

Первые результаты скрининга новорожденных на фенилкетонурию в рамках расширенного неонатального скрининга в Краснодарском крае

Голихина Т.А., Матулевич С.А., Игнатенко В.Б., Псеуш С.Ю.

ГБУЗ Научно-исследовательский институт-Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В.Очаповского
Министерства здравоохранения Краснодарского края
350086, г. Краснодар, ул.1 Мая, д. 167

Введение. С 01.01.2023 в РФ проводится расширенный неонатальный скрининг (РНС), для которого забор крови у новорожденных проводится в первые 24–48 часов жизни. Для диагностики фенилкетонурии (ФКУ) вместо ранее используемого флуориметрического метода стали применять метод тандемной масс-спектрометрии (ТМС).

Цель. Оценить результаты обследования новорожденных на ФКУ в связи с более ранним забором крови и другим методом определения фенилаланина (ФА).

Методы. Проведен анализ результатов обследования на ФКУ детей, родившихся в Краснодарском крае с 1.01.2023 по 31.07.2024 гг. Забор капиллярной крови проводился в первые 24-48 часов жизни у доношенных новорожденных и на 7 сутки у недоношенных детей. Определяли концентрацию ФА, тирозина (Тир) в крови и соотношение ФА/Тир методом ТМС на аппарате QSight 225MD Screening System (Финляндия) с использованием наборов NeoBase 2.

Результаты. За указанный период в крае родилось 81383 ребенка, в рамках РНС обследовано 81193 (99,8%). Выявлено 32 ребенка с гиперфенилаланинемией (ГФА) и 3 гетерозиготных носителя патогенных вариантов в гене *PAH*, частота ГФА составила 1:2537, что в 2,9 раза больше частоты ФКУ, определенной ранее по данным неонатального скрининга (НС). Определены пороговой уровень ФА 20-97 мкМ/л и соотношения ФА/Тир 0-2,2. Из 32 детей с ГФА у 13 диагностирована классическая ФКУ, у 19 – легкая ГФА. При обследовании в родильных домах уровень ФА крови у выявленных больных колебался от 96 до 602 мкМ/л, соотношение ФА/Тир – от 0,9 до 14,0. По результатам молекулярно-генетического исследования выявлено 2 детей (6,3%) с 2 легкими мутациями в гене *PAH*, 16 (50%) – с 1 легкой и 1 тяжелой мутациями, 7 (21,9%) – с двумя тяжелыми мутациями, 7 (21,9%) – с 1 или 2 мутациями неопределенной тяжести.

Выводы. Обследование новорожденных на ФКУ в рамках РНС позволяет своевременно выявлять детей не только с классической ФКУ, но и с легкими формами ГФА. Изменение сроков обследования новорожденных требует внимательного изучения пороговых уровней ФА и соотношения ФА/Тир для предотвращения пропуска детей с ГФА.

Ключевые слова: фенилкетонурия, ФКУ, неонатальный скрининг.

Для цитирования: Голихина Т.А., Матулевич С.А., Игнатенко В.Б., Псеуш С.Ю. Первые результаты скрининга новорожденных на фенилкетонурию в рамках расширенного неонатального скрининга в Краснодарском крае. *Медицинская генетика* 2024; 23(11): 55-62.

Автор для корреспонденции: Голихина Татьяна Александровна; e-mail: tgolihina@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 19.11.2024

First results of the newborn screening for phenylketonuria as a part of an expanded neonatal screening in the Krasnodar region

Golikhina T.A., Matulevich S.A., Ignatenko V.B., Pseush S.Yu.

Scientific Research Institute-Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 of the Ministry of Health of the Krasnodar Region
167, 1 Maya st., Krasnodar, 350086, Russian Federation

Introduction. Since 01/01/2023, expanded neonatal screening (ENS) has been carried out in the Russian Federation, where blood is collected from newborns in the first 24-48 hours of life; to diagnose phenylketonuria, instead of the previously used fluorimetric method, the tandem mass spectrometry (TMS) method has been used.

Purpose. To evaluate the results of screening newborns for PKU in relation to earlier blood sampling and a different method of determining blood phenylalanine (Phe).

Methods. An analysis of the results of examinations for PKU of children born in the Krasnodar region from 1 January 2023 to 31 July 2024 was carried out. Capillary blood sampling was carried out in the first 24-48 hours of life in full-term newborns and on the 7th day in premature infants. The concentration of Phe, tyrosine (Tyr) in the blood and the Phe/Tyr ratio were determined by TMS on a QSight 225MD Screening System (Finland) using NeoBase 2 kits.

Results. During this period, 81,383 children were born in the region, 81,193 (99.8%) were examined within the framework of the ENS. 32 children with hyperphenylalaninemia (HPA) and 3 heterozygous carriers of pathogenic variants in the *PAH* gene were identified,

the frequency of the disease was 1:2537, which is 2.9 times higher than the frequency of PKU previously determined according to neonatal screening (NS). The threshold level of Phe was determined to be 20-97 $\mu\text{M/l}$, the Phe/Tyr ratio was 0-2.2. Of the 32 children with hyperphenylalaninemia (HPA), 13 were diagnosed with classic PKU, and 19 were diagnosed with mild HPA. During examination in maternity hospitals, the blood Phe level in identified patients ranged from 96 to 602 $\mu\text{M/l}$, the Phe/Tyr ratio – from 0.9 to 14.0. According to the results of the molecular genetic study, 2 children (6.3%) were identified with 2 mild mutations in the *PAH* gene, 16 (50%) with 1 mild and 1 severe mutation, 7 (21.9%) with two severe mutations, 7 (21.9%) – with 1 or 2 mutations of uncertain severity.

Conclusions. Examination of newborns for PKU as part of the ENS allows for the timely identification of children not only with classic PKU, but also with mild forms of HPA. Changing the timing of newborn screening during ENS requires careful consideration of threshold levels of Phe and the Phe/Tyr ratio to prevent missing children with HPA.

Keywords: phenylketonuria, PKU, neonatal screening.

For citation: Golikhina T.A., Matulevich S.A., Ignatenko V.B., Pseush S.Yu. First results of the newborn screening for phenylketonuria as a part of an expanded neonatal screening in the Krasnodar region. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2024; 23(11): 55-62. (In Russian)

Corresponding author: Tatyana A. Golikhina; **e-mail:** tgolikhina@mail.ru

Funding. The work was carried out without sponsorship.

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

Accepted: 19.11.2024

Введение

Гиперфенилаланинемия (ГФА) – группа аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленных нарушением обмена незаменимой аминокислоты фенилаланина (ФА), поступающей в организм человека с белковой пищей. Наследственные ГФА объединяют несколько генетически гетерогенных форм нарушений обмена ФА, сходных по клиническим признакам: классическую фенилкетонурию (ФКУ), обусловленную дефицитом фермента фенилаланингидроксилазы (ФАГ), – ФАГ-дефицитную ГФА и другие виды ГФА, представленные различными формами нарушения обмена тетрагидриобиптерина (ВН4-дефицитные ГФА) [1]. Клинические проявления заболевания зависят от сроков начала терапии, тяжести повреждения фермента. Без эффективной терапии у большинства пациентов развивается тяжелое поражение нервной системы, при своевременном начале терапии (до 3-х недель жизни) есть возможность избежать выраженных клинических проявлений болезни [2,3].

Главным критерием диагностики ГФА является повышенное содержание ФА в крови, который определяется, в первую очередь, при неонатальном скрининге. При ГФА концентрация ФА превышает 120 $\mu\text{M/l}$ (2 мг/дл). По данным литературы, за норму принимается соотношение ФА/тирозина (Тир) менее 1, соотношение более 3 указывает на высокую вероятность недостаточности ФАГ [2,4]. Более тяжелые формы недостаточности ФАГ с полной потерей активности фермента (нередко называемые классической ФКУ) сопровождаются повышением концентрации ФА более 1200 $\mu\text{M/l}$ (20 мг/дл) [5].

Массовое обследование новорожденных на ФКУ в Краснодарском крае ранее проводилось в рамках неонатального скрининга (НС) на 4-5 день жизни. Общепринятые референсные значения ФА крови в эти сроки 0–120 $\mu\text{M/l}$ (0–2 мг/дл) [2,4,6]. С 01.01.2023 г. в РФ проводится расширенный неонатальный скрининг (РНС), при котором забор крови у новорожденных проводится в первые 24–48 часов жизни. Для диагностики ФКУ вместо ранее используемого флуориметрического метода стали применять метод тандемной масс-спектрометрии (ТМС) [6,7].

Представляло интерес изучение результатов РНС на ФКУ в связи с более ранним забором крови у новорожденных и другим методом определения ФА крови.

Методы

Проведен анализ результатов обследования на ФКУ детей, родившихся в Краснодарском крае с 1.01.2023 по 31.07.2024.

Забор капиллярной крови проводился во всех родовспомогательных учреждениях края в первые 24–48 часов жизни у доношенных новорожденных и на 7-е сутки у недоношенных детей. Биоматериал наносился на фильтровальные карты 903 Wallac Russia CE Card (GE Healthcare Bio-Sciences Corp, USA). Исследование проводили методом ТМС на аппарате QSight 225MD Screening System (Финляндия) с использованием наборов NeoBase 2. Данная скрининговая система позволяет определять целый ряд аминокислот, в том числе ФА, Тир и соотношение ФА/Тир.

На первом этапе (1.01.23–21.05.23) применяли рекомендованные производителем референсные значения ФА (31–120 мкМ/л), Тир (36–338 мкМ/л) и соотношения ФА/Тир (0,19–2,27). Затем определение порогового значения исследуемых показателей (99,5 перцентиль) проводилось по репрезентативной совокупности проб с использованием программного обеспечения tandemного масс-спектрометра (Workstation). На период 22.05.23–21.02.24 пороговый уровень ФА был 10–100 мкМ/л, Тир 25–350 мкМ/л, ФА/Тир – 0,14–2,3; с 22.02.2024 по 31.07.24 определен референсный диапазон ФА 20–97 мкМ/л, Тир 22–328 мкМ/л, ФА/Тир 0–2,2.

Всем детям с повышенным уровнем ФА крови в ФГБНУ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова (МГНЦ) проведены повторный анализ крови методом ТМС и молекулярно-генетическое исследование с целью подтверждения ГФА (сначала проводилось определение 25 частых мутаций в гене *PAH* методом множественной лигазно-зависимой амплификации зондов, затем, при необходимости, определялись мутации в генах *PAH*, *PTS*, *QDPR*, *GCH1*, *PCBD1*, *SPR* методом высокопроизводительного секвенирования).

Проведен ретроспективный анализ 35 случаев ГФА, выявленных за период с 01.01.2023 по 31.07.2024 г.

Результаты и обсуждение

В Краснодарском крае НС на ФКУ проводится с 1987 г. По данным НС частота ФКУ в крае составила 1:7450.

За период с 1.01.2023 по 31.07.2024 в крае родилось 81383 ребенка, в рамках РНС обследовано 81193 (99,8%). Выявлено 32 ребенка с ГФА и 3 гетерозиготных носителя патогенных вариантов в гене *PAH*, частота заболевания 1:2537, что в 2,9 раза больше частоты ФКУ, определенной ранее по данным НС. Более высокую частоту можно объяснить тем, что даже при незначительном повышении ФА крови детям проводится молекулярно-генетическое исследование, позволяющее подтвердить диагноз.

Из 35 детей только 1 ребенок родился недоношенным (срок гестации 33 недели) с весом 2220 г. Находился в отделении патологии новорожденных в течение 43 дней, диагноз: Врожденная пневмония. Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС 2 ст., синдром вегето-висцеральных дисфункций. Вторичная тромбоцитопения (в анамнезе). Анемия смешанного генеза легкой степени. Забор крови проведен на 7-й день

жизни, ФА крови 1650 мкМ/л, соотношение ФА/Тир 53,1. Ретест проведен на 32 день жизни, ФА крови 1160 мкМ/л, соотношение ФА/Тир 32,8, генотип R408W/R261*. Первая консультация в МГК в 42 дня жизни, диагноз: классическая ФКУ, назначена патогенетическая диетотерапия с аминокислотной смесью без фенилаланина.

Остальные 34 ребенка родились в срок, средняя масса тела 3380 ± 453 г, взятие образцов крови в первые 24–48 часов жизни, поступление тест-бланков в МГК на 4 ± 3 день жизни (4 ± 3 дня жизни в 2023 г.; 4 ± 1 день жизни в 2024 г.). Первичное определение ФА крови на 9 ± 18 день жизни (13 ± 22 дней жизни в 2023 г.; 5 ± 1 день жизни в 2024 г.). Отправка образцов крови в МГНЦ на 22 ± 21 день жизни (25 ± 25 дней жизни в 2023 г.; 13 ± 4 день жизни в 2024 г.). Получение результатов ТМС из МГНЦ на 29 ± 21 день жизни (33 ± 24 дней жизни в 2023 г.; 20 ± 4 день жизни в 2024 г.). От момента отправки образцов крови из МГК результаты ТМС из МГНЦ получены через 8 ± 2 дней (8 ± 3 дней в 2023 г.; 7 ± 1 дней в 2024 г.).

Результаты определения 25 частых мутаций в гене *PAH* из МГНЦ получены на 19 ± 10 день от момента отправки образцов крови из МГК (22 ± 10 дней в 2023 г.; 14 ± 6 дней в 2024 г.), результаты высокопроизводительного секвенирования получены на 93 ± 69 день от момента отправки образцов крови из МГК (109 ± 68 дней в 2023 г.; 27 ± 6 дней в 2024 г.) (рис. 1).

Стоит отметить, что с момента начала РНС скорость получения результатов подтверждающей диагностики из МГНЦ значительно увеличилась. Об этом свидетельствуют, в особенности, сроки выполнения высокопроизводительного секвенирования, которые сократились более чем в 3 раза.

При обследовании детей на 25 частых мутаций в гене *PAH* у 19 (54,3%) выявлено по 2 патогенных варианта, у 14 (40%) – по 1 патогенному варианту, у 2 (5,7%) мутации не обнаружены. Дальнейшее высокопроизводительное секвенирование позволило определить по 2 патогенных варианта у 13 детей, по 1 – у 3.

По генотипам дети распределены на 5 групп в зависимости от тяжести мутаций (таблица): 1 – группа с 2 легкими мутациями; 2 – группа с 1 легкой и 1 тяжелой мутациями; 3 – группа с 2 тяжелыми мутациями; 4 – группа с 1 или 2 мутациями неопределенной тяжести; 5 – группа с 1 выявленной мутацией (гетерозиготное носительство).

В группе 1 (с 2 легкими мутациями) 2 ребенка. 1 ребенок с генотипом A300S/A403V. Родился 12.01.23, когда в крае ТМС еще не проводилась. Родители –

крымские татары. ФА при скрининге 2,2 мг/дл (132 мкМ/л), при ретесте на 11 день жизни ФА 3,8 мг/дл (226 мкМ/л). Ребенок консультирован в МГК на 22 день жизни, диагноз: ГФА. Генотип определен на 67 день жизни, на основании чего установлен диагноз: Классическая ФКУ, легкая ГФА. Пациент наблюдается в МГК, пищевой рацион по возрасту, контроль ФА крови ежемесячно (за 1 год жизни средний уровень ФА 2,1 мг/дл; от 1,7 до 3,3 мг/дл). Второй ребенок с генотипом A300S/V230I. Родители – армяне. ФА при скрининге 146 мкМ/л, соотношение ФА/Тир 1,4. При ретесте на 69 день жизни ФА 110 мкМ/л, соотношение ФА/Тир 1,9. Ребенок консультирован в МГК на 69 день жизни, диагноз ГФА. Генотип определен на 196 день жизни, установлен диагноз: Классическая ФКУ, легкая ГФА. Пациент наблюдается в МГК, пищевой рацион по возрасту, контроль ФА крови ежемесячно (за 1 год жизни средний уровень ФА 1,3 мг/дл; от 1 до 2,4 мг/дл).

Во 2-й группе (с 1 легкой и 1 тяжелой мутациями) 16 детей с генотипами A300S/K363Nfs*37 (1), A403V/S16* (1), E280K/A300S(1), IVS10-11G>A/V230I (2), IVS12+1G>A/A300S (1), IVS2+5G>C/A403V (1), R158Q/A403V (1), R408W/A300S (2), R408W/A403V (2), R408W/I306V (1), R408W/P211T (1), R408W/Y245A (1), R408W/Y414C (1). Средний уровень ФА при скрининге 236 ± 57 мкМ/л (от 159 до 362 мкМ/л), среднее соотношение ФА/Тир $3,7 \pm 1,6$ (от 1,4 до 6,6). Ретест в среднем

проведен на 19 день жизни (от 7 до 66 дней), средний уровень ФА 286 ± 256 мкМ/л (от 110 до 1070 мкМ/л), среднее соотношение ФА/Тир $3,6 \pm 3,6$ (от 1,2 до 14,5).

В группе 3 (с 2 тяжелыми мутациями) 7 детей с генотипами R408W/R408W (3), R408W/IVS12+1G>A (1), R408W/P281L (1), R408W/R261* (1), R408W/S349P (1). При РНС у 6 новорожденных кровь взята на 2-е сутки жизни, у 1 недоношенного – на 7-е сутки. У 6 детей, обследованных на 2-е сутки жизни, средний уровень ФА 455 ± 103 мкМ/л (от 313 до 602 мкМ/л), среднее соотношение ФА/Тир $12,1 \pm 1,7$ (от 9,6 до 14,0). Ретест в среднем проводился на 10 день жизни (от 7 до 15 дней), средний уровень ФА 1882 ± 773 мкМ/л (от 980 до 2950 мкМ/л), среднее соотношение ФА/Тир $35,8 \pm 6,9$ (от 30,3 до 46,7).

В группе 4 (с 1 или 2 мутациями неопределенной тяжести) 7 детей с генотипами IVS10-11G>A/с.1218A>G, A403V/R169H, E390G/L321I, P281L/R169H, R408W/с.261C>A, V230I/с.665A>T, Y386C/с.202A>G. Средний уровень ФА при скрининге 173 ± 84 мкМ/л (от 96 до 356 мкМ/л), среднее соотношение ФА/Тир $2,9 \pm 2,6$ (от 0,9 до 8,5). Ретест в среднем проводился на 15 день жизни (от 7 до 26 дней), средний уровень ФА 500 ± 834 мкМ/л (от 102 до 2020 мкМ/л), среднее соотношение ФА/Тир $5,6 \pm 8,8$ (от 1,1 до 23,5). Один ребенок по данным РНС не попал в группу риска по ФКУ (ФА 96 мкМ/л, ФА/Тир 1,1). Был направлен в МГК в возрасте 10 месяцев с подозрением на спинальную

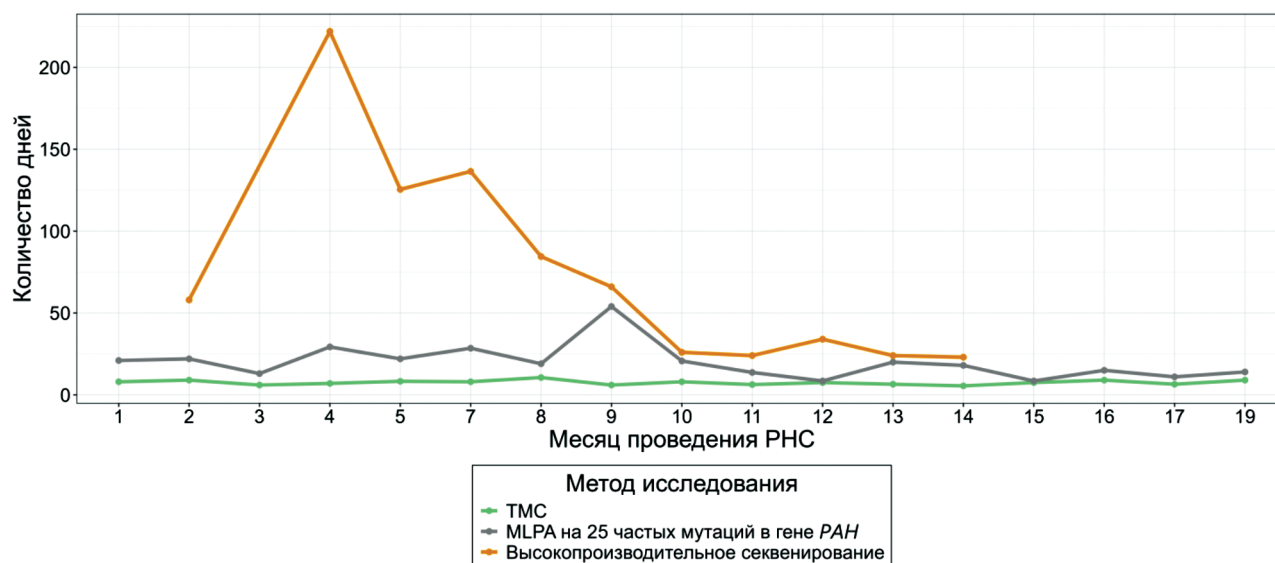


Рис. 1. Сроки получения результатов обследования новорожденных в период 01.01.23-31.07.24 по месяцам.

Fig. 1. Timeframes for receiving results of newborns examination from 01.01.23 to 31.07.24 by month.

Таблица 1. Результаты обследования детей с ГФА в зависимости от генотипа.**Table 1.** Results of children with hyperphenylalaninemia examination depending on genotype.

№ п/п	Генотип	Данные исследования крови новорожденных			
		в первые 48 часов жизни		повторные исследования	
		ФА (мкМ/л)	ФА/Тир	ФА (мкМ/л)	ФА/Тир
	1 группа (с 2 легкими мутациями)				
1	A300S/V230I	146	1,4	110	1,92
2	A300S/A403V	132	-	228	-
	средние значения	139+10	-	169+8	-
	2 группа (с 1 легкой и 1 тяжелой мутациями)				
1	IVS10-11G>A/V230I	159	1,7	112	1,6
2	IVS10-11G>A/V230I	180	1,4	110	1,2
3	A300S/K363Nfs*37	229	2,8	247	3,3
4	A403V/S16*	247	3,9	173	2,2
5	E280K/A300S	125	2,9	319	5,9
6	IVS12+1G>A/A300S	205	6,6	207	2,5
7	IVS2+5G>C /A403V	229	1,9	112	1,4
8	R158Q/A403V	354	3,5	214	4,6
9	R408W/A300S	219	2,8	301	1,9
10	R408W/A300S	217	3,9	252	3,5
11	R408W/A403V	192	3,6	273	2,8
12	R408W/A403V	223	4,9	253	3,4
13	R408W/I306V	237	6,0	296	5,0
14	R408W/P211T	362	3,4	415	3,2
15	R408W/Y245A	203	3,3	140	1,9
16	R408W/Y414C	280	6,6	1070	14,5
	средние значения	229+62	3,7+1,6	281+227	3,7+3,2
	3 группа (с 2 тяжелыми мутациями)				
1	R408W/IVS12+1G>A	313	9,6	1910	38,6
2	R408W/P281L	489	10,9	879	22,8
3	R408W/R261*	1650	53,1	1160	32,8
4	R408W/R408W	602	13,2	2950	30,8
5	R408W/R408W	517	14,0	2239	32,5
6	R408W/R408W	424	11,7	980	46,7
7	R408W/S349P	382	13,2	1330	30,3
	средние значения	625+462	18,0+15,6	1635+763	33,5+7,5
	4 группа (с 1 или 2 мутациями неопределенной тяжести)				
1	IVS10-11G>A/c.1218A>G	150	3,3	254	4,1
2	A403V/R169H	147	1,9	102	1,2
3	E390G/L321I	145	1,9	129	1,1
4	P281L/R169H	96	1,1	148	3,18
5	R408W/c.261C>A	168	2,8	139	1,6
6	V230I/c.665A>T	150	0,9	176	2,3
7	Y386C/c.202A>G	356	8,5	2200	23,5
	средние значения	173+84	2,9+2,6	500+834	5,6+8,8
	5 группа (с 1 выявленной мутацией, гетерозиготное носительство)				
1	I306V/ -	121	1,0	54	0,4
2	R261Q/ -	147	2,1	103	1,4
3	R408W/ -	125	1,8	123	3,1
	средние значения	131+14	1,6+0,5	93+36	1,6+1,4

мышечную атрофию (СМА). При обследовании СМА не подтвердилась, но выявлена ГФА (ФА 148 мкМ/л, ФА/Тир 3,18, генотип P281L/R169H).

В пятую группу включены 3 детей с гетерозиготным носительством патогенных вариантов I306V, R261Q, R408W. Средний уровень ФА при скрининге 131 ± 14 мкМ/л (от 121 до 147 мкМ/л), среднее соотношение ФА/Тир $1,6 \pm 0,5$ (от 1,0 до 2,0). Ретест в среднем проводился на 8 день жизни (от 6 до 11 дней), средний уровень ФА 93 ± 36 мкМ/л (от 54 до 123 мкМ/л), среднее соотношение ФА/Тир $1,6 \pm 1,4$ (от 0,4 до 3,1).

Из 32 детей с ГФА у 13 диагностирована классическая ФКУ, у 19 – легкая ГФА. При обследовании в родильных домах уровень ФА крови у выявленных больных колебался от 96 до 602 мкМ/л, уровень Тир был от 29 до 172 мкМ/л, соотношение ФА/Тир – от 0,9 до 14,0.

При первичном обследовании у детей с классической ФКУ средний ФА крови был 357 ± 139 (от 125 до 602) мкМ/л, средний Тир крови 46 ± 20 (от 29 до 106) мкМ/л, среднее соотношение ФА/Тир $8,6 \pm 4,1$ (от 2,9 до 14,0); у детей с легкой ГФА средний ФА крови был 193 ± 57 (от 99 до 354) мкМ/л, средний Тир крови 83 ± 34

(от 31 до 172) мкМ/л, среднее соотношение ФА/Тир $2,8 \pm 1,5$ (от 0,9 до 6,6) (рис. 2).

Таким образом, при обследовании в первые 24–48 часов жизни, уровень ФА крови у детей с ГФА колебался от 96 мкМ/л до 602 мкМ/л. Уровень ФА крови менее общепринятых 120 мкМ/л отмечался у 1 ребенка (3,1%), соотношение ФА/Тир менее 2,27 (рекомендуемого производителем диагностических наборов) отмечалось у 8 детей (25%).

При повторном обследовании у детей с классической ФКУ средний уровень ФА крови был 1238 ± 899 (от 273 до 2950) мкМ/л, средний уровень Тир крови 69 ± 31 (от 21 до 131) мкМ/л, среднее соотношение ФА/Тир $21,4 \pm 15,0$ (от 2,8 до 46,7); у детей с легкой ГФА средний уровень ФА крови был 178 ± 65 (от 102 до 301) мкМ/л, средний уровень Тир крови 82 ± 26 (от 46 до 158) мкМ/л, среднее соотношение ФА/Тир $2,3 \pm 1,1$ (от 1,1 до 4,6) (рис. 3).

Уровень тирозина крови при первичном обследовании и при ретесте у всех детей с ГФА был в пределах референсных значений с тенденцией к понижению при классической ФКУ.

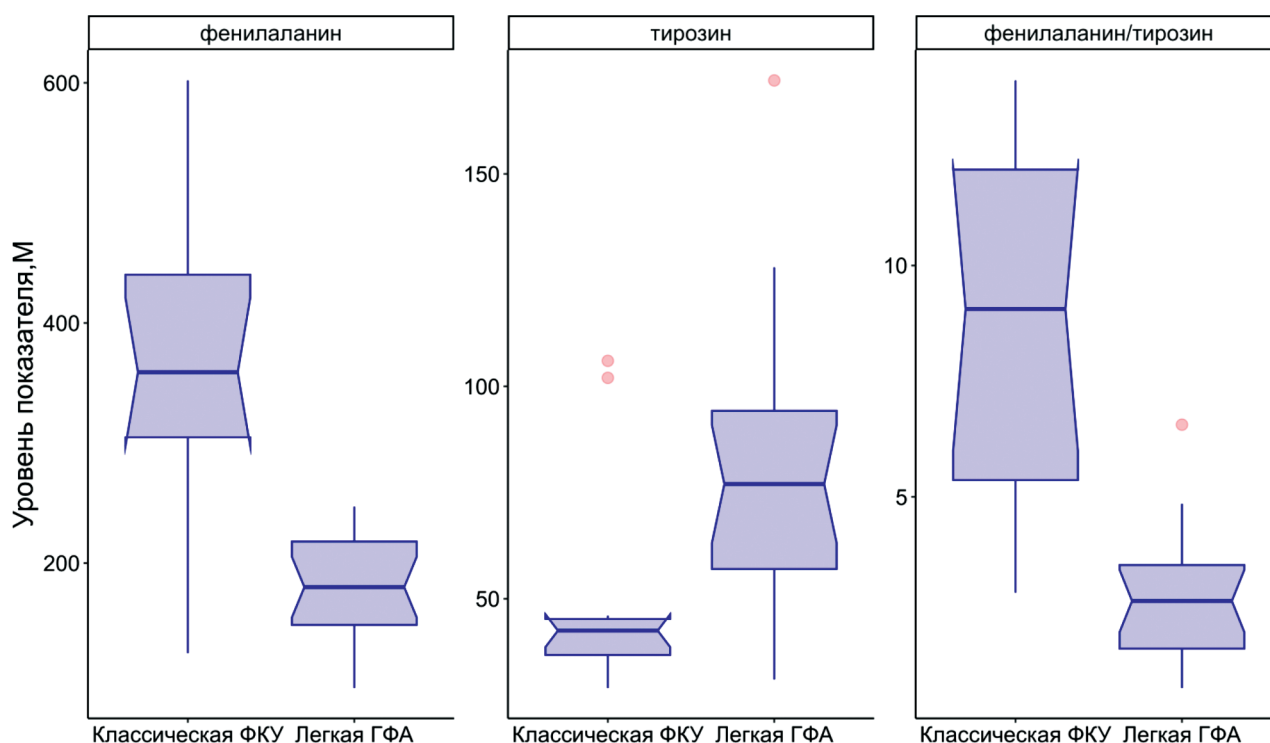


Рис. 2. Уровни ФА, Тир и соотношения ФА/Тир у детей с классической ФКУ и легкой формой ГФА при первичном обследовании.

Fig. 2. Phenylalanine, tyrosine levels and phenylalanine/tyrosine ratio in children with classic PKU and mild HPA at initial examination.

Все выявленные дети с ГФА наблюдаются врачом-генетиком МГК и педиатром по месту жительства. Детям с классической ФКУ лечение назначено сразу при подтверждении диагноза, в среднем на 15+10 (от 7 до 42) день жизни. На сегодняшний день у двух детей с легкой ГФА (генотипы V230I/c.665A>T и R408W/A403V) выявлено повышение ФА крови более 6,0 мг/дл (в 11 и 13 месяцев жизни), назначена диетотерапия.

Заключение

Обследование новорожденных на ФКУ в рамках РНС позволяет своевременно выявлять детей не только с классической ФКУ, но и с легкими формами ГФА. Частота ГФА в Краснодарском крае по данным РНС 1:2537, что в 2,9 раза больше частоты ФКУ, определенной ранее по данным НС. Проведение в рамках РНС молекулярно-генетического исследования позволяет уточнить диагноз, организовать диспансерное наблюдение за выявленными больными, в результате — своевременно назначить необходимое лечение и провести медико-генетического консультирование семьи.

Анализ результатов РНС на ФКУ в Краснодарском крае показал необходимость при обследовании детей в возрасте первых 24-48 часов жизни снижения порогового уровня ФА крови до 95 мкМЕ/мл, соотношения ФА/Тир до 1,0.

Изменение сроков обследования новорожденных при проведении РНС требует внимательного изучения пороговых уровней ФА и соотношения ФА/Тир для предотвращения пропуска детей с ГФА.

Литература

1. Blau N., Bélanger-Quintana A., Demirkol M., et al. Management of phenylketonuria in Europe: survey results from 19 countries. *Mol Genet Metab.* 2010;99(2):109-115. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.09.005.
2. Pinto A., Adams S., Ahring K. et al. Weaning practices in phenylketonuria vary between health professionals in Europe. *Mol Genet Metab Rep.* 2018. V.18. P.39-44.
3. Бушуева Т.В., Винярская И.В., Черников В.В. и др. Оценка качества жизни детей, больных фенилкетонурией. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2014;11-12: 39-45.
4. van Spronsen F.J., van Wegberg A.M., Ahring K. et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(9):743-756. doi:10.1016/S2213-8587(16)30320-5.

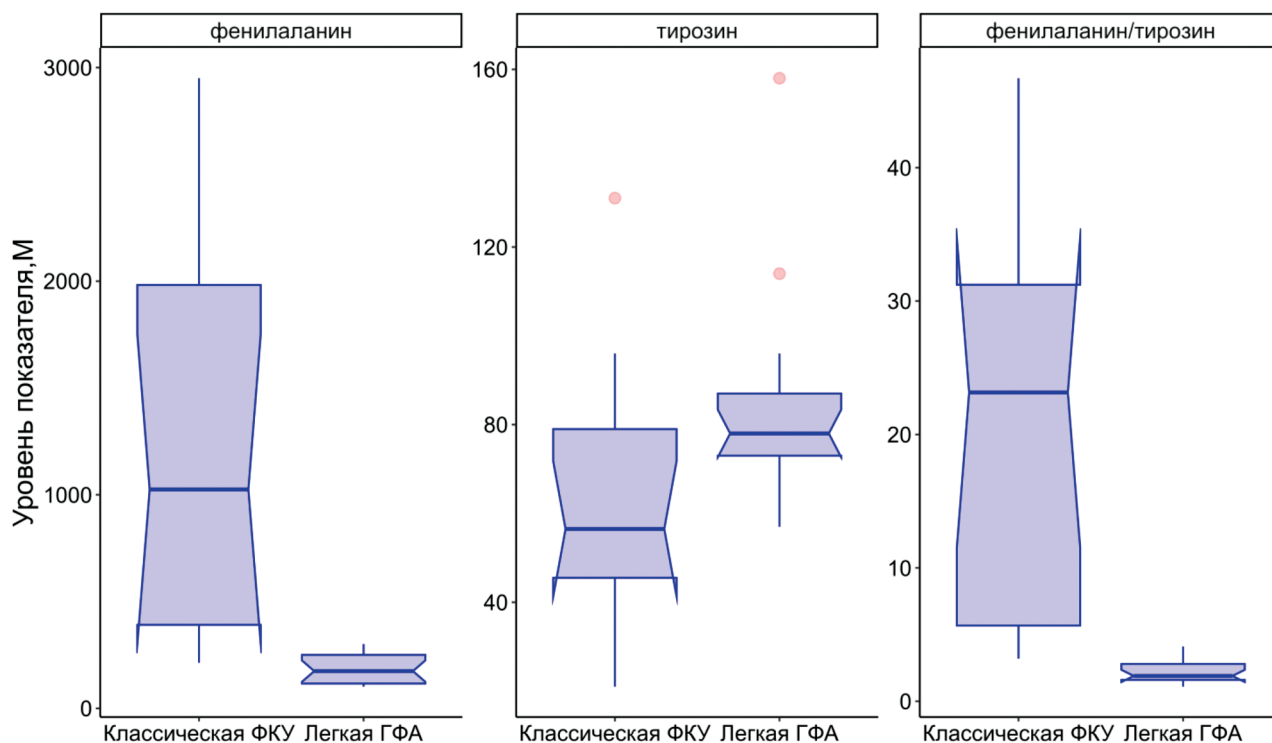


Рис. 3. Уровни ФА, Тир и соотношения ФА/Тир у детей с классической ФКУ и легкой формой ГФА при повторном обследовании.

Fig. 3. Levels of phenylalanine, tyrosine and the phenylalanine/tyrosine ratio in children with classical PKU and mild HPA during retest.

5. Vockley J., Andersson H.C., Antshel K.M., et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline [published correction appears in *Genet Med.* 2014;16(4):356]. *Genet Med.* 2014;16(2):188-200. doi:10.1038/gim.2013.157
6. Неонатальный скрининг: национальное руководство / под ред. С.И. Куцева. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 360 с. doi: 10.33029/9704-7737-3-NEO-2023-1-360.
7. Приказ Минздрава России от 21 апреля 2022 г. № 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями». Доступно по <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202207130023>
8. Федеральные клинические рекомендации «Классическая фенилкетонурия и другие виды гиперфенилаланиемии». Доступно по https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/482_2/. Ссылка активна на 28.08.2024
4. van Spronsen F.J., van Wegberg A.M., Ahring K. et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(9):743-756. doi:10.1016/S2213-8587(16)30320-5.
5. Vockley J., Andersson H.C., Antshel K.M., et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline [published correction appears in *Genet Med.* 2014;16(4):356]. *Genet Med.* 2014;16(2):188-200. doi:10.1038/gim.2013.157
6. Neonatal'nyy skрининг: natsional'noye rukovodstvo. Pod red. S.I. Kutseva [Neonatal screening: national guidelines. Edited by S.I. Kutsev]. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 360 p. doi: 10.33029/9704-7737-3-NEO-2023-1-360. (In Russ.)
7. Prikaz Minzdrava Rossii ot 21 aprelya 2022 g. № 274n «Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya meditsinskoy pomoshchi bol'nym s vrozhdennymi i (ili) nasledstvennymi zabolevaniyami» [Order of the Ministry of Health of Russia dated April 21, 2022 No. 274n «On approval of the Procedure for the provision of medical care to patients with congenital and (or) hereditary diseases»] Available at <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/00012022071300238>. (In Russ.)
8. Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii «Klassicheskaya fenilketonuriya i drugiye vidy giperfenilalaninemii» [Federal Clinical Guidelines «Classical Phenylketonuria and Other Types of Hyperphenylalaninemia»]. Available at https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/482_2/. Link active as of 08/28/2024 (In Russ.)
1. Blau N., Bélanger-Quintana A., Demirkol M., et al. Management of phenylketonuria in Europe: survey results from 19 countries. *Mol Genet Metab.* 2010;99(2):109-115. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.09.005.
2. Pinto A., Adams S., Ahring K. et al. Weaning practices in phenylketonuria vary between health professionals in Europe. *Mol Genet Metab Rep.* 2018. V.18. P.39-44.
3. Bushueva T.V., Vinyarskaya I.V., Chernikov V.V. et al. Otsenka kachestva zhizni detey, bol'nykh fenilketonuriyey [Assessment of the life quality in children with phenylketonuria]. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk [Annals of the Russian Academy of Medical Sciences]*. 2014;11-12: 39-45. (In Russ.)

References