

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор

ФГАУ «Национальный медицинский
исследовательский центр здоровья детей»
Минздрава России
д.м.н., профессор

А.П. Фисенко

«12» октября 2023 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

о результатах научно-исследовательской работы

**«Исследование качества жизни пациентов с фенилкетонурией
старше 9 лет и их родителей (опрос по международному опроснику PKU-
QOL (Phenylketonuria impact and treatment Quality Of Life Questionnaire))»**

(договор №ГР1/30-0423 от 30.04 2023 г)

Москва 2023 г

№№	Название раздела	Содержание	Стр.
1	Список сокращений		3
2	Актуальность исследования		4
3	Цель и задачи		5
4	Пациенты		5
5	Методика опроса и структура анкет		6
6	Критерии включения/невключения		8
7	Результаты		8
8	Обсуждение результатов исследования		16
9	Заключение		21
	Список литературы		23

Список использованных сокращений

КЖ	качество жизни
ФКУ	фенилкетонурия
ФА	фенилаланин
Child PKU-QoL©	Child Phenylketonuria Quality Of Life (<i>опросник по качеству жизни для детей с фенилкетонурией</i>)
Ado PKU-QoL©	Adolescence Phenylketonuria Quality Of Life (<i>опросник по качеству жизни для детей подросткового возраста с фенилкетонурией</i>)
Adult PKU-QoL©	Adult Phenylketonuria Quality Of Life (<i>опросник по качеству жизни для взрослых с фенилкетонурией</i>)
Parent PKU-QoL©	Parent Phenylketonuria Quality Of Life (<i>опросник по качеству жизни для родителей пациентов с фенилкетонурией</i>)

Актуальность исследования¹

Фенилкетонурия является одним из наиболее распространенных наследственных нарушений метаболизма аминокислот. Средняя распространенность ФКУ в России, установленная благодаря неонатальному скринингу, проводимому более 30 лет, - 1 случай на 7 000 новорожденных детей, при этом частота значительно варьирует в зависимости от региона. В южных регионах России заболевание диагностируется чаще (1 случай на 4 - 4,5 тыс. новорожденных младенцев), в восточных (Дальний Восток, Приморский край) - реже, примерно 1 случай на 9 - 11 тыс. новорожденных.

В настоящее время под врачебным наблюдением находится более 4 тыс. пациентов с ФКУ в возрасте с рождения до 18 лет и около 1,5 тыс. пациентов старше 18 лет. Средний охват новорожденных неонатальным скринингом в Российской Федерации составляет около 98,9%, данные по федеральным округам колеблются от 88,5% до 99,8%. У большинства пациентов заболевание было диагностировано сразу после рождения и соответственно лечебное питание было назначено своевременно.

По мнению зарубежных и российских экспертов, своевременно начатое пожизненное диетическое лечение является наиболее эффективным для предотвращения тяжелых неврологических расстройств. Диетотерапия заключается в резком ограничении в рационе пищевых продуктов с высоким содержанием белка, их заменой специализированными аминокислотными смесями.

Исследования по оценке интеллектуального и психосоциального здоровья пациентов с ФКУ свидетельствуют о том, что при своевременной диагностике и адекватном лечении течение данного заболевания является относительно доброкачественным, однако трудности, обусловленные необходимостью длительного соблюдения строгой диеты и систематического ее контроля, вынуждают пациентов выходить за рамки диетического режима и могут стать причиной психоэмоционального, интеллектуального и физического дискомфорта.

В связи с этим для оценки результатов лечения большой интерес представляет исследование влияния диетотерапии на качество жизни пациентов с ФКУ разного возраста. Не менее важной является оценка адекватности восприятия родителями состояния и качества жизни их больных детей, а также качества жизни членов семьи пациента, степень влияния нового образа жизни ребенка (низкобелковая диета, специальные продукты лечебного питания) на внутрисемейные отношения, психоэмоциональное состояние, взаимодействие в обществе.

¹ Исследование выполнено при поддержке Фонда Президентских Грантов в рамках проекта «Школы для пациентов, страдающих редким генетическим заболеванием «Фенилкетонурия», в регионах РФ», Договор № 22-2-005764.

Целью исследования является оценка информации, полученной от пациентов с фенилкетонурией и родителей пациентов, о влиянии диетического лечения на качество их жизни (КЖ).

Задачи

1. Провести опрос пациентов старше 8 лет и родителей больных ФКУ детей с использованием четырех вариантов специально разработанных анкет для оценки качества жизни при фенилкетонурии: Child PKU-QoL[®] для детей 9–11 лет, Ado PKU-QoL[®] для подростков 12–17 лет, Adult PKU-QoL[®] для взрослых 18+ лет, и Parent PKU-QoL[®] для родителей пациентов с ФКУ.
2. Выявить наиболее значимые особенности заболевания и терапии, оказывающие влияние на состояние здоровья пациента, их психоэмоциональный и социальный статус
3. Определить наиболее важные вопросы и проблемы, волнующие пациентов и их родителей.

Пациенты

Было опрошено 154 респондента, из них 33 ребенка в возрасте от 9 до 11 лет, 28 подростков от 12 до 17 лет, 18 взрослых пациентов в возрасте от 18 до 25 лет и 75 родителей пациентов, в том числе младше 8 лет. В опросе участвовали пациенты и их родители или законные представители из 14 различных городов России (таблица 1).

Таблица 1 Возрастные и демографические характеристики участников опроса

	Дети (n=33)	Подростки (n=28)	Взрослые (n=18)	Родители/ законные представители ли (n=75)
Возраст (лет)	9–11	12–17	18–25	24–60
Города				
Москва	3	1		4
Санкт Петербург	4	1	3	5
Казань	7	3	2	8
Ставрополь	3	2	2	5
Астрахань	4	2		1
Краснодар	3	4	2	10
Барнаул	3	2	5	10
Волгоград	2	1		3
Самара	4	6	3	11
Новосибирск		2	1	5
Сергиев Посад		1		1
Тула		1		1
Обнинск		2		2
Черкесск				9

Для опроса были использованы анкеты Child PKU-QoL[®], Ado PKU-QoL[®], Adult PKU-QoL[®] и Parent PKU-QoL[®], разработанные специально для определения качества жизни пациентов с фенилкетонурией и влияния диетического лечения на течение заболевания и самочувствие и самооценку пациентов и их родителей. Опросы проводились во время Школ для пациентов с ФКУ, организованных АНО «Общество пациентов с фенилкетонурией», при личной беседе врача с каждым из участников. Опрос осуществлялся в соответствии с инструкцией, специально разработанной для каждой возрастной группы, с детализацией каждого элемента вопросов теста. Время заполнения анкет составляло в среднем 20 минут. Ответы оценивали по 5-балльной и 6-балльной шкалам Лайкерта.

Методика и структура опросников

Анкеты PKU-QoL были разработаны компанией Merck Serono, применение методики и ее валидация проведены исследовательской группой Mari Group (Франция) по референтным методикам с учетом данных пациентов, родителей и интервью с медицинскими работниками; тестирование проводилось в рамках пилотного исследования (качественный этап в шести странах); также была проведена лингвистическая проверка доработанных пилотных версий на турецком языке. Для доработки, психометрической проверки и валидации пилотные версии были включены в многоцентровое проспективное неинтервенционное обсервационное исследование, проведенное в 34 центрах во Франции, Германии, Италии, Нидерландах, Испании, Турции и Великобритании

Опросники размещены на сайте <http://www.proqolid.org> для использования в академических и научных исследованиях.

Разрешение на использование опросников в нашем исследовании получено от компании BioMarin Pharmaceutical Inc., правопреемника компании Merck Serono.

Каждый опросник состоит из четырех ключевых разделов (модулей), состоящих из доменов, в которых содержится от 1 до 15 пунктов (вопросов). По некоторым позициям вопросы и их количество в домене может варьировать в зависимости от возраста респондента: так в анкете Child PKU-QoL[®] содержится всего 40 вопросов, а Ado PKU-QoL[®] — 58, в Adult PKU-QoL[®] — 65, а в Parent PKU-QoL[®] — 54 пункта.

Некоторые пункты включены только в анкеты для родителей и для взрослых пациентов (домены «информация о ФКУ», «финансовое влияние»).

Структура опросников представлена в таблице 2.

Таблица 2. Структура опросников

Модули	Домены и возрастная категория респондентов
симптомы ФКУ:	<ul style="list-style-type: none"> • самостоятельная оценка состояния здоровья (<i>дети, подростки, взрослые, родители</i>) • головные боли (<i>дети, подростки, взрослые, родители</i>) • боль в животе (<i>дети, подростки, взрослые, родители</i>) • утомляемость (<i>дети, подростки, взрослые, родители</i>) • отсутствие концентрации (<i>дети, подростки, взрослые, родители</i>) • замедленное мышление (<i>дети, подростки, взрослые, родители</i>) • дрожь в руках (<i>взрослые</i>) • раздражительность (<i>дети, подростки, взрослые, родители</i>) • агрессивность (<i>дети, подростки, взрослые, родители</i>) • переменчивость настроения (<i>дети, подростки, взрослые, родители</i>) • подавленность (<i>дети, подростки, взрослые, родители</i>) • беспокойство (<i>дети, подростки, взрослые, родители</i>)
ФКУ в целом	<ul style="list-style-type: none"> • влияние ФКУ на эмоциональное состояние (<i>дети, подростки, взрослые, родители</i>) • влияние ФКУ на практическую деятельность (<i>дети, подростки, взрослые, родители</i>) • социальное влияние ФКУ (<i>дети, подростки, взрослые, родители</i>) • общее влияние ФКУ (<i>дети, подростки, взрослые, родители</i>) • (дети) беспокойство - Анализ крови (<i>дети, подростки, взрослые, родители</i>) • воздействие беспокойства ребенка – анализ крови (<i>родители</i>) • (дети) беспокойство - уровень Phe (<i>дети, подростки, взрослые, родители</i>) • беспокойство – уровень Phe во время беременности (<i>взрослые</i>) • финансовое влияние ФКУ (<i>взрослые, родители</i>) • информация о ФКУ (<i>взрослые, родители</i>)
Прием пищевых добавок:	<ul style="list-style-type: none"> • соблюдение режима приема пищевых добавок (<i>дети, подростки, взрослые, родители</i>) • чувство вины при плохом соблюдении режима приема пищевых добавок (<i>дети, подростки, взрослые, родители</i>) • влияние приема пищевых добавок на членов семьи (<i>дети, подростки, взрослые, родители</i>) • практическое влияние пищевых добавок (<i>дети, подростки, взрослые, родители</i>) • вкус – пищевые добавки (<i>дети, подростки, взрослые</i>) • тактика применения пищевых добавок (<i>родители</i>)
Ограничение белка в рационе питания	<ul style="list-style-type: none"> • пищевые соблазны (<i>дети, подростки, взрослые</i>) • соблюдение ограничения белка в рационе питания (<i>дети, подростки, взрослые, родители</i>) • тактика ограничения белка в рационе питания (<i>родители</i>) • практическое влияние ограничения белка в рационе питания (<i>подростки, взрослые, родители</i>) • социальное влияние ограничения белка в рационе питания (<i>дети, подростки, взрослые</i>) • общее влияние ограничения белка в рационе питания (<i>подростки, взрослые</i>) • общие проблемы в результате ограничения белка в рационе питания (<i>дети, подростки, взрослые</i>) • чувство вины при несоблюдении ограничения белка в рационе питания (<i>дети, подростки, взрослые, родители</i>) • вкус — низкобелковая пища (<i>дети, подростки, взрослые</i>) • удовольствие от еды (<i>дети, подростки, взрослые, родители</i>)

Критерии включения в исследование

1. Пациенты мужского или женского пола, относящиеся к одной из возрастных групп: от 9 до 11 лет, от 12 до 17 лет, старше 18 лет.
2. Все пациенты должны иметь подтвержденный диагноз «классическая фенилкетонурия»
3. Все пациенты находятся на низкобелковой диете и применяют специализированные смеси аминокислот без фенилаланина и низкобелковые продукты на основе крахмалов в настоящий момент или применяли их ранее.
4. Один из родителей пациента или его законный представитель (без ограничения возраста пациента).

Критерии невключения в исследование

1. Отсутствие одного из критериев включения
2. Острое инфекционное заболевание

Результаты

Для анализа качества жизни пациентов с ФКУ различного возраста и влияния болезни ребенка и организации специального питания на жизнь их родителей было выбрано несколько позиций, отражающих психоэмоциональное состояние детей и взрослых, комплаентность пациентов и их семей.

Предварительно был проанализирован модуль, касающийся оценки пациентом собственного состояния здоровья. В модуле отражены частота таких жалоб, как головные или абдоминальные боли, нарушения эмоционального состояния (переменчивость настроения, раздражительность, агрессивность, подавленность, беспокойство, тревожность), снижение концентрации внимания, повышенная утомляемость, тремор рук.

Анализ средних баллов показал, что у детей 9-11 лет часто отмечались жалобы на повышенную утомляемость и снижение концентрации внимания (внимательность на уроках, других занятиях), головная боль и остальные симптомы в этой возрастной группе были менее выражены. У подростков напротив, в соответствии с полученными баллами, интенсивность головных и абдоминальных болей была выше, также, как и перепады настроения, повышенная утомляемость и нарушения внимания. У взрослых пациентов выше названные симптомы были еще более выраженными и частыми, также в этой возрастной группе появились жалобы на неврологические нарушения в виде тремора кистей рук.

Таким образом, общими симптомами, наиболее часто встречающимися во всех возрастных группах пациентов, были повышенная утомляемость, снижение внимания и способности к концентрации внимания.

В аспекте психоэмоционального статуса пациентов акцент был сделан на анализе следующих показателей (ответов на вопросы, включенных в модуль «ФКУ в целом»): влияние заболевания на эмоциональное состояние, общее, практическое и социальное функционирование, беспокойство по поводу взятия анализа крови и результатов уровня фенилаланина. Для родителей и взрослых пациентов были также оценены вопросы доступности информации о заболевании и финансового влияния на личный (семейный) бюджет, отраженные в модуле «ФКУ в целом» опросников Adult PKU-QoL© и Parent PKU-QoL©.

Полученные при опросе пациентов и родителей результаты и их сравнение с результатами, полученными при валидации англоязычного опросника (Mari Group) представлены в таблицах 3 - 6.

Таблица 3. Результаты оценки влияния ФКУ в целом на пациентов в возрасте 9-11 лет

Показатели	Наше исследование			Исследование Mari Group		
	n*	Me	Q1 - Q3	n*	Me	Q1 - Q3
Эмоциональное состояние	33(0)	41,7	25,1-51,2	88(4)	33,3	16,7 -50,0
Практическое влияние	33(0)	13,5	0,0-25,0	88(4)	0,0	0,0-12,5
Социальное влияние	31(2)*	16,7	8,3-33,3	88(4)	16,7	12,5 -31,3
Общее влияние	33(0)	25,0	15,6 -31,3	88(4)	18,8	12,5 -31,3
Беспокойство по поводу взятия анализа крови	33(0)	12,5	0,0-50,0	88(4)	6,3	0,0-12,8
Беспокойство по поводу результата ФА крови	33(0)	50,0	25,0-75,0	88(4)	50,0	25,0-75,0

*- в скобках указано число невалидных ответов

Таблица 4. Результаты оценки влияния ФКУ в целом на пациентов в возрасте 12-17 лет

Показатели	Наше исследование			Исследование Mari Group		
	n*	Me	Q1 - Q3	n*	Me	Q1 - Q3
Эмоциональное состояние	26(2)	40,0	25,0-70,0	106(4)	30,0	20,0 -40,0
Практическое влияние	26(2)	12,5	0,0-29,2	52(58)	8,3	0,0-25,0
Социальное влияние	26(2)	16,7	0,0-33,3	105(5)	16,7	18,3-25,0
Общее влияние	26(2)	26,10	15,4 -43,6	106(4)	20,0	12,0 -30,0
Беспокойство по поводу взятия анализа крови	26(2)	0,0	0,0-0,0	106(4)	0,0	0,0-12,5
Беспокойство по поводу результата ФА крови	26(2)	25,0	6,25-50,0	106(4)	25,0	0,0-50,0

*- в скобках указано число невалидных ответов

Таблица 5. Результаты оценки влияния ФКУ в целом на взрослых пациентов

Показатели	Наше исследование			Исследование Mari Group		
	n*	Me	Q1 - Q3	n*	Me	Q1 - Q3
Эмоциональное состояние	18 (0)	39,2	32,5-50,0	103(1)	45,0	25,0 -60,0
Практическое влияние	16(2)	20,3	6,8-32,8	99(5)	12,5	6,3-25,0
Социальное влияние	17(1)	15,4	0,0-25,0	103(1)	16,7	6,3-25,0
Общее влияние	17(1)	27,0	18,3-39,3	60(44)	27,1	18,8-39,6
Беспокойство по поводу взятия анализа крови	18(0)	15,3	0,0-31,3	94(10)	0,0	0,0-12,5
Беспокойство по поводу результата ФА крови	18(0)	48,6	25,0-75,0	103(1)	25,0	25,0-50,0
Беспокойство по поводу результата ФА крови во время предстоящей беременности	13(5)	63,5	50,0 -75,0	65(39)	100,0	75,0-100,0
Финансовое влияние	17(1)	25,0	0,0 -37,5	103(1)	0,0	0,0-25,0
Информация о ФКУ	17(1)	47,0	25,0-62,5	103(1)	25,0	25,0-50,0

*- в скобках указано число невалидных ответов

Таблица 6. Результаты оценки влияния ФКУ в целом на родителей пациентов

Показатели	Наше исследование			Исследование Mari Group		
	n*	Me	Q1 - Q3	n*	Me	Q1 - Q3
Эмоциональное состояние	68(7)	46,9	37,5-65,6	247(6)	37,5	25,0-62,5
Практическое влияние	37(38)	10,0	4,1-25,0	191(62)	37,5	25,0-62,5
Социальное влияние	60(15)	12,5	5,0-25,0	241(12)	12,5	0,0-25,0
Общее влияние	62(13)	24,2	10,5-37,1	246(7)	12,5	0,0-25,0
Беспокойство ребенка по поводу взятия анализа крови	74(1)	12,5	0,0-25,0	244(9)	21,4	11,5-35,0
Воздействие беспокойства ребенка – анализ крови	49(26)	12,5	0,0-43,8	242(11)	12,5	0,0-37,5
Беспокойство по поводу результата ФА крови	74(1)	75,0	50,0-75,0	247(6)	12,5	0,0-37,5
Финансовое влияние	71(4)	25,0	0,0 -25,0	245(8)	25,0	25,0-50,0
Информация о ФКУ	56(19)	50,0	50,0-75,0	247(6)	25,0	25,0-50,0

*- в скобках указано число невалидных ответов

Как видно из представленных таблиц, влияние заболевания на эмоциональное состояние средней силы испытывают все пациенты независимо от возраста, причем колебания степени этого влияния (средний балл 46,9) в нашем исследовании существенно не отличается от таковой (средний балл 37,5) в исследовании Mari Group. Было показано, что наибольшую силу эмоционального влияния хронической наследственной патологии у ребенка испытывают родители больных детей. Бремя практического и социального влияния болезни выражено у детей не более чем на 13,5 и 16,7 баллов соответственно, у подростков эти показатели остаются в аналогичных пределах (12,5 и 16,7 баллов соответственно), у взрослых сила влияния болезни на практическую деятельность немного выше (20,3 балла). Это может свидетельствовать о постепенно нарастающем воздействии различных факторов болезни на практическую деятельность (учеба, работа, спорт, другие виды активной деятельности), в то же время взрослые пациенты не ощущают сильного влияния болезни на социальную активность (15,4 балла). Если оценивать общее влияние ФКУ на состояние пациентов, то следует отметить, что при соблюдении правил диетотерапии с возрастом пациента оно остается относительно стабильным. Несмотря на

различия в количестве опрошенных респондентов, наши данные вполне согласуются с результатами, полученными в ходе исследования Mari Group.

Вопросы двух доменов «информация ФКУ» и «финансовое влияние» включены только в анкеты для взрослых пациентов и родителей. Результаты показали, что большее значение для российских взрослых пациентов и родителей имеет фактор информированности (47,0 и 50,0 баллов соответственно) по сравнению с финансовым влиянием, сила которого составил по 25,0 баллов соответственно. В исследовании Mari Group финансовое влияние составляет также 25,0 баллов, а влияние информированности тоже 25,0 баллов, что в 2 раза ниже полученных нами показателей.

В исследовании были проанализированы ответы на вопросы доменов «Прием пищевых добавок» (пищевые добавки – смеси аминокислот без фенилаланина), и «Ограничение белка в рационе питания», которые включают ряд показателей, связанных с соблюдением режима питания и гипофенилаланиновой диеты, социальным функционированием, в том числе и в семье, а также отображающих чувство ответственности пациента и родителей за соблюдение всех аспектов диеты.

Результаты оценки представлены в таблицах 7 - 9.

Таблица 7. Результаты оценки влияния приема аминокислотных смесей, ограничения натурального белка в пище и необходимости соблюдения диетического режима на пациентов в возрасте 9-11 лет

Показатели	Наше исследование			Исследование Mari Group		
	n*	Me	Q1 - Q3	n*	Me	Q1 - Q3
Соблюдение режима приема пищевых добавок (АКС)	33(0)	0,0	0,0-25,0	84(8)	0,0	0,0-12,5
Пищевые соблазны	32(1)*	25,0	12,5-50,0	85(7)	0,0	0,0-50,0
Влияние ограничения белка на отношения с другими людьми	33(0)	30,0	10,0-40,0	86(6)	15,0	5,0 -30,0
Удовлетворение от еды	33(0)	0,0	0,0-50,0	89(3)	50,0	0,0-100,0
Чувство вины при плохом соблюдении приема пищевых добавок	33(0)	50,0	25,0-75,0	83(9)	50,0	0,0-100,0
Общие проблемы в результате	33(0)	0,0	0,0-25,0	86(6)	0,0	0,0-25,0

ограничения белка в рационе питания						
---	--	--	--	--	--	--

*- в скобках указано число невалидных ответов

Таблица 8. Результаты оценки влияния приема аминокислотных смесей, ограничения натурального белка в пище и необходимости соблюдения диетического режима на подростков с ФКУ в возрасте 12-17 лет

Показатели	Наше исследование			Исследование Mari Group		
	n*	Me	Q1 - Q3	n*	Me	Q1 - Q3
Соблюдение режима приема пищевых добавок (АКС)	23(5)	6,2	0,0-25,0	98(12)	6,3	0,0-25,0
Чувство вины при плохом соблюдении приема пищевых добавок	24(4)	50,0	25,0-75,0	94(16)	25,0	25,0-75,0
Пищевые соблазны	27(1)	25,0	0,0—62,5	91(19)	50,0	25,0-50,0
Социальное влияние приема пищевых добавок	27(1)	15,0	0,0-30,0	93(17)	5,0	0,0 -20,0
Удовлетворение от еды	23(5)	25,0	0,0-75,0	90(20)	0,0	0,0-25,0

*- в скобках указано число невалидных ответов

Таблица 9. Результаты оценки влияния приема аминокислотных смесей, ограничения натурального белка в пище и необходимости соблюдения диетического режима на взрослых пациентов с ФКУ

Показатели	Наше исследование			Исследование Mari Group		
	n*	Me	Q1 - Q3	n*	Me	Q1 - Q3
Соблюдение режима приема пищевых добавок (АКС)	14(8)	25,0	14,6-33,3	82(22)	18,8	6,3-32,5
Чувство вины при плохом соблюдении приема пищевых добавок	17(1)	50,0	25,0-50,0	82(22)	50,0	25,0-75,0
Отношение между членами семьи из-за приема пищевых добавок	18(0)	0,0	0,0-0,0	82(22)	0,0	0,0-25,0

Вкус пищевых добавок	17(1)	25,0	25,0-50,0	82(22)	50,0	25,0-75,0
Пищевые соблазны	18(0)	50,0	21,8-75,0	85(19)	37,5	12,5-50,0
Социальное влияние ограничения белка	18(0)	17,9	4,8-30,0	85(19)	12,5	4,2-25,0
Вкус низкобелковой пиццы	17(1)	23,5	0,0 – 37,5	69(35)	25,0	25,0-50,0
Удовлетворение от еды	18(0)	12,5	0,0-56,3	84 (20)	25,0	0,0-50,0

*- в скобках указано число невалидных ответов

Полученные данные свидетельствуют о том, что влияние соблюдения режима приема АКС постепенно усиливается от детского возраста 9-11 лет (0 баллов - влияние отсутствует), до слабого (6,2 балла) у подростков и более выраженного (25 баллов) у взрослых пациентов. В действительности известно, что взрослые пациенты хуже соблюдают режим питания по сравнению с детьми 9-11 лет, у которых бремя организации диеты и соблюдения режима в большей степени касается их родителей. Важно отметить, что этот показатель, как и ощущение чувства вины за невыполнение диетического режима, являются косвенными маркером самооценки пациента своей комплаентности. Чувство вины при нарушении режима диетотерапии (приема АКС) у пациентов всех возрастов было достаточно сильным (50,0 баллов во всех возрастных группах), аналогичную силу данный показатель продемонстрировал и в исследованиях Marí Group : 50,0, 25,0, 50,0 соответственно по каждой возрастной группе респондентов. Важно отметить, что число опрошенных подростков в исследовании Marí Group было больше и показатель «чувство вины» был в 2 раза слабее по сравнению с детьми и взрослыми. Возможно в данном случае характерологические особенности подросткового возраста, отрицающие какое либо чувство своей вины, сыграли свою роль. Очень важный показатель – это влияние пищевых соблазнов. Выраженность воздействия этого фактора на качество жизни пациентов возрастает вдвое: с 25 баллов в детстве до 50 баллов к взрослому периоду жизни. Проблем с удовлетворением от еды не испытывают дети 9 -11 лет (0,0 баллов), но к подростковому возрасту этот фактор становится более важным для качества жизни (25 баллов), у взрослых он менее выраженный (12,5 баллов) при достаточно при высокой вариабельности (от 0,0 до 56,3 балов) у каждого пациента. Негативное влияние ограничения белка в пище, соответственно и приема АКС, на отношения с другими людьми, оказалось достаточно выраженным у детей (30 баллов), у

подростков и взрослых влияние данного фактора было немного слабее (15,0 и 17,9 баллов соответственно). Неудовлетворительные вкусовые качества аминокислотных смесей и специальных низкобелковых продуктов как фактор, оказывающий значимое влияние на качество жизни, имеют умеренную силу воздействия на пациентов всех возрастных групп и в среднем составляют 25 баллов.

Что касается родителей, то оценка ими силы влияния поддержания режима питания, обеспечения удовлетворительного качества пищи, своевременного приема аминокислотных смесей, ограничения натурального белка в пище и необходимости соблюдения диетического режима на собственный образ жизни значимо не отличается от мнения, полученного при опросе детей, подростков и взрослых с ФКУ (Таблица 10).

Таблица 10. Результаты оценки влияния необходимости организации гипофенилаланиновой диеты на родителей пациентов с ФКУ

Показатели	Наше исследование			Исследование Mari Group		
	n*	Me	Q1 - Q3	n*	Me	Q1 - Q3
Соблюдение режима приема пищевых добавок (АКС)	69(6)	0,0	0,0-25,0	217(36)	0,0	0,0-25,0
Чувство вины при плохом соблюдении режима приема пищевых добавок	69(6)	75	50,0-100,0	214(39)	50,0	25,0-75,0
Отношение между членами семьи из-за приема пищевых добавок	72(3)	12,5	0,0-50,0	214(39)	50,0	25,0-75,0
Практическое влияние пищевых добавок	66(9)	16,7	0,0-35,4	217(36)	8,3	0,0-33,3
Тактика приема пищевых добавок	73	0,0	0,0-25,0	219(34)	0,0	0,0-25,0
Удовлетворение ребенка от еды	68(7)	25,0	0,0-50,0	218(35)	0,0	0,0-25,0

*- в скобках указано число невалидных ответов

Обсуждение результатов исследования

Классическая фенилкетонурия (ФКУ) - редкое наследственное заболевание, возникающее в результате недостатка фермента печени фенилаланингидроксилаза (ПАН), который преобразует фенилаланин (ФА) в тирозин. Фенилкетонурия при отсутствии своевременно начатого лечения приводит к накоплению фенилаланина и его аномальных метаболитов в крови, что оказывает токсический эффект на головной мозг и жизненно важные органы.

Фенилкетонурия относится к группе нейродегенеративных заболеваний интоксикационного типа, поэтому отказ от лечения в любом возрасте неприемлем, так как в детстве это приведет к задержке умственного развития и различным когнитивным нарушениям, появлению судорог, которые не поддаются обычной противосудорожной терапии, в более старшем возрасте - к социальной и психологической дезадаптации. У многих пациентов при отсутствии лечения наблюдаются поражения кожи в виде дерматита или экземы. Поэтому важно, чтобы терапия была пожизненной.

Обычное лечение фенилкетонурии включает строго ограничительную диету с низким содержанием ФА в детском и подростковом периодах жизни; диету с меньшими ограничениями во взрослом периоде жизни, с исключением из нее продуктов с высоким содержанием белка, таких как мясо, рыба, яйца, сыр, молочные продукты и хлеб. Лечение фенилкетонурии требует регулярного взятия проб крови, учета приема пищи, регулярных и частых посещений клиник, занимающихся лечением ФКУ, особенно в первые годы жизни ребенка. В результате ФКУ и ее лечение может влиять на качество жизни, обусловленное состоянием здоровья пациентов, а также их родителей.

Исследование качества жизни на основании данных опроса является в международной практике общепринятым, высокоинформативным и экономичным методом оценки здоровья и благополучия различных контингентов населения, а также оценки эффективности проводимых лечебных и реабилитационных мероприятий.

Для создания и валидации разноязычных вариантов анкет по исследованию качества жизни больных с ФКУ с 2007 года проведены поисковые опросы пациентов: 16 взрослых пациентов в возрасте старше 18 лет и 13 подростков в возрасте 12–17 лет, родителей детей с ФКУ - 3 родителей подростков в возрасте 12–17 лет и 16 родителей детей в возрасте 4–11 лет, а также медицинских работников, принимавших участие в лечении и уходе за пациентами с ФКУ (17 диетологов и 13 педиатров). Опросы проводились одновременно в нескольких странах: Великобритании, Германии, Франции и Испании.

Целью данных поисковых опросов было получение информации, важной для пациентов и их родителей с точки зрения влияния заболевания и его лечения (т.е. диеты и приема специализированных смесей) на жизнь детей и взрослых с фенилкетонурией. Был проведен углубленный анализ этих опросов с целью выделения концепций, связанных с влиянием заболевания или его лечения на пациентов и их родителей.

На основании анализа интервью были разработаны две концептуальные модели влияния ФКУ и ее лечения на пациентов и родителей, соответственно. Данные модели представлены на рисунках 1 и 2.

С точки зрения пациентов, ФКУ может оказывать влияние на состояние здоровья, психологическую функцию, семейную жизнь и социальную функцию. Кроме того, по мнению некоторых пациентов, лечение фенилкетонурии оказывало негативное влияние на их жизнь. Однако несколько пациентов сообщили, что ФКУ и ее лечение не оказывали существенного влияния на их жизнь, так как они не знали другого образа жизни и выросли, используя лечебную диету. На жизнь пациентов с ФКУ могут воздействовать такие опосредующие факторы, как соблюдение режима лечения или поддержка со стороны семьи и друзей.

С точки зрения родителей, ФКУ оказывает влияние на уход за ребенком, на его психосоциальную функцию, на семейную жизнь, на социальную функцию и эмоциональное состояние родителей. Необходимость обеспечения соблюдения их ребенком диеты и режима приема аминокислотных смесей, также оказывало большое влияние на родителей. Возможно, лечение ФКУ вызывало более выраженную негативную реакцию у родителей, чем у пациентов. Опосредующие факторы у родителей были схожи с таковыми, сообщенными пациентами.

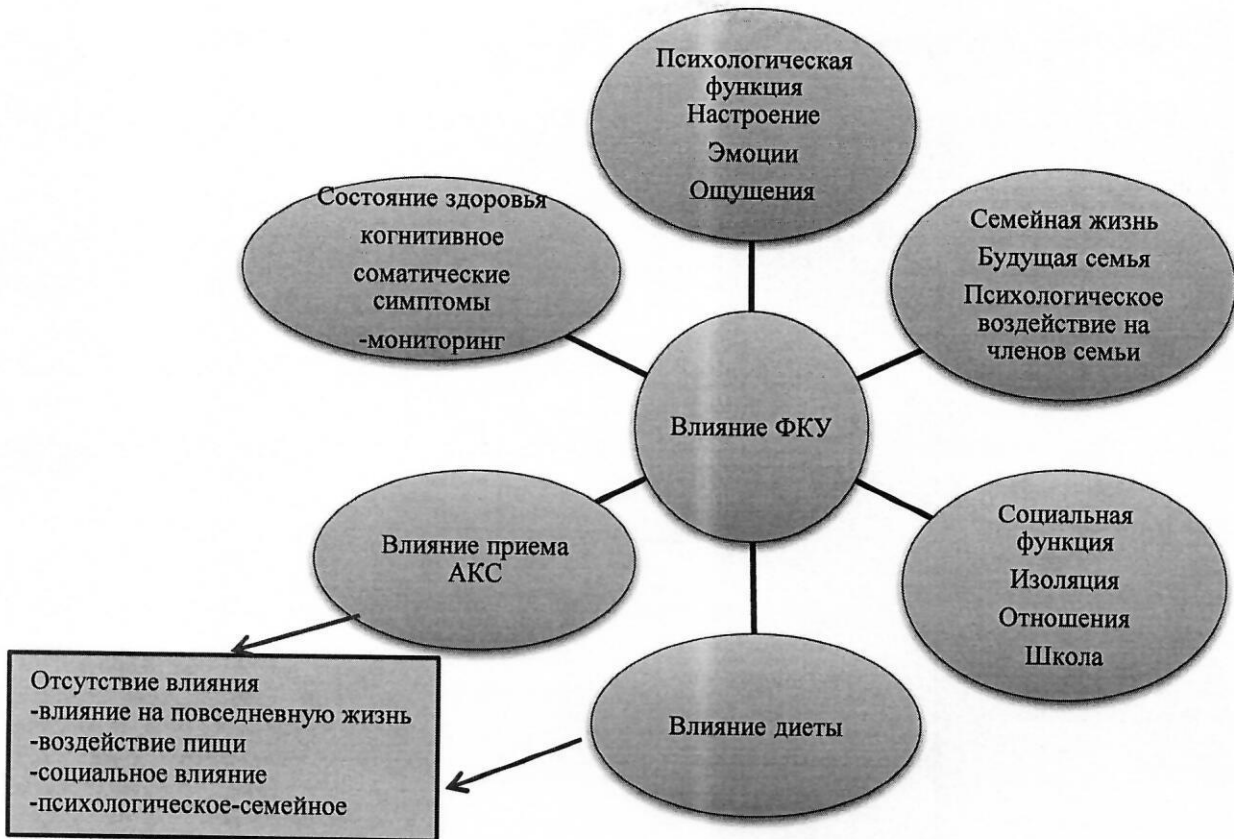


Рис.1: Концептуальная модель влияния ФКУ и ее лечения на пациентов

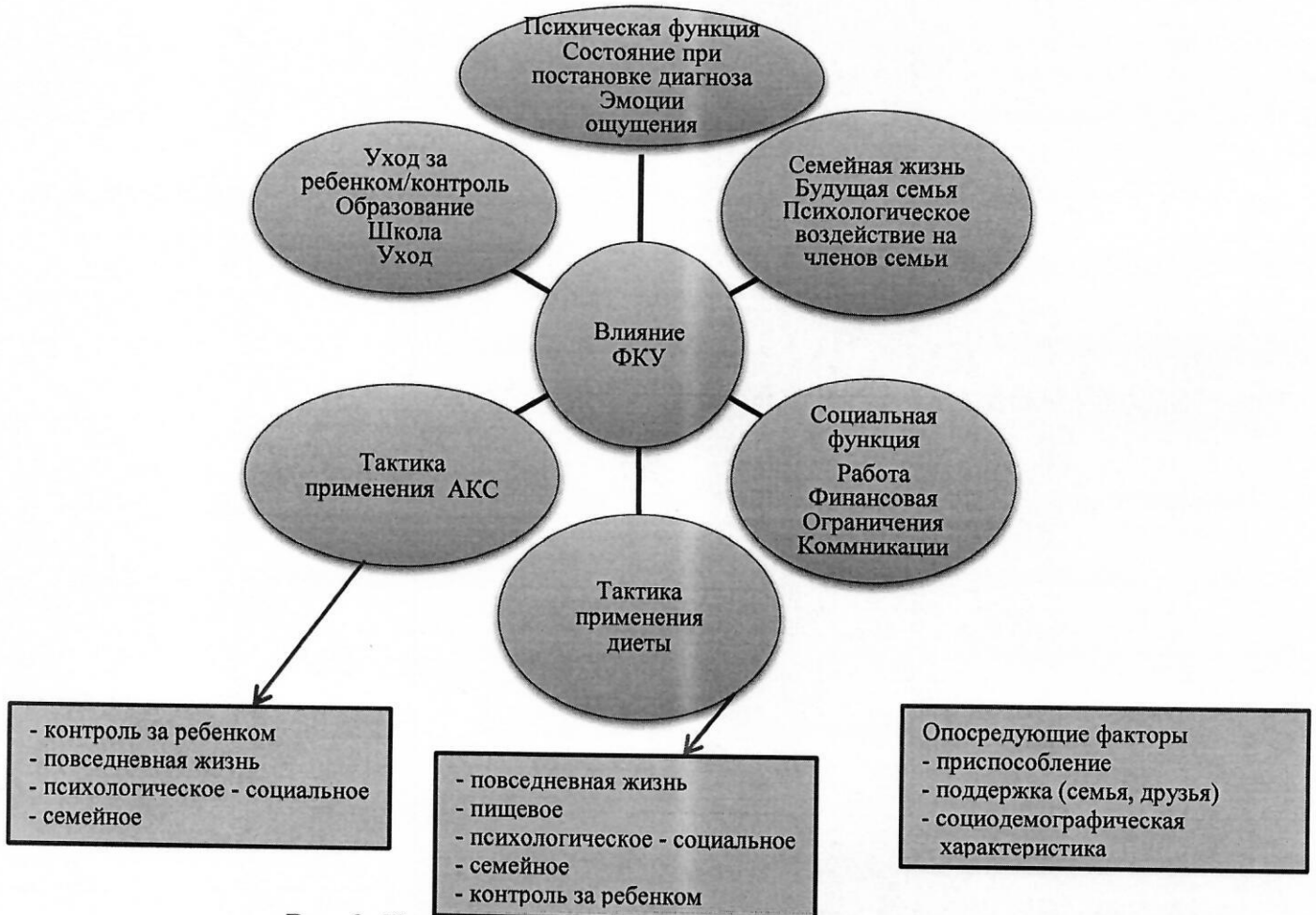


Рис. 2: Концептуальная модель влияния ФКУ и ее лечения на родителей

В предыдущих зарубежных исследованиях оценку качества жизни пациентов с ФКУ проводили с использованием стандартных опросников без учета специфики данного заболевания. Поскольку такие аспекты (домены), как диета, не были включены в эти шкалы, влияние фенилкетонурии должным образом не могло быть отражено в этих исследованиях. Кроме того, в обычных опросниках качества жизни отсутствует специфический инструмент для оценки КЖ родителей пациентов с ФКУ, в то время как нельзя недооценивать состояние родителей, поскольку их благополучие влияет на здоровье и развитие детей с ФКУ.

В России подобные исследования проводились в 2011-2012 гг, при этом использовались стандартные педиатрические опросники для детей и их родителей. Детальный анализ этих данных позволил установить изменения, происходящие в группе больных ФКУ по мере их взросления. Так, у дошкольников отмечены изменения, связанные с физическим и эмоциональным функционированием, в то время как в группе младших школьников и подростков общее снижение КЖ усугублялось ухудшением показателей социального и ролевого функционирования. Указанная динамика была расценена как результат хронического стресса вследствие увеличения умственной, физической и эмоциональной нагрузки. Значимая ($p < 0,050$) разница показателей социального и ролевого функционирования была выявлена у больных ФКУ в зависимости от срока начала лечения: при раннем назначении диетотерапии данные показатели КЖ были выше по сравнению с пациентами, лечение которых стартовало после 3-х месяцев жизни.

В настоящем исследовании были получены данные, указывающие на возрастающее влияние метаболических нарушений при фенилкетонурии на состояние здоровья в целом, самочувствие, психоземotionalную и когнитивную сферы пациентов. Наибольшее значение, как было установлено, у всех пациентов имеют такие показатели состояния общего здоровья, как повышенная утомляемость, снижение внимания и способности к концентрации внимания.

Важно отметить, что у всех пациентов независимо от возраста, и их родителей, приоритетным показателем, влияющим на качество их жизни, является уровень фенилаланина в крови, по поводу чего пациенты испытывают сильное беспокойство. Однако, у взрослых пациентов акцент на уровень фенилаланина в крови ниже по сравнению с детьми и подростками. Очень сильное беспокойство испытывают девушки по поводу повышения уровня фенилаланина в период предстоящей беременности, аналогичные данные были получены на этот вопрос у всех зарубежных респондентов.

В нашем исследовании влияние диеты на эмоциональное состояние не зависело от возраста пациентов, колебания этого показателя были незначительны, что свидетельствует о снижении бремени заболевания, постепенного формировании привычного образа жизни, обусловленного в первую очередь особенностями питания.

Чрезвычайно важный аспект, от которого зависит эффективность лечения и соответственно качество жизни детей, подростков и взрослых с фенилкетонурией – это комплаентность семьи больного ребенка, а в дальнейшем самого пациента.

Комплаентность заключается в четком следовании рекомендациям врача, выполнении всех правил диетотерапии и образа жизни: режима, сбалансированности и состава диеты, приема аминокислотных смесей без фенилаланина и адекватного использования специальных низкобелковых продуктов, периодическая коррекция рациона в соответствии с изменениями массы тела, колебаниями уровня фенилаланина в сыворотке крови, проведение ежегодной диспансеризации и др. Всему этому обучают сначала родителей пациента, формируя определенный образ жизни и питания для пациента с ФКУ, затем родители, начиная с сознательного возраста ребенка, приучают к такому стилю питания своего ребенка, привлекая его к приготовлению низкобелковых блюд, выбору и покупке низкобелковых продуктов и полуфабрикатов в магазине, составлению индивидуального меню на один, три, пять дней, а в дальнейшем и на более длительное время. Такой подход значительно облегчает не только организацию, но главное, постоянное использование адекватной для каждого пациента низкобелковой диеты и прием аминокислотных смесей. В нашем исследовании самооценка пациентов их собственной комплаентности имела среднюю силу влияния на качество жизни.

В представленном исследовании не оценивалось влияние медикаментозной и ферментозамещающей терапии на изменения в питании пациентов с ФКУ и соответственно на изменение качества их жизни. По мере внедрения новых методов терапии в повседневную практику управления фенилкетонурией проведение таких исследований станет необходимым.

Заключение

Широкое распространение неонатального скрининга в Российской Федерации, раннее выявление больных фенилкетонурией и применение адекватного диетического лечения явилось основанием для проведения регулярных исследований по оценке их качества жизни с использованием современных инструментов опроса.

Исследование осуществлялось в рамках некоммерческого социального проекта, реализованного реализуется с использованием гранта Президента Российской Федерации на развитие гражданского общества, предоставленного Фондом президентских грантов (№ 22-2-005764).

В нашем исследовании были использованы валидированные в европейских странах четыре анкеты (детские, подростковые, взрослые и родительские), имеющие аналогичную структуру для облегчения использования и сравнения во всех возрастах.

Выявлено, что диетотерапия незначительно влияет на эмоциональную сферу большинства пациентов. В большей степени сказывается бремя самого заболевания (фенилкетонурии в целом) на состояние здоровья подростков и взрослых пациентов, у которых чаще возникают жалобы на повышенную утомляемость, нарушение когнитивных функций и появление неврологических симптомов.

Самооценка комплаентности пациентов показала, что около половины больных стараются придерживаться строгих диетических предписаний и это вызывает определенную психологическую напряженность, другая часть пациентов, положительно оценивая свою приверженность диете, не высказывает повышенного беспокойства по поводу приема специализированных продуктов и диетического режима.

Важно, что все пациенты и их родители были единодушны во мнении, что в центре внимания должен быть анализ на содержание фенилаланина в сыворотке крови – основной критерий эффективности терапии ФКУ.

Финансовые вопросы обеспечения специализированным питанием не являлись проблемой первоочередной важности, что свидетельствует о достаточно хорошо отлаженной системе в большинстве регионов.

Важно, что подавляющее большинство родителей пациентов и взрослые с ФКУ испытывают «информационный голод» и проявляют большую заинтересованность в отношении знаний о заболевании, прогнозах его течения, перспективах развития и внедрения новых методов лечения.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что в настоящее время вопросы диагностики, лечения и наблюдения пациентов с фенилкетонурией в Российской Федерации решаются в интересах пациентов. В то же время результаты социологического

опроса указывают на необходимость неформального общения пациентов и представителей общественных и профессиональных организаций в целях обмена опытом, повышения информированности пациентов, психологической поддержки.

Для обновления данных о качестве жизни пациентов на фоне внедрения новых методов целесообразно периодически организовывать социологические опросы с использованием анкет, разработанных специально для пациентов с ФКУ, также необходимо проводить объективную оценку врачом и субъективную пациентом выполнения диетических назначений для адекватности соблюдения терапии и поддержания высокого качества жизни детей, подростков и взрослых с фенилкетонурией.

Все эти мероприятия возможны в рамках проведения на регулярной основе тематических пациентских Школ в различных регионах Российской Федерации с привлечением таких специалистов как диетологи, психологи, неврологи, генетики, педиатры и терапевты широкого профиля.

Исполнители:

Главный научный сотрудник
лаборатории питания здорового
и больного ребенка
ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»
Минздрава России, профессор, д.м.н

Боровик Т.Э.

Ведущий научный сотрудник
лаборатории питания здорового
и больного ребенка
ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»
Минздрава России, д.м.н

Бушуева Т.В.

Список литературы

1. Hardelid P, Cortina-Borja M, Munro A, Jones H, Cleary M, Champion MP, et al. The birth prevalence of PKU in populations of European, South Asian and sub-Saharan African ancestry living in South East England. *Ann Hum Genet.* 2008;72(Pt 1):65–71. doi:10.1111/j.1469-1809.2007.00389.x.
2. Blau N, Van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet.* 2010;376(9750):1417–27. doi:10.1016/S0140-6736(10)60961-0.
3. Waisbren SE, Noel K, Fahrback K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab.* 2007;92(1–2):63–70. doi:10.1016/j.ymgme.2007.05.006.
4. Poustie VJ, Rutherford P. Dietary interventions for phenylketonuria. *Cochrane Database Systematic Reviews.* 2000;2, CD001304. doi:10.1002/14651858.CD001304.
5. Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, Burnett JR. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol Rev.* 2007;17(2):91–101. doi:10.1007/s11065-007-9021-2.
6. Brumm VL, Bilder D, Waisbren SE. Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2010;99 Suppl 1:S59–63. doi:10.1016/j.ymgme.2009.10.182.
7. Gentile JK, Ten Hoedt AE, Bosch AM. Psychosocial aspects of PKU: hidden disabilities—a review. *Mol Genet Metab.* 2010;99 Suppl 1:S64–7. doi:10.1016/j.ymgme.2009.10.183.
8. MacDonald A, Gokmen-Ozel H, Van Rijn M, Burgard P. The reality of dietary compliance in the management of phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(6):665–70. doi:10.1007/s10545-010-9073-y.
9. Waisbren SE, Mahon BE, Schnell RR, Levy HL. Predictors of intelligence quotient and intelligence quotient change in persons treated for phenylketonuria early in life. *Pediatrics.* 1987;79(3):351–5.
10. Belanger-Quintana A, Burlina A, Harding CO, Muntau AC. Up to date knowledge on different treatment strategies for phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2011;104(Suppl):S19–25. doi:10.1016/j.ymgme.2011.08.009.
11. Gassio R, Campistol J, Vilaseca MA, Lambruschini N, Cambra FJ, Fuste E. Do adult patients with phenylketonuria improve their quality of life after introduction/resumption of a phenylalanine-restricted diet? *Acta Paediatr.* 2003;92(12):1474–8.
12. Van Spronsen FJ, Belanger-Quintana A. Outcomes of phenylketonuria with relevance to follow-up. *JIMD reports.* 2011;1:49–55. doi:10.1007/8904_2011_16.
13. De Civita M, Regier D, Alamgir AH, Anis AH, Fitzgerald MJ, Marra CA. Evaluating health-related quality-of-life studies in paediatric populations: some conceptual, methodological and developmental considerations and recent applications. *Pharmacoeconomics.* 2005;23(7):659–85.
14. Antoine Regnault¹, Alberto Burlina, Amy Cunningham, Esther Bettiol, Flavie Moreau-Stucker, Khadra Benmedjahed¹ and Annet M Bosch Development and psychometric validation of measures to assess the impact of phenylketonuria and its dietary treatment on patients' and parents' quality of life: the phenylketonuria – quality of life (PKU-QOL) questionnaires. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2015) 10:59 DOI 10.1186/s13023-015-0261-6.
15. Т.В. Бушуева, И.В. Винярская, В.В. Черников, Т.Э. Боровик, Л.М. Кузенкова Оценка качества жизни детей, больных фенилкетонурией *Вестник РАМН.* 2014; 11–12: 39–45.
16. Т.В. Бушуева Автореф дисс. на соискание ученой степени д.м.н. Диетотерапия при наследственной патологии обмена веществ, выявляемой по неонатальному скринингу 14.01.08. – педиатрия 14.01.11. – нервные болезни Москва, 2016, с.44.
17. И.В. Винярская Показатели качества жизни здоровых подростков, проживающих в разных регионах России. *Общественное здоровье и здравоохранение.* 2007; 3: 37–40.