

**О.П. Здибська, О.Б. Хміль, Н.А. Показій, Г.В. Гринюк**  
*Харківський національний медичний університет,  
Харківський міжобласний спеціалізований медико-генетичний центр –  
центр рідкісних (орфанних) захворювань, м. Харків, Україна*

## **ОЦІНКА СТАНУ ДОРΟΣЛИХ ПАЦІЄНТІВ З ФЕНІЛКЕТОНУРІЄЮ, ЯКІ НЕ ПРОЙШЛИ НЕОНАТАЛЬНИЙ СКРИНІНГ**

### **ВСТУП**

Фенілкетонурія (ФКУ) є спадково обумовленим порушенням обміну незамінної амінокислоти фенілаланіну (ФА), що розвиваються в результаті дефіциту ферменту фенілаланін-4-гідроксилази (РАН) або його кофактора тетрагідробіоптерина. За даними неонатального скринінгу, який проводиться в Харківському міжобласному спеціалізованому медико-генетичному центрі-центрі рідкісних (орфанних) захворювань (ХМСМГЦ-ЦР(О)З), частота виявлення ФКУ в Північно-Східному регіоні України становить 1:6600. Найбільш часто зустрічаються класичні форми ФКУ, при яких дієтотерапія є єдиним ефективним методом лікування. На частку «атипових» форм захворювання випадає 1-3% випадків. Але, навіть у пацієнтів, яким проводили терапію з раннього віку, можуть виникати неврологічні і психіатричні проблеми, враховуючи, що не завжди ФКУ є єдиним обмінним порушенням, не кажучи вже про хворих з пізно встановленим діагнозом. Висловлено припущення про можливість підвищення ефективності лікування пацієнтів з ФКУ за рахунок аналітичної оцінки показників амінокислот крові та органічних кислот сечі (О.Я. Гречанина, 2013р.).

### **МЕТА**

Оцінити доцільність моніторингу амінокислот крові та органічних кислот сечі для ефективності патогенетичної корекції.

### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

У ХМСМГЦ-ЦР(О)З було проведено обстеження 34 сімей з 11 областей України, які мають дітей з ФКУ, які не були в програмі неонатального скринінгу. Контрольна група складала 18 осіб, діагноз ФКУ яким було встановлено під час проведення масового селективного скринінгу. У 19 дітей з гіперфенілаланінемією (ГФА), резистентною до лікування спеціальною дієтою був проведений пошук недостатності кофактора тетрагідробіоптерина (ВН4).

### **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ**

При цьому обстеженні було виявлено, що віковий діапазон пацієнтів на момент встановлення їм діагнозу ФКУ склав від 6-ти місяців до 4-х років, найбільш часто – в 35% випадків – у віці від 1-го до 2-х років. Діапазон рівня ФА в сухих плямах крові склав 4,1-33,2 мг% (норма 0,1-2,5 мг%). Всім пацієнтам було проведено молекулярно-генетичне дослідження мутації R408W гена РАН. Дана мутація зустрічалася в 29-ти сім'ях (85%), причому у 13-ти сімей (38%) діти були гомозиготними носіями.

При дослідженні біохімічних показників крові було встановлено, що найбільш часто зустрічаються наступні зміни: підвищення рівнів кальцію і лактатдегідрогенази – у 29,4%, підвищення рівня трансаміназ – у 26,6%, порушення ліпідного обміну – у 23,5%; зниження глюкози, сечовини і сечової кислоти – у 17,6% пацієнтів.

В результаті дослідження поліморфних варіантів генів системи фолатного циклу були виявлені різні варіанти мутацій: компаунд Htzg MTHFR C677T / MTRR A66G, компаунд Htzg MTHFR C677T / MTR A2756G. Генотип Hmzg MTHFR C677T; Htzg MTR A2756G; Htzg MTHFR C677T були виявлені в 15%. Відповідно, приблизно у 30% було виявлено підвищення рівня гомоцистеїну крові більше 12 мкмоль / л (у 2-х понад 50 мкмоль / л). Отримані показники дозволили запідозрити, що в цих випадках ми мали справу з поєднаним порушенням обміну амінокислот – ФА і метіоніну (Мет). Дана синтропія вказує на необхідність більш специфічного підходу до дієтотерапії – елімінації з раціону не тільки ФА, а й Мет. Для пошуку атипових форм ФКУ у дітей, які не реагували належним зниженням цифр ФА при лікуванні спеціальними продуктами харчування було проведено забір крові для дослідження недостатності ВН4. Дослідження були виконані в лабораторії клінічної хімії та біохімії м. Цюрих (Швейцарія), проф. Н. Блау.

Були отримані наступні результати:

- зниження активності дегідроптерінредуктази (ДГПР) – 9 (40,91%)
- зниження рівня неоптерину – 10 (45,45%)
- зниження рівня біоптеріна – 2 (9,09%)
- дефект ДГПР, редукція активності ферменту – 2 (10,53%)
- часткова редукція активності, можливо, гетерозиготне носійство ДГПР – 4 (21,05%).

Оцінюючи неврологічний статус обстежуваних пацієнтів, були встановлені наступні порушення нервової системи: ураження черепно-мозкової іннервації – 26,5%, пірамідна недостатність – 64,7%, тонусні порушення – 41,2%, стереотипії – 11,7%, лікворно-гіпертензійний синдром – 5,8%, підкорковий синдром – 2,9%, ехोलалія – 2,9%. При обстеженні контрольної групи, з ФКУ, були отримані такі дані: ураження черепно-мозкової іннервації – 14,7%, пірамідна недостатність – 32,3%, тонусні порушення – 32,3%. Інші зміни виявлені не були. Також проводилася порівняльна характеристика психічних порушень у обох груп. Розумова відсталість різного ступеня тяжкості була діагностована у 73,5% пацієнтів з пізнодіагностованою ФКУ, причому важка ступінь розумової

відсталості (олігофренія) – склала 26%. У контрольній групі розумової відсталості не було виявлено. Психічні порушення у даної групи були представлені у вигляді легкої затримки психо-мовного розвитку у 29% пацієнтів. Крім того, в основній групі були виявлені і інші нервово-психічні порушення, відсутні в контрольній групі: астено-невротичний синдром, епісиндром, obsесивно-компульсивний розлад, емоційно-вольове порушення, дефіцит уваги.

### **ВИСНОВКИ**

Пізня діагностика ФКУ призводить до повної маніфестації порушення обміну речовин і до інвалідації. Завдяки введенню масового скринінгу стала можлива рання діагностика ФКУ, а значить і адекватне лікування, яке дозволяє запобігти або звести до мінімуму виявлені в даному обстеженні патологічні прояви. Виявлення атипичних форм зобов'язує проводити лікування за допомогою попередників нейротрансмітерів або препаратами ВН4. З огляду на поєднання порушення обміну декількох амінокислот – ФА і Мет, необхідно створювати нове спеціальне лікувальне харчування – суміш без вмісту даних амінокислот.

Надійшло до редакції 29.03.2018 р.  
Підписано до друку 03.04.2018 р.