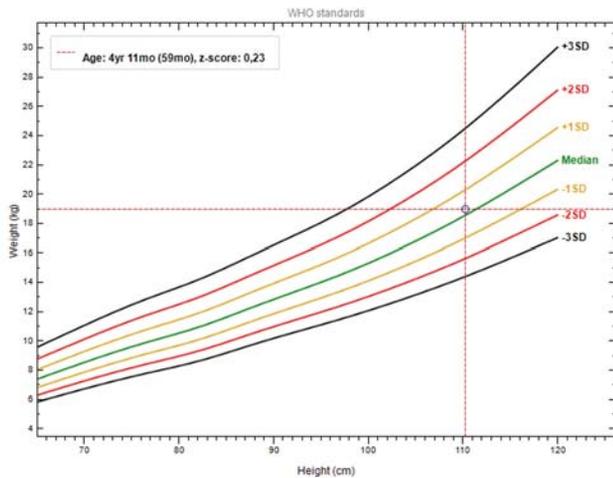
### Физикальная диагностика

При плановом обследовании ребенка в возрасте 5 лет (май 2019 г.) состояние было расценено как средней тяжести, самочувствие удовлетворительное. Температура тела 36,7 °С, ЧД 25/мин, ЧСС 110/мин, SpO<sub>2</sub> 98 — 100%. Ребенок правильного телосложения, пониженного питания. Уровень физического развития средний, гармоничный (WHOAnthro, Z-scores): масса тела 17 кг (средняя), рост 105 см (средний) (рис. 1–4).

Кожный покров бледно-розового цвета, умеренной влажности, эластичный; легкий периорбитальный и периоральный цианоз; визуализируется капиллярная сеть на передней поверхности грудной клетки. Волосы густые, гладкие. Симптомы микронутриентной недостаточности в виде дистрофических изменений околоногтевых кожных валиков. Симптомы «барабанных палочек»,

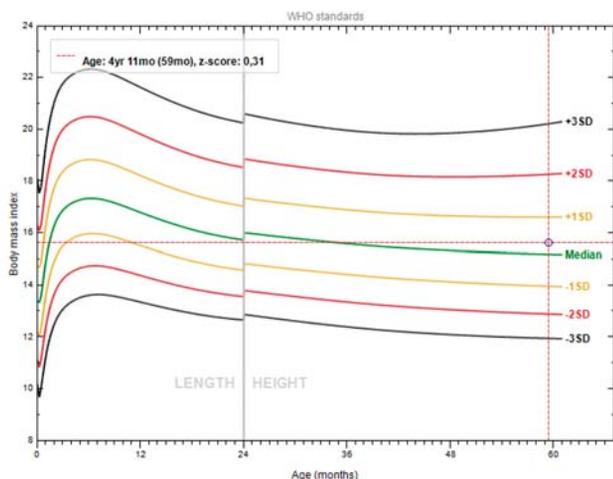
**Рис. 1.** Соотношение масса тела, кг / рост, см (WHOAnthro, Z-scores)

**Fig. 1.** The ratio of weight (kg) to height (cm) (WHOAnthro, Z-scores)



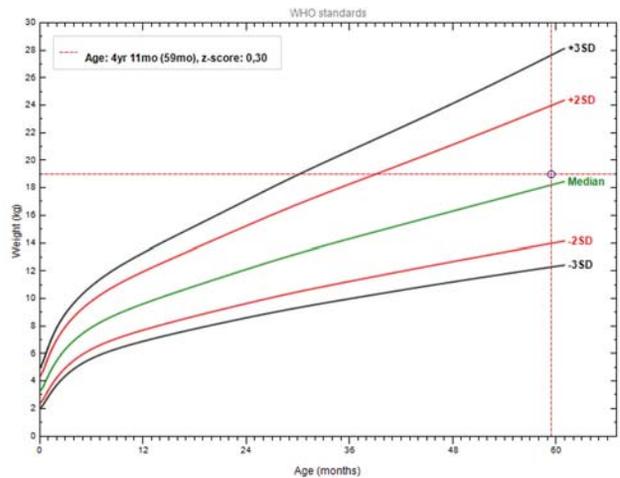
**Рис. 3.** Соотношение рост, см / возраст, мес (WHOAnthro, Z-scores)

**Fig. 3.** The ratio of height (cm) to age (months) (WHOAnthro, Z-scores)



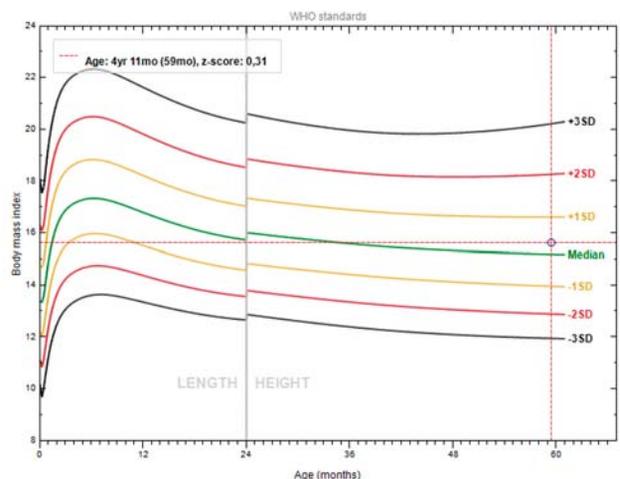
**Рис. 2.** Соотношение масса тела, кг / возраст, мес (WHOAnthro, Z-scores)

**Fig. 2.** The ratio of weight (kg) to age (months) (WHOAnthro, Z-scores)



**Рис. 4.** Соотношение индекс массы тела / возраст, мес (WHOAnthro, Z-scores)

**Fig. 4.** The ratio of body mass index to age (months) (WHOAnthro, Z-scores)



«часовых стекол» отсутствуют. Видимые слизистые оболочки чистые, влажные, красная кайма губ суховата. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Тургор мягких тканей снижен. Периферические лимфатические узлы без особенностей. Мышечная система: визуально мышечная масса развита умеренно, симметрично; мышечный тонус снижен в верхних и нижних конечностях, мышечная сила сохранена. Костно-суставная система — признаки соединительнотканной дисплазии: выраженная гипермобильность суставов — пястно-фаланговых, локтевых, коленных, голеностопных (симптом «большого пальца», рекурвация голеностопных суставов, признаки формирования плоскостопия, «сандалиевидная щель») (рис. 5–8). Носовое дыхание затруднено. Отделяемого из носовых ходов нет. Грудная клетка цилиндрической формы. Перкуторно над легкими легочный звук, симметричный над всеми отделами. Аускультативно в легких выслушивается равномерно ослабленное дыхание, побочных дыхательных шумов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный, функциональный систолический шум. Живот несколько увеличен в размерах, округлой формы; при пальпации мягкий, безбо-

лезненный во всех отделах. Печень по краю реберной дуги, край ровный, мягко-эластической консистенции. Селезенка не пальпируется. Мочеиспускание свободное, регулярное. Стул на фоне постоянного приема панкреатина оформленный, без визуальных признаков стеатореи.

Обращает на себя внимание задержка речевого развития — речь активная в виде отдельных слов, фраз, простых предложений; понимает обращенную речь на бытовом уровне, выполняет просьбы, навыки самообслуживания и навыки опрятности в стадии формирования (требуется помощь родителей). Эмоциональная сфера — замкнутость, элементы негативизма при осмотре, быстро утомляется. По данным модифицированного скринингового теста на предмет расстройства аутистического спектра (РАС) M-CHAT-R/F™ [7], у ребенка низкий риск развития РАС.

#### Результаты лабораторно-инструментального обследования

Общий анализ крови: без патологических изменений (лейкоциты —  $6,0 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты —  $4,32 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин —  $130 \text{ г/л}$ , тромбоциты —  $229 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ —  $6 \text{ мм/ч}$ ).

**Рис. 5.** Ребенок А.  
**Fig. 5.** Child A.



**Рис. 6.** «Сандалевидная щель»  
**Fig. 6.** Sandal gap



**Рис. 7.** Гипермобильность суставов  
**Fig. 7.** Joint hypermobility



**Рис. 8.** Гипермобильность суставов  
**Fig. 8.** Joint hypermobility



Биохимический анализ крови: в пределах нормы (общий белок — 67 г/л, альбумин — 43,9 г/л, глюкоза — 4,69 ммоль/л, билирубин общий — 7,4 мкмоль/л, мочевины — 2,85 ммоль/л, креатинин — 24 мкмоль/л, мочевая кислота — 210 мкмоль/л, АЛТ/АСТ — 20/34 МЕ/л, ГГТП (гамма-глутамилтранспептидаза) — 10 МЕ/л, ЩФ — 266,4 МЕ/л, кальций общий — 2,45 ммоль/л, фосфор — 1,64 ммоль/л, СРБ — 0,15 мг/л, железо — 14,62 мкмоль/л).

Гликозилированный гемоглобин: 5,5% (в пределах допустимых значений).

Уровень фенилаланина: 5,3 мг/дл (в норме 2–6 мг/дл).

Копрограмма: мышечные волокна единичные, лейкоциты единичные, нейтральный жир и жирные кислоты отсутствуют.

Бактериальный посев слизи с задней стенки глотки (ввиду отсутствия полноценного кашлевого рефлекса произведен только посев слизи с задней стенки глотки): умеренный рост *Staphylococcus aureus*; массивный рост *Streptococcus viridans*, единичный рост *Candida albicans*.

Электрокардиография: ритм синусовый с ЧСС 100 ударов в минуту.

Эхокардиография: данных за врожденный порок сердца нет. Размеры камер сердца не увеличены. Сократительная функция миокарда в норме. Дополнительные хорды левого желудочка.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: печень — левая доля 34 мм, правая доля 98 мм, однородной структуры; сосудисто-протоковый рисунок не

изменен; плотность обычная; воротная вена не расширена; желчные протоки не расширены. Желчный пузырь — форма правильная, без перегибов, 43 × 20 мм, стенка 1 мм, с гомогенным содержимым. Поджелудочная железа — 13 × 8 × 15 мм; структура неоднородная, плотность повышена, контуры ровные, четкие, свободной жидкости нет. Селезенка — площадь 16 см<sup>2</sup>; бобовидной формы, однородной структуры, обычной плотности. Почки, мочевой пузырь без особенностей. Мезентериальные лимфоузлы не увеличены. Заключение: диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы.

ЭЭГ-видеомониторинг: диффузные нарушения биоэлектрической активности коры головного мозга в виде умеренной общей дезорганизации и десинхронизации ритмов. Признаки ирритативной дисфункции дизэнцефально-подкорковых структур головного мозга. В структуре специфических паттернов 2-й стадии сна регистрируется субклиническая эпилептиформная активность, по морфологии напоминающая доброкачественный эпилептиформный паттерн детства, в лобно-центрально-височных областях с амплитудным акцентом справа.

Компьютерная томография органов грудной клетки: на серии КТ органов грудной клетки с толщиной среза 1,5 мм видимые отделы скелета не изменены. Жидкости в плевральных синусах нет. Воздушность легких неравномерная за счет чередования зон повышенной и сниженной пневматизации (мозаичное легкое), также отмечаются линейные зоны консолидации по передней плащевой зоне. Внутрилегочных узлов, образований не определяется. Главные, сегментарные бронхи выглядят обычно. Сосудисто-бронхиальный рисунок не усилен, не деформирован. Междолевая плевро не утолщена, стенки бронхов не утолщены. Средостение расположено по средней линии. Лимфатические узлы не увеличены. Сердце имеет обычную конфигурацию, нормальных размеров. Заключение: признаки хронического бронхита.

Компьютерная томография придаточных пазух носа: на серии аксиальных компьютерных томограмм с толщиной среза 0,9 мм видимые отделы вещества головного мозга без структурных изменений. Придаточные пазухи развиты соответственно возрасту, пневматизированы, отмечается тотальное заполнение правой верхнечелюстной пазухи и ячеек решетчатой кости мягкотканым компонентом. Слизистая оболочка носовых раковин умеренно утолщена справа. Отмечается умеренное истончение костных стенок правой верхнечелюстной пазухи и носовых ходов. Просвет носовых ходов не сужен. Носовая перегородка не искривлена. Небные, глоточные миндалины не гипертрофированы. Слизистая оболочка барабанной полости не утолщена. Антральные клетки свободны, стенки их не изменены. Ячейки сосцевидных отростков развиты соответственно возрасту. Цепь слуховых косточек сформирована правильно, без деструктивных изменений. Структуры внутреннего уха не изменены, внутренний слуховой проход, яремная ямка и канал внутренней сонной артерии справа и слева не изменены. Височно-нижнечелюстные суставы без патологии. Заключение: признаки хронического полипозного синусита.

Магнитно-резонансная томография головного мозга: резидуальные изменения перивентрикулярных областей легкой степени. Перивентрикулярная лейкоэнцефаломалия легкой степени. Катаральные изменения в правой гайморовой пазухе, ячейках решетчатой кости и сосцевидных отростков.

#### Клинический диагноз

Таким образом, ребенок в возрасте 5 лет (май 2019 г.) наблюдается с **диагнозом**:

Муковисцидоз, смешанная форма, среднетяжелое течение. Хронический бронхит, вне обострения. Хронический полипозный синусит. Хроническая панкреатическая недостаточность (панкреатическая эластаза-1 менее 15 мкг/л).

Классическая фенилкетонурия. Фебрильные судороги, повторный эпизод от февраля 2019 г. Субклиническая эпилептиформная активность (по данным ЭЭГ-видеомониторинга от мая 2019 г.). Высокий риск формирования эпилепсии. Перивентрикулярная лейкоэнцефаломалия легкой степени (по данным МРТ от мая 2019 г.). Задержка речевого развития.

#### Динамика и исходы

Ребенок с рождения находится на гипофенилаланиновой диете. Продукты, запрещенные к употреблению, из «красного списка пищевого светофора» [6] не употребляет; продукты из «желтого списка» — в виде жареного картофеля до 50 г/сутки. В питании преимущественно используются продукты из «зеленого списка» + смесь «Афенилак 40». Получает специфическую терапию по поводу муковисцидоза: дорназа-альфа в дозе 2,5 мг/сутки, урсодезоксихолевая кислота — 250 мг/сутки, панкреатин — 80 000 ЕД/сутки, ацетилцистеин — 300 мг/сутки. Родители ребенка стараются соблюдать рекомендации. На фоне проводимой терапии течение муковисцидоза и фенилкетонурии у описанного пациента не демонстрирует быстрого прогрессирования.

#### Прогноз

В настоящем случае, учитывая небольшой мировой клинический опыт ведения данных пациентов, говорить о прогнозе сложно. Стабильное течение заболеваний позволяет предполагать благоприятный прогноз для жизни ребенка при соблюдении рекомендаций врача.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

У ребенка А., имеющего сочетание двух наследственных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования и достигшего возраста 5 лет, в результате динамического наблюдения и комплексного лечения имеют место:

- среднее гармоничное развитие;
- задержка когнитивного и речевого развития: общается отдельными фразами, обращенную речь понимает на бытовом уровне, выполняет просьбы, навыки самообслуживания и навыки опрятности в стадии формирования (требует помощи родителей). При общении демонстрирует замкнутость, элементы негативизма при осмотре, быстро утомляется;
- наличие хронического воспалительного процесса — хронический бронхит, хронический полипозный синусит, катаральные изменения в синусах и сосцевидных отростках;
- наличие субклинической эпилептиформной активности (по данным ЭЭГ-видеомониторинга), высокого риска формирования эпилепсии. Наличие перивентрикулярной лейкоэнцефаломалии легкой степени.

Отсутствие клинических признаков хронической дыхательной недостаточности, хронической гипоксии, формирования бронхоэктазов, а также признаков выраженного нутритивного дефицита подтверждает неоспоримую роль неонатального скрининга в ранней диагностике и своевременном начале терапии, с одной стороны, с другой стороны — подчеркивает важность непрерывного медикаментозного сопровождения при МВ. Сопутствующая диетологическая коррекция обменных нарушений, связанных с ФКУ, также вносит определенный вклад в преду-

преждевание развития дефицита нутриентов, которые неизбежно возникают в результате синдрома мальабсорбции при МВ. При этом синдром мальабсорбции при МВ требует назначения высокобелковой обогащенной диеты. С другой стороны, фенилкетонурия диктует необходимость назначения гипофенилаланиновой диеты с ограничением белковой пищи. Опыт зарубежных коллег говорит о стремлении в питании таких пациентов к сохранению основной энергетической ценности и калорийности пищи за счет уменьшения в рационе белка и увеличения углеводов и жиров соответственно [4, 5, 6]. Тщательная коррекция питания, а также регулярная заместительная терапия препаратами пищеварительных ферментов способны уменьшить проявления хронической панкреатической недостаточности и предотвратить развитие нутритивной недостаточности. Эпилептиформная активность (по данным ЭЭГ), зарегистрированная в 2019 г. у нашего пациента, и задержка речевого развития могут быть проявлением ФКУ, однако уровень фенилаланина на момент последнего исследования (в возрасте 5 лет) составил 5,3 мг/дл. Это позволяет предположить субклиническое формирование морфологических изменений в ЦНС, возникающих, возможно, на фоне периодического несоблюдения специализированной диеты, на фоне интенсивного роста ребенка, вступившего в период первого ростового сдвига. Эти вопросы не имеют однозначного ответа и требуют тщательного клинического анализа.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопрос о взаимовлиянии данных заболеваний на клиническое течение патологического процесса требует дальнейшего изучения и анализа. Накопление опыта по ведению детей с редкой сочетанной патологией (муковисцидоз, фенилкетонурия) представляет большую ценность для клинической практики специалистов разного профиля — неонатологов, педиатров, диетологов, генетиков, неврологов, пульмонологов, акушеров-гинекологов и др. Слаженная работа команды специалистов и профессиональное общение будут способствовать достижению наиболее благоприятного прогноза для жизни каждого конкретного пациента, страдающего наследственным заболеванием.

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая, в том числе на использование его медицинских данных, публикацию его изображений в медицинском журнале, включая его электронную вер-

сию (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях (дата подписания — 30.05.2019).

### БЛАГОДАРНОСТИ

Выражаем благодарность к.м.н. Наталье Викторовне Никитиной, врачу-генетику Клинико-диагностического центра г. Екатеринбург за предоставление информации о пациенте.

### ACKNOWLEDGEMENTS

We express thanks to cand. med. sci. Nikitina Nataly Viktorovna, medical genetic of Clinical and diagnostics centre in Ekaterinburg for the provided information on the patient.

### ВКЛАД АВТОРОВ

И.В. Вахлова — консультирование пациента, сбор данных, формирование текста статьи.

А.Д. Казачина — работа с пациентом, клиническими данными, сбор данных, формирование текста статьи.

О.А. Беглянина — наблюдение пациента в течение жизни, лечащий врач.

### CONTRIBUTION OF AUTHORS

I.V. Vakhlova — patient consultation, data collection, writing the text of the paper.

A.D. Kazachina — patient handling, clinical data management, data collection, writing the text of the paper.

O.A. Beglyanina — lifelong follow-up of patient, attending physician.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

### FINANCING SOURCE

Not specified.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

### ORCID

**А.Д. Казачина**

<https://orcid.org/0000-0002-1942-559X>

**И.В. Вахлова**

<https://orcid.org/0000-0002-5274-4699>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Клинические рекомендации. «Кистозный фиброз (муковисцидоз)». — М.: Союз педиатров России, 2016. [Klinicheskiye rekomendatsii. «Kistoznyy fibroz (mukovistsidoz)». — М.: Soyuz pediatrov Rossii, 2016. (In Russ.)] Доступно по: [https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_mv.pdf](https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_mv.pdf). Ссылка активна на 10.06.2019.
2. Клинические рекомендации. «Фенилкетонурия и нарушения обмена тетрагидроптерина у детей». — М.: Союз педиатров России; Ассоциация медицинских генетиков, 2017. [Klinicheskiye rekomendatsii. «Fenilketonuriya i narusheniya obmena tetragidropeterina u detey». — М.: Soyuz pediatrov Rossii; Assotsiatsiya meditsinskikh genetikov, 2017. (In Russ.)] Доступно по: [https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_fen.pdf](https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_fen.pdf). Ссылка активна на 10.06.2019
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению фенилкетонурии. — М.: Всероссийское общество орфанных заболеваний, 2013. [Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu fenilketonurii. — М.: Vserossiyskoye obshchestvo orfannykh zabolovaniy, 2013. (In Russ.)]

Доступно по: <http://www.rare-diseases.ru/images/Article/science-base/phenylketonuria.pdf>. Ссылка активна на 10.06.2019

4. MacDonald A., Ahring K., Almeida M.F., et al. The challenges of managing coexistent disorders with phenylketonuria: 30 cases. *Mol Genet Metab.* 2015;116(4):242–251. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.10.001
5. Kalkanoglu S., Anadol D., Yilmaz E., Colkun T. Phenylketonuria and cystic fibrosis in the same patient. *Pediatr Int.* 2000;42(1):92–93. doi: 10.1046/j.1442–200x.2000.01160.x
6. Greeves L.G., McCarthy H.L., Redmond A., Carson D.J. Coexistence of Cystic Fibrosis and Phenylketonuria. *Ulster Med J.* 1997;66(1): 59–61. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2448703/pdf/ulstermedj00063-0064.pdf>
7. Robins D., Fein D., Barton M. Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised, with Follow-Up (M-CHAT-R/F)<sup>TM</sup>. Russian translation: A. Steinberg, I. Shpitsberg. 2009. Available from: [https://mchatscreen.com/wp-content/uploads/2016/12/M-CHAT-R\\_F-Russian\\_v2.pdf](https://mchatscreen.com/wp-content/uploads/2016/12/M-CHAT-R_F-Russian_v2.pdf)