

Диагностика и лечение биоптериндефицитной гиперфенилаланинемии

Е.А. Николаева, М.И. Яблонская, М.Н. Харабадзе, Ю.И. Давыдова, О.Н. Комарова, П.В. Новиков

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Biopterin-deficient hyperphenylalaninemia: Diagnosis and treatment

E.A. Nikolaeva, M.I. Yablonskaya, M.N. Kharabadze, Yu.I. Davydova, O.N. Komarova, P.V. Novikov

Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Термин «фенилкетонурия» объединяет несколько генетически гетерогенных заболеваний из группы наследственных нарушений обмена аминокислот, ключевым биохимическим признаком которых является стойкое повышение уровня фенилаланина в крови — гиперфенилаланинемия. Фенилкетонурия представляет собой наиболее распространенное заболевание из указанной группы, ее частота в РФ 1:7140 новорожденных. К редким причинам гиперфенилаланинемии относятся кофакторные (биоптериндефицитные) формы, связанные с дефектом тетрагидробиоптерина, что ведет к метаболическим блокам на путях превращения фенилаланина в тирозин и синтеза предшественников нейромедиаторов катехоламинового и серотонинового ряда — L-допы и 5-окситриптофана. Отличительной особенностью всех кофакторных форм гиперфенилаланинемии является неэффективность изолированной малобелковой диетотерапии. В комплексе лечения больных используется кофакторная терапия сапроптерином в сочетании с коррекцией нейромедиаторных расстройств. Представлена история болезни ребенка с тяжелой формой биоптериндефицитной гиперфенилаланинемии, обусловленной дефектом гена PTS. Клинический пример иллюстрирует трудности диагностики кофакторной гиперфенилаланинемии и длительного индивидуального подбора доз препаратов для медикаментозного лечения.

Ключевые слова: дети, фенилкетонурия, биоптериндефицитная гиперфенилаланинемия, ген PTS, лечение, сапроптерин, наком.

The term phenylketonuria encompasses some genetically heterogeneous diseases from a group of hereditary amino acid metabolic disorders, the key biochemical sign of which is a steady increase in blood phenylalanine levels — hyperphenylalaninemia. Phenylketonuria is a most common disease of the above group; its rate in the Russian Federation is 1:7140 neonates. The rare causes of hyperphenylalaninemia include the cofactor (biopterin-deficient) forms associated with tetrahydrobiopterin deficiency, leading to the blocked metabolic pathways for converting phenylalanine to tyrosine and for synthesizing catecholamine and serotonin precursors (L-dopa and 5-hydroxytryptophan). The distinguishing feature of all cofactor forms of hyperphenylalaninemia is the inefficiency of an isolated low-protein diet. Cofactor therapy with sapropterin in combination with correction of neuromediator disorders is used in the combination treatment of these patients. The paper presents a case history of a child with severe biopterin-deficient hyperphenylalaninemia resulting from a defect in the PTS gene. The clinical example illustrates difficulties associated with the diagnosis of cofactor hyperphenylalaninemia and with long individual dosage adjustments for medications.

Key words: children, phenylketonuria, biopterindeficient hyperphenylalaninemia, PTS gene, treatment, sapropterin, nacom.

Фенилкетонурия является наиболее распространенным заболеванием из группы наследственных нарушений обмена аминокислот. Частота патологии в Российской Федерации, по данным массового обследования, составляет 1:7140 новорожденных [1]. Термин «фенилкетонурия» объединяет несколько генетически гетерогенных заболеваний,

сходных по основным клиническим и лабораторным признакам. К ним относятся:

— фенилкетонурия, обусловленная дефицитом фенилаланин-4-гидроксилазы (ФАГ-зависимая), осуществляющей превращение фенилаланина в тирозин;

— кофакторные (биоптериндефицитные, или биоптеринзависимые) формы фенилкетонии (гиперфенилаланинемии), связанные с дефектом тетрагидробиоптерина, служащего кофактором ряда ферментов, в том числе фенилаланин-4-гидроксилазы [2, 3].

Как указано в таблице, в основе гетерогенной группы кофакторных форм гиперфенилаланинемии лежат дефекты генов, контролирующих биосинтез (гуанозинтрифосфатциклогидролаза, 6-пирувоилтетрагидробиоптеринсинтаза) и реактивацию (птерин-4α-карбиноламиндегидратаза, дигидроптеридинредуктаза) тетрагидробиоптерина. Дефицит другого фермента, участвующего в синтезе биоптерина, — се-

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 2:66—71

Адрес для корреспонденции: Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., гл.н.с. отделения психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики НИКИ педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Яблонская Мария Игоревна — к.м.н., ст.н.с. того же отделения
Новиков Петр Васильевич — д.м.н., проф., рук. того же отделения
Харабадзе Малвина Нодариевна — к.м.н., зав. отделением психоневрологии и наследственных заболеваний с поражением центральной нервной системы и нарушением психики у детей
Давыдова Юлия Игоревна — врач того же отделения
Комарова Оксана Николаевна — к.м.н., ст.н.с. отделения гастроэнтерологии того же учреждения
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

пиаптеринредуктазы (ген *SPR*) — ведет к развитию ДОПА-зависимой дистонии, которая не сопровождается повышением уровня фенилаланина в крови, поэтому заболевание не входит в группу гиперфенилаланинемий [3, 4–6]. Дефекты гена *GCH1*, контролирующего гуанозинтрифосфатциклогидролазу, ответственны за формирование двух разных клинических фенотипов: помимо биоптериндефицитной гиперфенилаланинемии типа В (см. табл.) может развиваться аутосомно-доминантная ДОПА-зависимая дистония (синдром Сегава), для которой не характерно повышенное содержание фенилаланина в крови.

Тип наследования, распространенность. Кофакторные формы гиперфенилаланинемии наследуются аутосомно-рецессивно. Все указанные заболевания относятся к орфанным болезням, их распространенность не установлена. В популяции Европы эти формы составляют от 1 до 3% всех случаев гиперфенилаланинемии [7–9]. Более высокая частота установлена в Иране и Китае — 6 и 10% соответственно [10, 11]. Так, согласно данным неонатального скрининга, проведенного во Франции, 32 из 1342 случаев выявленной гиперфенилаланинемии у детей были обусловлены дефицитом кофактора, из них только 8 детей были европейцами [8]. Показано, что около 60% кофакторных форм представлены дефектами гена *PTS*, 30–35% — дефектами гена *DHPR* (последние, по-видимому, более распространены в восточных странах и странах Средиземноморья). Дефекты генов *GCH1* и *PCBD* встречаются реже, составляя в сумме не более 8–10% кофакторных форм гиперфенилаланинемии [6, 11].

Патогенез. Первые описания пациентов с кофакторной формой гиперфенилаланинемии принадлежат I. Smith и J. Lloyd (1974 г.) [12], хотя предположения о генетической гетерогенности фенилкетонурии были высказаны ранее. Кофакторные формы имеют сходные клинические проявления, что связано с общими патогенетическими особенностями. Основным звеном патогенеза служит недостаточность тетрагидробиоптерина вследствие нарушения его биосинтеза или восстановления активной формы. Это вещество является кофактором гидроксилаз фенилаланина, тирозина и триптофана и кофактором NO-синтазы. Дефицит кофактора ведет к метаболическим блокам на путях

превращения фенилаланина в тирозин и синтеза предшественников нейромедиаторов катехоламинового и серотонинового ряда — L-допы и 5-окситриптофана. Нейромедиаторные расстройства играют ключевую роль в патогенезе кофакторных форм гиперфенилаланинемии. Недостаточность NO-синтазы, обеспечивающей образование оксида азота путем трансформации аргинина, имеет неблагоприятное значение для функционирования систем организма, в первую очередь нервной и сердечно-сосудистой [13].

Клиническая характеристика. Заболевания характеризуются ранней манифестацией в первые 3 мес жизни, в половине случаев — в неонатальном периоде. Иногда дети рождаются с низкой массой тела. В клинической картине преобладает тяжелая задержка психомоторного развития, тонико-клонические судорожные приступы, повышенная возбудимость, сухожильная гиперрефлексия, мышечная дистония, спастический тетрапарез, а также экстрапирамидные симптомы: хореоформные движения, нарушение походки, расстройства глотания, гиперсаливация [6, 14].

В связи с прогрессирующим течением болезни (несмотря на проводимую диетотерапию), формированием тетрапареза, нарастанием экстрапирамидных расстройств, не наблюдающихся при ФАГ-зависимой фенилкетонурии, кофакторные формы сначала получили наименование «злокачественная» и «атипичная» фенилкетонурия. Сейчас от этих терминов отказались, так как они не отражают суть заболеваний. Более того, в настоящее время предложено при биоптериндефицитной гиперфенилаланинемии выделять тяжелый и легкий клинические варианты [11, 15, 16].

Результаты лабораторных исследований. Уровень фенилаланина в крови у больных повышен и может превышать 1200 мкмоль/л (норма до 120 мкмоль/л), но в случаях наблюдается умеренная гиперфенилаланинемия не выше 600 мкмоль/л. У части пациентов с дефектами гена *GCH1* при рождении содержание фенилаланина в крови может быть нормальным. Обычно отмечается положительная проба Феллинга. В тканях и биологических жидкостях больного определяется резкое снижение содержания конечных метаболитов биогенных аминов — гомованилиновой и 5-оксииндолуксусной кислот [3, 6, 8].

Таблица. Генетически гетерогенные формы фенилкетонурии (гиперфенилаланинемии — ГФА)

Заболевание	№ по OMIM	Фермент	Ген	Локализация гена
Фенилкетонурия	261600	Фенилаланингидроксилаза	<i>PAH</i>	12q23.2
Биоптерин-дефицитная ГФА:				
тип А	261640	6-пирувоилтетрагидробиоптеринсинтаза	<i>PTS</i>	11q23.1
тип В	233910	Гуанозинтрифосфатциклогидролаза 1	<i>GCH1</i>	14q22.2
тип С	261630	Дигидроптеридинредуктаза	<i>DHPR</i>	4p15.32
тип D	264070	Птерин-4-α-карбиноламиндегидратаза	<i>PCBD</i>	10q22.1

Для диагностики кофакторных форм гиперфенилаланинемии проводят пробу с пероральной нагрузкой кофактором (тетрагидробиоптерин, сапроптерин) и анализом динамики уровня фенилаланина в крови, исследуют содержание птеринов в крови или моче, уровень гомованилиновой, 5-оксиндолуксусной кислот и фолатов в цереброспинальной жидкости. Нагрузочная проба, помимо диагностики кофакторной гиперфенилаланинемии, также дает возможность выявлять потенциально чувствительных к введению кофактора пациентов с ФАГ-зависимой фенилкетонурией. При проведении пробы назначают сапроптерин гидрохлорид из расчета 20 мг на 1 кг массы тела *per os* (тест информативен у детей, содержание фенилаланина в крови у которых не менее 450 мкмоль/л). У больных с биоптериндефицитной гиперфенилаланинемией уже через 6–8 ч уровень фенилаланина в крови снижается более чем на 80%, у детей с биоптеринчувствительной ФАГ-зависимой фенилкетонурией через 7 дней терапии уровень снижается не менее чем на 30% [3, 17].

Для дифференцирования генетически гетерогенных форм кофакторной гиперфенилаланинемии исследуют содержание птеринов в крови или моче. При дефиците гуанозинтрифосфатциклогидролазы 1 (ген *GCHI*) определяется снижение содержания всех метаболитов биоптерина, при недостаточности 6-пирувилтетрагидробиоптеринсинтазы (ген *PTS*) наблюдается снижение экскреции биоптерина, накопление неоптерина и увеличение соотношения неоптерин/биоптерин. Для дефицита дигидроптеридинредуктазы (ген *DHPR*) характерна высокая экскреция дигидробиоптерина, биоптерина, низкий уровень фолатов вследствие нарушения метаболизма тетрагидрофолиевой кислоты. Отличительным признаком недостаточности птерин-4 α -карбиноламиндегидратазы (ген *PCBD*) служит наличие в моче 7-биоптерина.

Для окончательного подтверждения диагноза требуется исследование активности ключевых ферментов в фибробластах, лейкоцитах или эритроцитах. В настоящее время с этой целью в основном используется молекулярно-генетическая диагностика с выявлением мутаций соответствующих генов.

Лечение. Отличительной особенностью всех кофакторных форм гиперфенилаланинемии является неэффективность изолированной малобелковой диетотерапии, которая не способна предотвратить прогрессирование клинической симптоматики, несмотря на снижение содержания фенилаланина в крови. В комплексе лечения больных помимо диеты с ограничением фенилаланина используется кофакторная терапия тетрагидробиоптерин или сапроптерин в средней дозе 10–15 мг/кг в сутки. Обязательно осуществляют коррекцию нейромедиаторных расстройств, с этой целью назначают L-допу (10–15 мг/кг в сутки) в сочетании с карби-

допой, 5-окситриптофан (10 мг/кг в сутки). Для лечения детей с дефицитом дигидроптеридинредуктазы дополнительно используют препараты фолиевой кислоты. Установлена зависимость эффективности лечения от тяжести заболевания, сроков начала терапии и адекватности подбора доз препаратов, обеспечивающих коррекцию обмена моноаминовых нейромедиаторов [15, 16].

В последние годы в качестве компонента кофакторной терапии в основном применяют сапроптерин. Указанный препарат также нашел применение как средство дополнительного лечения ФАГ-зависимой фенилкетонурии: назначение сапроптерина существенно повышает толерантность к фенилаланину и снижает его уровень в крови не менее чем у 30–50% больных фенилкетонурией детей, позволяя значительно расширить диетический рацион [18, 19].

В Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии наблюдались 11 пациентов с кофакторной гиперфенилаланинемией. У 7 из них были выявлены мутации гена *PTS*, у одного — *DHPR* (исследования проведены в Центре молекулярной генетики, рук. — проф. А.В. Поляков), у 3 детей дефект гена не установлен. Эти данные подтверждают более частую встречаемость дефекта гена *PTS* в европейской популяции. Анализ выраженности клинических проявлений у наблюдавшихся больных также свидетельствует о существовании тяжелой и легкой форм кофакторной гиперфенилаланинемии. Приводим краткую выписку из истории болезни мальчика с тяжелой формой биоптериндефицитной гиперфенилаланинемии, обусловленной дефектом гена *PTS*. Представленное наблюдение отражает особенности подбора медикаментозного и диетического лечения при данном заболевании.

Клиническое наблюдение. Ребенок Д. поступил в клинику впервые в возрасте 1 год 6 мес в связи с выраженной задержкой психомоторного развития.

Из анамнеза известно, что мальчик от первой беременности, протекавшей на фоне анемии легкой степени. Родился в срок, в легкой асфиксии, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Масса тела при рождении 3100 г, длина 53 см. При обследовании по программе массового скрининга новорожденных была выявлена гиперфенилаланинемия. Уровень фенилаланина в крови составил 9 мг%, или 540 мкмоль/л (норма 1,4–2 мг%). Это дало основание диагностировать фенилкетонурию и назначить диетическое лечение с ограничением потребления белка, которое мальчик начал получать с возраста 1 мес. До 2-месячного возраста уровень фенилаланина в крови оставался повышенным до 20 мг% (1200 мкмоль/л). С 2 мес жизни концентрация фенилаланина в крови снизилась до 240 мкмоль/л и в дальнейшем держалась в пределах 60 мкмоль/л на фоне строгого соблюдения низкобелковой диеты. Однако, несмотря

на рано начатое лечение и нормальное содержание фенилаланина в крови, мальчик с раннего возраста отставал в психомоторном развитии, плохо держал голову, не переворачивался, с 2 мес жизни появились вздрагивания и тонические судорожные приступы. Эпилептологом была назначена терапия депакином. Проведенное молекулярно-генетическое исследование не выявило частых мутаций (*R408W*, *IVS12+1G>A*, *IVS10-11G>A*, *P281L*, *R261Q*, *R25W*, *IVS4+5G->T*, *R158Q*) в гене *PAH*, кодирующем фермент фенилаланингидроксилазу.

Для уточнения диагноза мальчик поступил в отделение наследственных и врожденных заболеваний в возрасте 1 года 6 мес. Общее состояние ребенка по совокупности симптомов расценивалось как среднетяжелое. Физическое развитие было выше среднего, с дефицитом массы тела по отношению к росту: показатель роста соответствовал 97-му перцентилю, массы 10—25-му перцентилю. Отмечалась микрокrania — окружность головы соответствовала 3-му перцентилю. Кожные покровы бледно-розовые, чистые, подкожный жировой слой развит недостаточно, имелась вальгусная установка голеней. В легких выслушивалось везикулярное дыхание; сердечные тоны были отчетливыми, ритмичными, частота сердечных сокращений соответствовала возрасту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены, стул нормальный, дизурических явлений, отеков не отмечалось. Обращала на себя внимание выраженная задержка психомоторного развития.

Неврологический статус. Со стороны черепной иннервации патологии не выявлено. В состоянии покоя определялась умеренная гипотония мышц туловища и конечностей, больше выраженная в осевой мускулатуре. При эмоциональном напряжении, изменении положения тела и при попытках активных движений у ребенка отмечалось повышение мышечного тонуса преимущественно в разгибателях конечностей по типу экстрапирамидной ригидности. Сухожильные рефлексы обычные, симметричные. Мальчик не удерживал голову, не поворачивался на живот и на бок, опора на ноги была ослабленной, не группировался при тракции за руки. Изредка захватывал протянутую игрушку, кратковременно ее удерживал, не манипулировал с предметами. Отличал родителей от посторонних, в эмоциональный контакт почти не вступал, был капризным, негативным. Периодически несколько раз в день наблюдалось заведение глазных яблок вверх в течение около 20—30 с, без утраты сознания; такие приступы заведения глаз иногда можно было купировать изменением положения головы ребенка; они были расценены как окулогирные кризы.

Результаты лабораторного исследования. В клинических анализах крови и мочи патологических изменений не выявлено. В биохимическом анализе крови

общий белок и белковые фракции, глюкоза, показатели минерального и липидного обмена, сывороточного железа, электролитов, креатинина, мочевины, билирубина были в пределах нормальных значений; отмечалось незначительное повышение активности аспартат-аминотрансферазы до 43 Е/л (норма до 40 Е/л) и умеренное повышение активности лактатдегидрогеназы до 764 Е/л (норма 225—450 Е/л). Содержание тиреоидных гормонов в плазме крови было в пределах нормы.

При исследовании концентрации аминокислот в крови методом tandemной масс-спектрометрии уровень фенилаланина был в пределах нормальных значений — 51,15 мкмоль/л, отмечалось повышение содержания глицина до 442,576 мкмоль/л (норма 103—385 мкмоль/л).

Электрокардиографическое и эхокардиографическое исследования не выявили отклонений от нормы. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и почек определялось незначительное увеличение размеров селезенки.

Электроэнцефалограмма выявила дезорганизованность корковой ритмики с частотной характеристикой, соответствовавшей возрасту; очаговых изменений, эпилептиформной активности не зарегистрировано.

На основании совокупности данных: отсутствие положительной динамики в психомоторном развитии у ребенка с гиперфенилаланинемией при рождении на фоне соблюдения низкобелковой диеты, обеспечившей нормальный уровень фенилаланина в крови; выраженная задержка психомоторного развития; особенности неврологического статуса — была заподозрена кофакторная форма гиперфенилаланинемии. ДНК-исследование, проведенное в Центре молекулярной генетики, выявило мутацию Thr106Met/N в гене *PTS* в гетерозиготном состоянии. Вторая мутация не была идентифицирована.

Таким образом, мальчику был установлен клинический диагноз: кофакторная (биоптериндефицитная) гиперфенилаланинемия (дефект гена *PTS*), смешанный тетрапарез, синдром мышечной дистонии, выраженная задержка психомоторного развития, симптоматическая эпилепсия.

Лечение. Ребенку было назначено комплексное лечение. Рекомендовано продолжить диетотерапию с ограничением фенилаланина и коррекцией белкового рациона специальным лечебным продуктом, лишенным фенилаланина: натуральный белок из расчета 7 г в сутки, специальный продукт ФКУ из расчета 1—87 г в сутки.

С целью коррекции нарушения обмена нейромедиаторов был назначен препарат наком, содержащий в 1 таблетке 250 мг леводопы и 25 мг карбидопы. Расчет количества препарата осуществляют, исходя из дозы леводопы, начальная рекомендуемая дозировка кото-

рой для ребенка раннего возраста с кофакторной гиперфенилаланинемией должна быть 4–7 мг/кг в сутки; при этом дозировка карбидопы составляет не более 10–20% от дозы леводопы. Мальчику была назначена леводопа (наком) 4 мг/кг в сутки, суточная начальная доза 40 мг. Однако в первые дни приема препарата у ребенка наблюдалось резкое возбуждение, сменившееся длительным сном (ребенок в течение 3 сут был вялым и сонливым). Наком был временно отменен. Через 5 дней терапия была назначена вновь, в меньшей дозировке – 10 мг/сут (1 мг/кг в сутки), переносимость которой была удовлетворительной. Помимо этого, мальчик продолжал получать терапию депакином по поводу симптоматической эпилепсии. Выписан с рекомендациями постепенного (на 5 мг/сут 1 раз в месяц) повышения дозировки накома до 20 мг/сут. Но, со слов матери, при попытке повысить дозу у мальчика наблюдалось возбуждение, отказ от еды, нарушенный ночной сон; и на протяжении последующих 6 мес ребенок получал наком по 10 мг/сут.

При повторном обследовании в отделении через 6 мес была отмечена некоторая положительная динамика в развитии, хотя по-прежнему наблюдалась мышечная гипотония, дистонические и негрубо выраженные хореоформные гиперкинезы. Терапия была усилена назначением сапроптерина 90 мг/сут, или 9 мг/кг (решением консилиума обосновано назначение препарата, незарегистрированного в тот период в РФ) и 5-гидрокситриптофана 50 мг/сут (5 мг/кг), доза накома повышена до 13 мг/сут. Однако в связи с расторможенностью временно доза сапроптерина была снижена до 50 мг/сут.

При приеме 5-гидрокситриптофана отмечено появление жидкого стула, доза была уменьшена в 2 раза, но впоследствии препарат пришлось отменить, так как продолжались эпизоды ухудшения стула.

Таким образом, на протяжении последующих 3 лет ребенок продолжал получать диетотерапию и медикаментозное лечение препаратами сапроптерина и наком. Дозировки препаратов постепенно, очень медленно удалось довести до 100 и 20 мг/сут соответственно. Уровень фенилаланина в крови колебался от 30 до 35 мкмоль/л. В настоящее время мальчику 5,5 лет. Физическое развитие ниже среднего, имеется дефицит массы тела по отношению к росту. Сохраняется выраженная задержка

психомоторного развития: садится при небольшой помощи, но самостоятельно не сидит и не ходит. Пытается ползать. Мышечный тонус снижен преимущественно в осевой мускулатуре, отмечается мышечная дистония в руках, редкие негрубо выраженные хореоформные гиперкинезы. Хорошо берет в руки предметы, активно ими манипулирует. Понимает обращенную речь на бытовом уровне, собственная речь представлена слогами и отдельными простыми словами. Эпилептических приступов не наблюдалось в течение последних 3 лет, рассматривается вопрос о постепенной отмене депакина. Назначение пациенту препарата сапроптерин, который в настоящее время зарегистрирован в РФ, позволило расширить рацион питания постепенным введением продуктов животного происхождения, являющихся источником полноценного белка: молочные продукты (творог, йогурт, молоко), мясо, рыба, яйцо. Рацион питания разнообразили источники растительного белка – крупы, хлеб и хлебобулочные изделия. Содержание натурального белка в рационе достигло 1,6 г/кг в сутки.

Заключение

Биоптериндефицитные формы гиперфенилаланиемии относятся к орфанным болезням. В популяции Европы эта группа наследственных заболеваний составляет до 3% всех случаев гиперфенилаланиемии. Ведущими клиническими проявлениями, помимо нарушения нервно-психического развития, служат нейромедиаторные расстройства, определяющие тяжесть болезни.

Принципы лечения биоптериндефицитных форм гиперфенилаланиемии отличаются от таковых при ФАГ-зависимой фенилкетонурии. Дети нуждаются в комплексном лечении с назначением кофакторной и промедиаторной терапии. Эффективность лечения не вызывает сомнения, что особенно подчеркивает важность раннего выделения этих форм гиперфенилаланиемии у детей с повышенным уровнем фенилаланина в крови при рождении. Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует трудности диагностики биоптериндефицитной гиперфенилаланиемии и необходимость длительного индивидуального подбора доз препаратов для медикаментозного лечения в зависимости от переносимости терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков П.В., Ходунова А.А. Первые итоги расширенного неонатального скрининга на наследственные болезни обмена веществ в Российской Федерации. Рос вестн перинатол и педиат 2012; 57: 5: 5–12 (Novikov P.V., Hodonova A.A. The first results of extended neonatal screening for hereditary metabolic diseases in the Russian Federation. Ros Vestn Perinatol i Pediat 2012; 57: 5: 5–12.)
2. Longo N. Disorders of bipterin metabolism. J Inherit Metab Dis 2009; 32: 3: 333–342. doi: 10.1007/s10545-009-1067-2.
3. Blau N., Hennermann J.B., Langenbeck U., Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. Mol Genet Metab 2011; 104: Suppl: 2–9. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.08.017.
4. Thöny B., Auerbach G., Blau N. Tetrahydrobiopterin biosynthesis, regeneration and functions. Biochem J 2000; 347: 1–16. doi: 10.1042/0264-6021:3470001.

5. Werner E.R., Blau N., Thony B. Tetrahydrobiopterin: biochemistry and pathophysiology. *Biochem J* 2011; 438: 397—414.
6. Opladen T., Hoffmann G.F., Blau N. An international survey of patients with tetrahydrobiopterin deficiencies presenting with hyperphenylalaninaemia. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 6: 963—973. doi: 10.1007/s10545-012-9506-x.
7. Coskun T., Ozalp I., Tokatli A. et al. Hyperphenylalaninaemia due to tetrahydrobiopterin deficiency: a report of 16 cases. *J Inherit Metab Dis* 1993; 16: 3: 605—607.
8. Dhondt J.L. Lessons from 30 years of selective screening for tetrahydrobiopterin deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33: Suppl 2: 219-223. doi: 10.1007/s10545-010-9091-9.
9. Lindner M., Gramer G., Haegi G. et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases—report of 10 years from South-West Germany. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 44. doi: 10.1186/1750—1172—6-44.
10. Ye J., Liu X., Ma X. et al. Screening for tetrahydrobiopterin deficiency among hyperphenylalaninemia patients in Southern China. *Chin Med J* 2002; 115: 2: 217—221.
11. Moradi K., Alibakhshi R., Khatami S. The proportion of tetrahydrobiopterin deficiency and PAH gene deficiency variants among cases with hyperphenylalaninemia in Western Iran. *Indian J Hum Genet* 2013; 19: 4: 454—458. doi: 10.4103/0971-6866.124375
12. Smith I., Lloyd J. Atypical phenylketonuria accompanied by a severe progressive neurological illness unresponsive to dietary treatment. *Arch Dis Child* 1974; 49: 3: 245.
13. Львова О.А., Орлова А.Е., Гусев В.В. и др. К вопросу о роли оксида азота в норме и при патологии нервной системы. Электронный научный журнал «Системная интеграция в здравоохранении» 2010; 4: 10: www.sys-int.ru/sites/default/files/sys_int_85_4_10_2010_0.pdf. (Л'вова О.А., Орлова А.Е., Гусев В.В. et al. The role of nitric oxide in health and disease of the nervous system. Electronic scientific journal «System Integration in Health Care» 2010; 4: 10: www.sys-int.ru/sites/default/files/sys_int_85_4_10_2010_0.pdf)
14. Roze E., Vidailhet M., Blau N. et al. Long-term follow-up and adult outcome of 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency. *Mov Disord* 2006; 21: 2: 263—266.
15. Lee N.C., Cheng L.Y., Liu T.T. et al. Long-term follow-up of Chinese patients who received delayed treatment for 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency. *Mol Genet Metab* 2006; 87: 2: 128—134.
16. Leuzzi V., Carducci C.A., Carducci C.L. et al. Phenotypic variability, neurological outcome and genetics background of 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency. *Clin Genet* 2010; 77: 3: 249—257. doi: 10.1111/j.1399—0004.2009.01306.x.
17. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению фенилкетонурии. М 2013; 12. <http://www.med-gen.ru/docs/phenylketonuria.pdf>. (Federal guidelines for the diagnosis and treatment of phenylketonuria. М 2013; 12. <http://www.med-gen.ru/docs/phenylketonuria.pdf>)
18. Mitchell J.J., Wilcken B., Alexander I. et al. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylketonuria: the New South Wales experience. *Mol Genet Metab* 2005; 86: Suppl 1: S81—85.
19. Lindegren M.L., Krishnaswami S., Reimschisel T. et al. A Systematic Review of BH4 (Sapropterin) for the Adjuvant Treatment of Phenylketonuria. *JIMD Rep* 2013; 8: 109—119. doi: 10.1007/8904_2012_168.

Поступила 28.01.15