

Наследственные нарушения обмена тетрагидробиоптерина: особенности клинических проявлений и диагностика

Пичкур Н.А., Ольхович Н.В., Трофимова Н.С.

Центр орфанных заболеваний, Национальная детская специализированная больница «Охматдет» МОЗ Украины
01135, Киев, ул. Черноволы, 28/1, e-mail: pichkurnat@ukr.net

Описаны клинические случаи редких наследственных нейрометаболических заболеваний, обусловленных нарушением обмена тетрагидробиоптерина. Такие заболевания выявляют при проведении массового неонатального скрининга на фенилкетонурию, что связано с тем, что для некоторых из них характерно повышение уровня фенилаланина в крови или гиперфенилаланинемия. К настоящему времени разработаны методы эффективного лечения таких заболеваний, пересмотрены протоколы диагностики гиперфенилаланинемий. Проведено исследование биоптеринового профиля в крови и моче у 49 пациентов с гиперфенилаланинемией, которым был установлен диагноз *фенилкетонурия*. У 3 пациентов из данной группы, вопреки своевременно начатой диетотерапии с хорошо контролируемым уровнем фенилаланина в крови, сохранялись симптомы поражения центральной нервной системы и отмечалась выраженная задержка психомоторного развития. Исследование биоптеринового обмена у этих пациентов позволило выявить причину гиперфенилаланинемии, как следствие нарушения обмена тетрагидробиоптерина. Пациентам были установлены диагноз тетрагидробиоптерин-дефицитных синдромов. Описаны особенности клинической картины и диагностики.

Ключевые слова: тетрагидробиоптерин, птерины, ВН4-дефицитные синдромы, гиперфенилаланинемия, фенилкетонурия, сапроптерина дигидрохлорид.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов при написании данной статьи.

Благодарность: Авторы данной работы выражают искреннюю благодарность профессору Н.Блау и профессору Г.Хофману за методическую помощь в постановке методики определения спектра птеринов и предоставленную возможность проведения исследования активности DHPR в сухих пятнах крови наших пациентов в метаболической лаборатории университетской клиники, г. Хайдельберг, Германия.

Inborn disorders of tetrahydrobiopterin metabolism: clinical features and diagnosis

Pichkur N.A., Ol'khovich N.V., Trofimova N.S.

Orphan Diseases Center, National Children's Specialized Hospital «Okhmatdet» of Ministry of Health of Ukraine,
03501, Kiev, Chernovola St., 28/1; e-mail: pichkurnat@ukr.net

Clinical cases of rare inborn neurometabolic diseases associated with tetrahydrobiopterin metabolic disorders are given. Such diseases are usually detected by mass neonatal screening for phenylketonuria, some of them are characterized by hyperphenylalaninemia. Effective treatment methods were developed for such diseases, diagnostic protocols for hyperphenylalaninemia were revised. We studied biopterin profile in blood and urine of 49 patients with hyperphenylalaninemia, and in 3 patients with tetrahydropterin-deficient syndrome. Clinical features and diagnostics were described.

Keywords: tetrahydrobiopterin, BH4-deficient syndromes, pterins, hyperphenylalaninemia, phenylketonuria, sapropterin dihydrochloride.

Введение

Нарушения метаболизма тетрагидробиоптерина (ВН4) или ВН4-дефицитные синдромы — гетерогенная группа редких наследственных заболеваний ЦНС, обусловленных дефицитом моноаминов-нейротрансмиттеров, в ряде случаев сопровождающихся гиперфенилаланинемией (НРА) [1]. Патогенетические биохимические звенья нейрометаболических нарушений при ВН4-дефицитных состояниях локализованы в структурах центральной нервной системы (ЦНС) и печени (поражение периферической печеночной фенилаланингидроксилазной системы) [2].

Основная причина возникновения ВН4-дефицитных синдромов — мутации генов, кодирующих ферменты биосинтеза или регенерации ВН4. К ферментам биосинтеза ВН4 относятся гуанозинтрифосфат циклогидролаза I (GTPCH), 6-пирувоил-тетрагидроптеринсинтаза (PTPS) и сепиаптерин редуктаза (SRD), а к ферментам регенерации — птерин-4 α -карбиноламин дегидратаза (PCBD), дигидроптеринредуктаза (DHPR), дигидрофолат редуктаза (DHFR) [3].

ВН4 — основной кофактор трех гидроксилаз: фенилаланингидроксилазы (ПАН), тирозингидроксилазы (ТН), триптофангидроксилазы (ТРН), необходи-

мых для синтеза моноаминовых нейротрансмиттеров, в частности, дофамина, адреналина (эпинефрина), норадrenalина (норэпинефрина), серотонина, мелатонина [4]. Кроме того, ВН4 — основной кофактор трех изоформ синтазы окиси азота (NO₂), нарушение структуры которых обуславливает возникновение кардиоваскулярной и эндотелиальной дисфункции и, вероятно, изменение болевой модуляции [5]. Таким образом, наследственный дефицит ферментов, участвующих в синтезе и последующем метаболизме ВН4, обуславливает нарушение активности трех гидролаз (РАН, ТН, ТРН) и существенные нарушения метаболизма биогенных аминов. Для ВН4-дефицитных синдромов характерно разнообразие клинических фенотипов со значительными вариациями дебюта заболевания и его проявлений, что обусловлено местонахождением дефектного фермента в метаболическом цикле ВН4, а также вариантом мутации и типом наследования [6]. Аутосомно-рецессивный дефицит GTPCH и синдром дефицита PTPS, обусловленные нарушением биосинтеза ВН4, приводят к возникновению НРА. Для синдрома дефицита сепиаптеринредуктазы (SR) возникновение НРА не характерно [7]. Синдромы дефицитов ферментов, участвующих в регенерации ВН4, DHPR и PCBD, также приводят к возникновению НРА. Синдром дефицита GTPCH — заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, известное как болезнь Segawa, или дофаминзависимая дистония, протекает без НРА. Описаны несколько клинических наблюдений данной патологии [8].

Таким образом, описано 4 нозологические формы ВН4-дефицитных состояний, сопровождающиеся НРА. Следует отметить, что ВН4-дефицитные синдромы классифицируют по типам (А, В, С, D), обозначая их как формы НРА: НРАВН4А, НРАВН4В, НРАВН4С, НРАВН4D (НРА — сокращенное от английского «hyperphenylalaninemia»). Кроме того, в OMIM приводятся альтернативные названия, которые основываются на названии ферментов, дефицит которых лежит в основе нарушения метаболизма тетрагидробиоптерина. Альтернативные названия ВН4-дефицитных синдромов используются в литературе более широко (таблица). Клини-

ческие, биохимические и молекулярно-генетические данные собраны в базах данных BLODEF и BIOMED, информация доступна на сайте: www.bh4.org [9].

По данным базы данных BIOMED (626 клинических наблюдений разных типов ВН4-дефицитных синдромов), синдром дефицита PTPS выявлен у 56,7% пациентов, синдром дефицита DHPR — у 34,7%, GTPCH — у 4,9%, PCBD — у 3,7% [10]. Будучи редкими врожденными нарушениями метаболизма, обуславливающими недостаточность нейротрансмиттеров, ВН4-дефицитные синдромы при отсутствии своевременного лечения приводят к прогрессирующей, нередко летальной энцефалопатии.

Основные клинические проявления ВН4-дефицитных синдромов: задержка умственного развития, судороги, прогрессирующие экстрапирамидные симптомы, нарушения мышечного тонуса и позы, глотания, гиперсаливация, — чаще всего возникают в первые месяцы жизни ребенка [11].

Поскольку ВН4 — кофактор РАН, то большинство заболеваний, обусловленных патологией обмена данного кофактора сопровождается повышением уровня фенилаланина. Наиболее известным «классическим» заболеванием из группы НРА является фенилкетонурия (ФКУ). При проведении массового неонатального скрининга на ФКУ были впервые выявлены ВН4-дефицитные синдромы, которые поначалу описаны как «злокачественная» или «атипичная» ее форма [12].

Для некоторых ВН4-дефицитных синдромов НРА не характерна, что делает невозможным раннее выявление таких пациентов при неонатальном скрининге. Поэтому возникновение прогрессирующих неврологических симптомов у пациентов в возрасте до 1 года и в раннем детстве, сопровождающееся утратой когнитивных функций на фоне мышечной гипотонии, дистонических нарушений и судорог обуславливает необходимость исследования метаболитов спектра птеринового обмена у пациентов с такой клинической картиной.

Таким образом, НРА — большая гетерогенная группа заболеваний, в которую, кроме ФКУ, в соответствии с современной классификацией, включены и ВН4-дефицитные синдромы [13].

Таблица

Нозологические формы ВН4-дефицитных состояний с НРА

НРА, обусловленные ВН4-дефицитными синдромами (Hyperphenylalaninemia, ВН4-deficient или НРАВН4)		Частота выявления, %	Ген	Локус	OMIM
Типы	Альтернативное название				
НРАВН4А	Синдром дефицита PTPS	56,7	<i>PTS</i>	11q22.23.3	2616400
НРАВН4В аутосомно-рецессивный	Синдром дефицита GTPCH	4,9	<i>GCH1</i>	14q22.1-22.2	23391
НРАВН4С	Синдром дефицита DHPR	34,7	<i>QDPR</i>	4p15.3	261630
НРАВН4D	Синдром дефицита PCBD	3,7	<i>PCBD</i>	10q22	264070

На сегодняшний день ВН4-дефицитные синдромы курабельны. Ранняя диагностика и своевременно начатое лечение позволяют существенно улучшить состояние больных, а в некоторых случаях — добиться практически полного восстановления утраченных функций.

Материалы и методы

В исследование включены 49 пациентов с диагнозом ФКУ в возрасте от 2 до 16 лет. Всем пациентам был проведен молекулярно-генетический анализ на панель мутаций в гене *PAH*: R408W, Y414C (экзон 12), R158Q (экзон 5), Ivs10nt546 (интрон 5), Ivs12nt1 (интрон 12), R252W, R261W, R261Q, R261X, G272X, P281L, S273F (экзон 7). Молекулярно-генетический анализ проводился в Центре молекулярной диагностики МОЗ Украины. Пациенты были исследованы на содержание птеринов (биоптерина и неоптерина) в крови и моче по методике Blau N. [14]. Кроме того, у 3 пациентов дополнительно исследовали активность ДННР в сухих пятнах крови (исследование проведено в Университетской клинике г. Хайдельберг, Германия).

Всем пациентам проводилась диетотерапия с использованием продуктов специализированного лечебного питания, аминокислотных смесей без фенилаланина (ФА).

Результаты

Анализ клинических данных и результатов лабораторных исследований показал, что пациенты могут быть распределены на две группы. 1-я группа: 35 больных с диагнозом «фенилкетонурия», у которых в гене *PAH* выявлены мутации; диетотерапия обеспечивала хороший клинический эффект. Исследование профиля птеринов в крови и моче у пациентов первой группы патологических отклонений не выявило. Таким образом, причина развития НРА у пациентов первой группы была обусловлена мутациями в гене *PAH* и диагнозом *фенилкетонурия* у этих пациентов был полностью правомочен.

2-я группа: 14 больных с НРА, у которых также диагностирована ФКУ, однако, по данным молекулярно-генетических исследований, мутации в гене *PAH* не выявлены. Клиническая картина заболевания у пациентов 2-й группы различалась. Так, у троих больных диетотерапия была неэффективна. Несмотря на нормализацию уровня ФА и своевременно начатое лечение у пациентов отмечали тяжелые прогрессирующие неврологические расстройства, в частности, нарушения мышечного тонуса и позы, гиперкинетический синдром. У двух пациентов второй группы обнаружены изменения содержания птеринов, как в крови так и в моче. Кроме того, еще один пациент из второй группы наблюдения демонстрировал прогрессирующую неврологическую симптоматику и имел отягощенный клинико-генеалогический анамнез. Выявленные три пациента были допол-

нительно обследованы на активность ДННР. Таким образом, у трех пациентов из второй группы были верифицированы диагнозы НРА, обусловленной ВН4-дефицитными синдромами, а диагноз *фенилкетонурия* был снят. У двоих пациентов был установлен диагноз *синдром дефицита PTPS*, а у одного — *синдром дефицита ДННР*.

Клиническое наблюдение 1. Пациентка Т.Ю., 12 лет, диагноз «*фенилкетонурия, атипичная, злокачественная форма*». При обращении в Центр орфанных заболеваний жалобы родителей на неэффективность диетотерапии, грубую задержку психомоторного развития, судорожный синдром на фоне резко сниженного мышечного тонуса, слюнотечение.

Анамнез: ребенок родился от I патологической беременности (анемия, угроза прерывания в I триместре), нормальных физиологических родов на 38–39 неделе гестации, масса тела при рождении 2400 г. До 2 месяцев ребенок пытался поднимать голову, однако был вялым, что объясняли физиологической незрелостью. В возрасте 2 месяцев возник судорожный синдром, который эффективно купировать не удавалось. В возрасте 9 месяцев у пациентки выявлена НРА — уровень ФА 12 мг% (в норме — не более 2 мг%); диагностирована ФКУ. Назначена диетотерапия специальными аминокислотными смесями, не содержащими ФА. Нормализация уровня ФА не способствовала улучшению неврологического статуса: сохранялись выраженная задержка психомоторного развития, нарушение мышечного тонуса, эпилептический синдром, развивалась гиперсаливация. С учетом клинических данных диагностирована злокачественная форма ФКУ. Проведено исследование птеринового профиля в крови и моче, и активности ДННР в сухом пятне крови. Птериновый профиль: уровень биоптерина был резко снижен — 0,02 нмоль/гНб (в норме 0,5–3 нмоль/гНб); уровень неоптерина составил 2,45 нмоль/гНб (в норме 0,3–4 нмоль/гНб), содержание биоптерина $V/(N+V) \times 100$ — резко уменьшено — 12% (в норме 44–77%); активность ДННР — 2,8 мЕд/мгНб (норма). Установлен диагноз *гиперфенилаланинемия, ВН4-дефицитный синдром: синдром дефицита PTPS*.

Назначено лечение синтетическим ВН4 или сапроптерин дигидрохлоридом в дозе 10 мг/кг/МТ/сутки, также применялись L-допа/carbidopa, 5-гидрокситриптофан. На фоне проводимого патогенетического лечения через 3 месяца судорожные приступы прекратились, практически прекратилось слюнотечение, ребенок стал хорошо удерживать голову, начал самостоятельно сидеть. Но выраженная задержка психоречевого развития сохранялась, что, вероятно, объясняется поздним началом лечения. В связи с тем, что применение сапроптерина дигидрохлорида позволяет контролировать уровень ФА в нормальных пределах, специальная диетотерапия была прекращена.

Клиническое наблюдение 2. Пациент Б.А., 3 года 2 месяца, направлен на консультацию в Центр орфанных заболеваний с диагнозом *дегенеративное заболевание ЦНС при фенилкетонурии*, на фоне нормального уровня ФА.

Жалобы родителей на отсутствие у ребенка интереса к игрушкам, самостоятельной ходьбы, контроля позы в положении сидя, выраженную вялость.

Анамнез: ребенок родился от I нормально протекавших беременности и родов, масса тела при рождении 3530 г. НРА выявлена при массовом неонатальном скрининге, уровень ФА — 10 мг% (в норме — не более 2 мг%). Был установлен диагноз *фенилкетонурия*. С возраста 4 недели ребенку была назначена диетотерапия с использованием специализированных смесей, не содержащих ФА. Уровень ФА в крови быстро нормализовался и не превышал 2–4 мг%. Однако, несмотря на своевременное начатое лечение и хороший контроль уровня ФА, у пациента отмечались выраженная задержка психомоторного развития, снижение мышечного тонуса, хореоподобные гиперкинезы, гиперсаливация, эписиндром. В возрасте 1 год 4 месяца у ребенка возникли полиморфные судороги по типу генерализованных сложных абсансов и миоклоний со средней частотой приступов до 5–10 раз в сутки. Назначенная противосудорожная терапия была неэффективна.

Проведен молекулярно-генетический анализ панели мутаций в гене *PAH*: R408W, Y414C (экзон 12), R158Q (экзон 5), Ivs10nt546 (интрон 5), Ivs12nt1 (интрон 12), R252W, R261W, R261Q, R261X, G272X, P281L, S273F (экзон 7) мутации не выявлены.

Птериновый профиль в моче: уровень биоптерина резко снижен — 0,04 нмоль/гНб (в норме 0,5–3 нмоль/гНб); уровень неоптерина составил 1,45 нмоль/гНб (в норме 0,3–4 нмоль/гНб); содержание биоптерина $V/(N+V) \times 100$ — резко уменьшено — 2% (в норме — 44–77%). Активность ДННР в норме — 2,8 мЕд/мгНб. Установлен диагноз *гиперфенилаланинемия, ВН4-дефицитный синдром: синдром дефицита PTPS*.

Пациенту рекомендовано специфическое лечение прекурсорами биогенных нейротрансмиттеров L-дopa (+25% carbidopa) в дозе 1–3 мг/кг/сутки, которую постепенно повышали, 5-гидрокситриптофан в дозе 1–2 мг/кг/сутки, также с постепенным повышением дозы. К сожалению, ввиду невозможности лечения синтетическим ВН4 (сапроптерин дигидрохлорид) ребенок находился на диете с использованием продуктов специализированного диетического питания не содержащих ФА, что негативно сказывалось на его физическом развитии: дефицит массы тела пациента — 1,8 σ. Через 6 месяцев после начала патогенетического лечения прекурсорами биогенных аминокислот в сочетании с диетотерапией приступы судорог прекратились, ребенок стал удерживать голову, появилась способность сохранять позу в положении сидя, появилась самостоятельная ходьба.

В приведенном клиническом наблюдении применение сапроптерин дигидрохлорида позволило бы контролировать уровень ФА, без соблюдения диеты и существенно расширить потребление природного белка, что способствовало бы увеличению мышечной массы и улучшению физических данных пациента.

Клиническое наблюдение 3. Пациент М.Д., 2 лет. При обращении в Центр орфанных заболеваний жалобы родителей на утрату приобретенных навыков: ребенок перестал удерживать голову, сидеть, стоять, утратил интерес к игрушкам, кроме того, у него возникли «подкатывания» глазных яблок и частые приступы тонических судорог, резистентных к противосудорожной терапии. Клинико-генеалогический анамнез отягощен: старший брат больного умер в возрасте 5 лет 8 месяцев, диагноз *лейкодистрофия, эписиндром*.

Анамнез: ребенок родился от 2-й нормально протекавшей беременности, физиологических родов, масса тела при рождении 3200 г, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. По данным массового неонатального скрининга выявлен повышенный уровень ФА — 16 мг% (в норме — не более 2 мг%). Диагноз *фенилкетонурия* установлен в возрасте 2 недель. Диетотерапия начата в возрасте 3 недель, что позволило нормализовать и в течение первого года жизни пациента удерживать рекомендуемый уровень ФА в пределах 1,7–2,5 мг%. На первом году жизни развитие ребенка характеризовалось незначительной задержкой статомоторного развития: к 4 месяцам жизни он удерживал голову, в 9 месяцев самостоятельно сел, в 1 год 2 месяца начал ходить с поддержкой.

В возрасте 1 год 2 месяца у ребенка возник эписиндром, на фоне которого в течении 10 мес все приобретенные навыки были утрачены. По данным молекулярно-генетического анализа мажорные мутации в гене *PAH* не выявлены. Птериновый профиль в крови: неоптерин — 0,23 нмоль/гНб (в норме 0,19–2,93 нмоль/гНб); биоптерин — 0,28 нмоль/гНб (в норме 0,08–1,2 нмоль/гНб); содержание биоптерина $V/(N+V) \times 100$ — 55% (в норме 16,0–64,7%). Птериновый профиль в моче в норме. Активность ДННР в сухом пятне крови — 0 (в норме более 1,1 мЕд/мгНб).

По данным МРТ выявлены атрофические изменения головного мозга, нарушение структуры белого вещества. Таким образом, с учетом резкого снижения активности ДННР, наличия НРА, характерной клинической картины, прогрессивного течения заболевания установлен диагноз *гиперфенилаланинемия, ВН4-дефицитный синдром: синдром дефицита ДННР*. Рекомендовано лечение прекурсорами нейротрансмиттеров: L-дopa (+10% carbidopa) в дозе 4–7 мг/кг/сут., с постепенным ее повышением; 5-гидрокситриптофан в дозе 1–2 мг/кг/сутки, с постепенным ее повышением; фолиевая кислота в дозе 15–20 мг/кг/сут.; диетотерапия с применением продуктов специального лечебного питания, не содер-

жащих ФА. На фоне проводимого лечения состояние ребенка улучшилось: практически прекратились дистонические атаки, он стал спокойнее, но ввиду поздней диагностики и поздно начатого лечения существенного восстановления утраченных статомоторных и психоречевых навыков добиться не удалось.

Данные литературы относительно эффективности сапроптерина дигидрохлорида при синдроме дефицита DHPR разноречивы; неизбежным остается применение диетотерапии в лечении таких пациентов, что обусловлено выраженным повреждающим действием ФА на мозг больного.

Обсуждение

Согласно данным литературы, ВН4-дефицитные синдромы характеризуются тяжелыми неврологическими расстройствами, типичными для дефицита катехоламинов и серотонина [15]. В частности, дефицит дофамина клинически проявляется гиподинамией, паркинсонизмом, дистонией, гиперсаливацией, затруднением глотания, страбизмом, тоническим гиперкинезом глазных яблок. Дефицит серотонина характеризуется депрессией, нарушением терморегуляции, инсомнией; дефицит норадреналина — аксиальной гипотонией, птозом, мозжечковыми неврологическими симптомами.

Возникновение неврологических симптомов при ВН4-дефицитных состояниях обусловлено дефицитом дофамина, норадреналина и серотонина, однако эти симптомы (задержка умственного развития, судороги, снижение мышечного тонуса, дистония и другие экстрапирамидные симптомы) неспецифичны, они характерны для многих неврологических заболеваний [16]. Пациенты направлены в Центр орфанных заболеваний с предварительным диагнозом *дегенеративное заболевание ЦНС*, что не связывали с ФКУ и тем более с гиперфенилаланиемиями (гетерогенной группой заболеваний, в диагностике которых необходим дифференциальный подход). У одного из трех пациентов установлен предварительный диагноз *злокачественная форма фенилкетонурии*, однако это не соответствует современной классификации [1, 10].

Синдромы дефицита PTPS и дефицита DHPR — наиболее распространенные формы гиперфенилаланиемий [10, 13]. Именно эти синдромы диагностированы нами у исследуемых пациентов.

Синдром дефицита PTPS почти в 80% клинических наблюдений протекает тяжело, лишь у немногих больных отмечают «мягкий» фенотип [17].

Оба обследованных нами больных с установленным диагнозом дефицита PTPS родились в срок, одна-

ко при рождении масса тела одного из них была нормальной, другого — низкой. По данным литературы, недоношенность и/или низкая масса тела при рождении характерны для больных при синдроме дефицита PTPS [18].

Очень важно отметить умеренно повышенный уровень ФА в крови пациентов при ВН4-синдромах: по данным массового неонатального скрининга он не превышает 15 мг%, в то время как при «классической» ФКУ уровень ФА превышает 20 мг% [19]. У диагностированных нами пациентов уровень ФА, выявленный на этапе проведения массового неонатального скрининга, не превышал 16 мг%, и в среднем составил 12 мг%. Это можно объяснить, в первую очередь, нормальным функционированием гена *PAH*. Умеренное повышение уровня ФА, по всей вероятности является важной характеристикой биохимического фенотипа пациентов с ВН4-дефицитными синдромами. Поэтому пациенты с НРА не превышающей 20 мг%, которых выявляют при проведении массового неонатального скрининга и в последующем верифицируют диагноз на основании уровня ФА, как «мягкую» форму ФКУ, должны быть обследованы на птериновый профиль в крови и моче, а также на активность DHPR в первую очередь [11].

Птериновый спектр в крови и моче у пациентов при синдроме дефицита PTPS характеризуется снижением уровня неоптерина и биоптерина. А птериновый профиль в моче больных при синдроме дефицита DHPR — соответствует нормальным значениям, поэтому диагностический алгоритм включает обязательное определение активности DHPR в крови пациентов при НРА [20].

У всех диагностированных нами пациентов с ВН4-дефицитными синдромами проведение диетотерапии было неэффективным, течение заболевания характеризовалось прогрессирующим неврологическими симптомами на фоне своевременной начатой диетотерапии и нормализации уровня ФА в крови. Клинико-генеалогический анамнез больного при синдроме дефицита DHPR был отягощен: старший брат пациента умер от неизвестного прогрессирующего заболевания ЦНС, протекавшего с НРА. Таким образом, ВН4-дефицитные синдромы — угрожающие жизни заболевания, особенно если лечение начато поздно [8, 15]. Использование диетотерапии в лечении этих пациентов неэффективно. Это объясняется особенностями метаболизма ВН4 как ключевого кофактора биосинтеза и метаболизма таких нейротрансмиттеров, как катехоламины и серотонин [21]. Применение прекурсоров нейротрансмиттеров (L-допа, 5-гидрокситриптофан), сапроптерина дигидрохлорида способствовало существенному улучшению состояния пациентов. К сожалению, ввиду несвоевременной диагностики и, соответственно, поздно начатого лечения эффективность проводимой терапии была ниже по сравнению с таковой по данным литературы [22].

Выводы

Результаты проведенных исследований показывают, что исследование птеринового спектра является важным этапом в дифференциальной диагностике пациентов с НРА, особенно при неэффективности диетотерапии, хорошем контроле уровня ФА, отсутствии позитивной клинической динамики, прогрессировании когнитивных и неврологических нарушений, снижении мышечного тонуса, возникновении судорожного синдрома, наличии экстрапирамидных симптомов.

Поздняя диагностика ВН4-дефицитных синдромов влияет на эффективность лечения пациентов с этими редкими нейрометаболическими нарушениями.

Список литературы

1. Blau N., van Spronsen F.J., Levy H.L. Phenylketonuria // *Lancet*. — 2010. — Vol.376. — P.1417-1427.
2. Shintaku H. et al. Plasma biopterin levels and tetrahydrobiopterin responsiveness // *Mol. Genet. Metab.* — 2005. — Vol.86. — P.104-106.
3. Thony B., Blau N., Mutations in the ВН4-metabolizing genes GTP cyclohydrolase I, 6-pyruvoyl-tetrahydropterine synthase, sepiapterin reductase, carbinolamine-4 α -dehydratase, and dihydropteredine reductase genes // *Hum. Mutat.* — 2006. — Vol.27. — P.870-878.
4. Blau N. et al. Disorders of tetrahydrobiopterin and related biogenic amines. In: *The metabolic and molecular bases of inherited disease*; eds. C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle, B. Childs, B. Vogelstein. — N.Y.: McGraw-Hill Med., 2001. — P.1725-1776.
5. Werner E.R. et al. Tetrahydrobiopterin: biochemistry and pathophysiology // *Biochem. J.* — 2011. — Vol.438. — P.397-414.
6. Longo N. Disorders of ВН4 metabolism // *J. Inherit. Metab. Dis.* — 2009. — Vol.32. — P.333-342.
7. Bonafe L. et al. Mutations in the sepiapterin reductase reductase gene cause a novel tetrahydrobiopterin-dependent monoamine neurotransmitter deficiency without hyperphenylalaninemia // *Am. J. Hum. Genet.* — 2001. — Vol.69. — P.269-277.
8. Opladen T. et al. Clinical and biochemical characterization of patient with early infantile onset of autosomal recessive GTP cyclohydrolase I deficiency without hyperphenylalaninemia // *Mov. Disord.* — 2011. — Vol.26. — P.157-161.
9. Blau N., Thony B. Disorders of tetrahydrobiopterin metabolism. In: *Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism*; eds. K. Sarafoglou, G.F. Hoffmann, K.S. Roth. — N.Y.: McGraw-Hill Med., 2009. — P.170-175.
10. Opladen T., Hoffmann G.F., Blau N. An international survey of patients with tetrahydrobiopterin deficiencies presenting with hyperphenylalaninaemia // *J. Inherit. Metab. Dis.* — 2012. — Vol.35, N6. — P.963-973.
11. Blau N. et al. Phenylketonuria and ВН4 deficiencies. — Bremen: UNI-MED, 2010. — 1st Ed.
12. Smith I., Clayton B.E., Wolff O.H. New variant of phenylketonuria with progressive neurological illness unresponsive to phenylalanine restriction // *Lancet*. — 1975. — Vol.1. — P.1108-1111.
13. Blau N. Genetics of phenylketonuria: then and now // *J. Hum. Mut.* — 2016. — Vol. 37, N. 6. — P. 508-515,
14. Blau N., Duran M., Gibson K.M. Laboratory guide to the methods in biochemical genetics. — Berlin — Heidelberg: Springer — Verlag, 2008. — P.665-684.
15. Burlina A., Blau N. Tetrahydrobiopterin disorders presenting with hyperphenylalaninemia. In: *Congenital neurotransmitter disorders. A clinical approach*; eds. Hoffmann G.F., Blau N. — N.Y.: Nova Biomedical., 2014. — P.39-51.
16. van Spronsen F.J., Hoeksma M., Reijngoud D.J. Brain dysfunction in phenylketonuria: is phenylalanine toxicity the only possible cause // *J. Inherit. Metab. Dis.* — 2009. — Vol.32, N1. — P.46-51.
17. Hoffmann G.F. Diseases of neurotransmission — from bench to bed. — Heilbron: SPS Verlagsgesellschaft, 2006. — P.45-55.
18. Luezzi V. et al. Phenotypic variability, neurological outcome and genetics background of 36 patients with 6-pyruvoyl-tetrahydropterine synthase deficiency // *Clin. Genet.* — 2010. — Vol.77. — P.249-257.
19. BIoDEF-International Database of Tetrahydrobiopterin Deficiencies [Internet]; Available at: biopku.org: Databases of Pediatric Neurotransmitter Disorders inc. PKU www.biopku.org accessed May 2010.
20. Opladen T. et al. Diagnosis of tetrahydrobiopterin deficiency using filter paper blood spots: further development of method and 5 years' experience // *J. Inherit. Metab. Dis.* — 2011. — Vol.34. — P.819-826.
21. Hoffmann G.F. Congenital neurotransmitter disorders. A clinical approach — New York: Nova Biomedical, 2014. — 1st Ed.
22. Jaggi L. et al. Outcome and long-term follow-up of 36 patients with tetrahydrobiopterin deficiency // *Mol. Gen. Metab.* — 2008. — Vol.93. — P.295-305.