Диагностика мягких форм фенилкетонурии в популяции Свердловской области

Дерябина С.С.^{1,2}, Лагутина О.В.¹, Беляева Т.И.¹, Никитина Н.В.¹, Подолина В.К.¹, Николаева Е.Н.¹

1 — ГБУЗ Свердловской области «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка»
620067 г. Екатеринбург, ул. Флотская, 52

2 — ФГАУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»
620002 г. Екатеринбург, ул. Мира, 19

В работе представлены результаты расширенного генетического исследования 39 детей, наблюдавшихся в КДЦ «Охрана здоровья матери и ребенка» (г. Екатеринбург) с диагнозом «гиперфенилаланинемия». Анализ результатов обследования детей (у 13-ти пробандов наличие варианта R408W в гетерозиготном состоянии) показал, что поиск рекуррентных вариантов гена с использованием панели для ДНК-диагностики не дает ожидаемой верификации диагноза и требует дополнительного тестирования. Прямое секвенирование гена *PAH* позволило подтвердить диагноз «фенилкетонурия» (ФКУ) у 35 пробандов (89,8%) – у них обнаружено по 2 измененных аллеля. Еще у 4-х пациентов обнаружен только один патогенный вариант. Исследование ДНК родителей и сибсов указало на семейный вариант наследования всех выявленных мутаций. В результате проведенного исследования спектр патологии гена *PAH*, характерный для популяции Свердловской области, претерпел существенные изменения, что требует нового подхода к генодиагностике данной наследственной патологии в регионе.

Ключевые слова: фенилкетонурия, гиперфенилаланинемия, генетическая диагностика, *PAH*

Для цитирования: Дерябина С.С., Лагутина О.В., Беляева Т.И., Никитина Н.В., Подолина В.К., Николаева Е.Н. Диагностика мягких форм фенилкетонурии в популяции Свердловской области. Медицинская генетика 2020; 19(7): 69-70.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.07.69-70

Автор для корреспонденции: Дерябина Светлана Степановна; **e-mail:** ssderyabina@gmail.com

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Diagnosis of milder forms of phenylketonuria in the population of the Sverdlovsk region

Deryabina S.S.^{1,2}, Lagutina O.V.¹, Belyaeva T.I.¹, Nikitina N.V.¹, Podolina V.K.¹, Nikolaeva E.N.¹

1 — Medical Center «Health Care of Mother and Child»
52 Flotskaya str., Ekaterinburg, 620067, Russia

2 — Ural Federal University
19 Mira str., Ekaterinburg, 620002, Russia

The paper presents the results of an extended genetic study of 39 children observed in the MC "Health Care of Mother and Child" (Ekaterinburg) with a «hyperphenylalaninemia». An analysis of the previously known results of the study in these patients (the p. R408W variant in the heterozygous in 13 probands) showed that the search for recurrent gene variants using the panel does not give the expected proving of the diagnosis and requires additional testing. Applying the «gold standard» of diagnosis – direct sequencing of the *PAH* gene, the diagnosis of phenylketonuria (PKU) was confirmed in 35 probands (89.8%) – 2 altered alleles were found in them, one pathogenic variant was found in 4 others. A study of the DNA of parents and siblings indicated a families' variants of inheritance for all identified mutations. As a result of the study, the pathology spectrum of the *PAH* gene, currently in use for the population of the Sverdlovsk region, has undergone significant changes, which require a new approach to the genetic diagnosis of this hereditary pathology in the region.

Keywords: phenylketonuria, hiperphenylalaninemia, genetic diagnostics, *PAH*

For citation: Deryabina S.S., Lagutina O.V., Belyaeva T.I., Nikitina N.V., Podolina V.K., Nikolaeva E.N. Diagnosis of milder forms of phenylketonuria in the population of the Sverdlovsk region. *Medical genetics*. 2020; 19(7): 69-70. (In Rus).

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.07.69-70

Corresponding author: Deryabina Svetlana; **e-mail:** ssderyabina@gmail.com

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020

Неонатальный скрининг на фенилкетонурию (ФКУ) — одно из самых серьезных наследственных заболеваний, рекомендованных ВОЗ для ранней диагностики, имеет более чем полувековую

историю [1]. Современные технологии скрининга позволяют детектировать не только частые мутации, характерные для классической ФКУ, но и редкие генетические варианты, скрывающиеся под маской диа-

гнозов «гиперфенилаланинемия» или «атипичная ФКУ». Проведение расширенной ДНК-диагностики у таких пациентов в большинстве случаев приводит к изменению диагноза с неопределенного «гиперфенилаланинемия» на «ФКУ, мягкая форма», что влечет за собой коррекцию проводимой терапии и изменение статуса больного ребенка и его семьи.

Целью настоящей работы был поиск мутаций в гене *PAH* у 39 детей разного возраста из Свердловской области, наблюдавшихся в КДЦ «Охрана здоровья матери и ребенка» (г. Екатеринбург) с диагнозом «гиперфенилаланинемия».

Пациенты и методы

В исследовании участвовали 39 семей, молекулярно-генетическое тестирование проведено 39 пробандам, 16 сибсам и 64 родителям. Диагноз «гиперфенилаланинемия» был установлен по результатам неонатального скрининга, клинических наблюдений и данных биохимических анализов крови. Возраст пациентов составил от одного месяца до 19 лет, в этническом отношении более 90% были русскими, около 10% являлись представителями национальностей Средней Азии. У 30% пробандов ранее было выявлено по одной патогенной мутации (в большинстве случаев — мажорная p.R408W), остальные не имели результатов генетического тестирования. Всем пациентам была проведена прямая ДНК-диагностика гена *PAH* методом секвенирования по Сэнгеру, родителям и сибсам выполнена подтверждающая диагностика обнаруженных семейных вариантов.

Результаты

Заменяв традиционный метод поиска только частых мутаций проведением генетического тестирования последовательности гена *PAH*, у 35 пациентов (89,8 % случаев) выявили 2 патогенные мутации, у 4 (10,2 %) пациентов — 1 мутацию. По итогам исследования выборки из 39 уральских семей определена линейка 23-х генетических вариантов, характерных для популяции Свердловской области. Мутации p.R408W, p.A403V, p.R413P зарегистрированы с наибольшими частотами (41,0%, 9,0% и 5,1% соответственно), при этом частота встречаемости наиболее распространенной в РФ мутации p.R408W близка к среднему значению по регионам России [2,3], однако варианты p.A403V и p.R413P отмечены с такой частотой впервые. Сравнительно частыми вариантами, кроме указанных, были p.R252W, p.V230I, p.I306V, p.R297C (частота каждого из них составила 3,8%). Чуть менее распространены оказались варианты p.L48S, p.A300S, IVS4+5G>T — с индивидуальными частотами встречаемости 2,6%. Мутации p.R261Q и p.P281L, входящие в список наиболее распространенных на терри-

тории России [3, 4] в Свердловской области занимают чуть более 1,0%. Такую же частоту (1,2%) имеют оставшиеся 11 вариантов измененной последовательности ДНК (F55Lfs*6, IVS2+5G>C, IVS7+1G>A, IVS12+1, p.S350Y, p.L444F, p.V245A, p.R241C, p.L348V, p.R68G).

В результате исследования выборки неродственных больных с гиперфенилаланинемией из Свердловской области выявлено широкое разнообразие вариантов генотипов по гену *PAH*. Применение метода таргетного секвенирования всей последовательности гена *PAH* позволило обнаружить ряд не описанных ранее для региона мутаций различного функционального типа, при этом частоты большинства из них (кроме мажорной p. R408W) отличаются от общероссийских данных, что, несомненно требует более детального изучения и научного анализа.

Литература

1. Sahai I., Marsden D. Newborn screening // Crit Rev Clin Lab Sci. 2009. 46 (2). P. 55–82.
2. Волгина С.Я., Яфарова С.Ш., Клетенкова Г.Р. Фенилкетонурия у детей: современные аспекты патогенеза, клинических проявлений, лечения. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62(5): 111–118. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–5–111–118.
3. Гундорова П., Кузнецова И.А., Куцев С.И., Голихина Т.А., Аксянова Х.Ф., Ненасшева С.А., Круглова О.В., Никитина Н.В., Курилова В.И., Алферова И.П., Буянова Г.В., Поляков А.В. Результаты программы генотипирования больных фенилкетонурией и гиперфенилаланинемией. Медицинская генетика. 2018;17(12):14–24. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2018.12.14-24>.
4. Никифорова А.И., Абрамов Д.Д., Кадочникова В.В., Зобкова Г.Ю., Огурцова К.А., Брюханова Н.О., Шестопалова Е.А., Кочеткова Т.О., Шубина Е.С., Донников А.Е., Трофимов Д.Ю. Определение частоты встречаемости мутаций в гене *PAH* с применением комбинации технологий ПЦР «в реальном времени» и высокопроизводительного секвенирования у больных фенилкетонурией Московского региона. Вестник РГМУ. 2017; 4: 42–49.

References

1. Sahai I., Marsden D. Newborn screening // Crit Rev Clin Lab Sci. 2009. 46 (2). P. 55–82.
2. Volgina S., Yafarova S., Kletenkova G. Sovremennye aspekty patogeneza, klinicheskikh proyavlenij, lechenia. [Phenylketonuria in children: modern aspects of pathogenesis, clinical manifestations, treatment]. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian messenger of perinatology and pediatric] 2017; 62(5): 111–118. (In Russ.)
3. Gundorova P., Kuznetsova I.A., Kutsev S.I., Golihina T.A., Aksyanova H.F., Nenasheva S.A., Kruglova O.V., Nikitina N.V., Kurilova V.I., Alferova I.P., Buyanova G.V., Polyakov A.V. Resultaty programmy genotipirovaniya bol'nyh fenilketonuriej i giperfenilalaninemiej. [Results of genotyping program of PKU and HPA patients]. *Meditsinskaya genetika*. [Medical genetics]. 2018;17(12):14–24. (In Russ.)
4. Nikiforova A., Abramov D., Kadochnikova V., Zobkova G., Ogurtsova K., Bruhanova N., Shestopalova E., Kochetkova T., Shubina E., Donnikov A., Trofimov D. Opredelenie chastoty vstrechaemosti mutatsij v gene pah s primeneniem kombinatsii tehnologii pcr-v-realnom-vremeni i vysokoproduktivnogo sekvenirovaniya u bol'nyh fenilketonuriej moskovskogo regiona. [Determining the frequency of *PAH* mutations in Moscow region residents with phenylketonuria using a combination of real-time PCR and next-generation sequencing]. *Vestnik RGMU* [Messenger RGMU]. 2017; 4: 42–49. (In Russ.)