



УДК 616-008.9-056.7:575.224.4]-053-07:001.895(571.6)

Д.А. Касимов^{1,2}, Н.В. Сикора², В.А. Филонов¹

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ФЕНИЛКЕТОНУРИИ НА ТЕРРИТОРИИ ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА

¹Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru;
²КГБУЗ «Перинатальный центр», 680028, ул. Истомина, 85, тел. 8-(4212)-45-41-61, г. Хабаровск

Резюме

Представлены результаты исследования распространенности фенилкетонурии и спектра мутаций гена фенилаланингидроксилазы (ФАГ) среди больных фенилкетонурией (ФКУ), проживающих на территории Хабаровского края, Сахалинской области, Еврейской автономной области и Магаданской области. Наиболее высокая частота ФКУ выявлена на Сахалинской области. Наиболее распространенной оказалась мутация R408W. Большинство выявленных мутаций имеют европейское происхождение. Обнаружены также мутации, ассоциированные с ФКУ, характерные для Юго-Восточной Азии.

Ключевые слова: фенилкетонурия, ген фенилаланингидроксилазы, мутации.

D.A. Kasimov^{1,2}, N.V. Sikora², V.A. Filonov¹

ETIOLOGY AND EPIDEMIOLOGY OF PHENYLKETONURIA IN THE FAR EAST

¹Far eastern state medical university;

²Perinatal center, Khabarovsk

Summary

Mutations associated with phenylketonuria (PKU) type I were identified in 31 unrelated PKU patients from the Far East, registered and treated in the medicogenetic clinics. Mutation R408W was proven to be the most common. Most of mutations identified in this study are of European origin. We also found mutations common for South Eastern Asia.

Key words: phenylketonuria, phenylalanine hydroxylase gene, mutations.

Фенилкетонурия (ФКУ) – распространенное наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Фенилкетонурия I типа обусловлена недостаточной активностью фермента фенилаланингидроксилазы (ФАГ) и, как следствие, накоплением фенилаланина и его производных, оказывающих токсическое действие на центральную нервную систему [1]. Фенотипическими проявлениями ФКУ являются микроцефалия, судороги, аллергический дерматит, гипопигментация волос, кожи и радужки глаза. Без своевременного лечения больные ФКУ имеют выраженную умственную отсталость, причем тяжесть заболевания зависит от типа мутации [7].

Частота заболевания в разных популяциях различна: от 1:4500 в Ирландии и Турции до 1:100000 в Японии. В России частота фенилкетонурии составляет 1:7142 [6]. В связи с широким распространением заболевания и возможностью его коррекции при своев-

ременной и точной постановке диагноза изучение наследования ФКУ и ее профилактика является весьма актуальным.

Цель исследования – оценка распространенности ФКУ на территории Дальнего Востока. Идентификация мутаций гена ФАГ у больных ФКУ, проживающих на территории Дальневосточного Федерального округа. Изучение частоты и спектра мутаций в гене ФАГ и анализ возможных сочетаний обуславливающих ФКУ аллелей.

Материалы и методы

Исследованы больные ФКУ из Хабаровского края (25 человек), Сахалинской области (3 человека), Еврейской Автономной области (1 человек) и Магаданской области (2 человека). Диагноз заболевания ФКУ устанавливался на основании данных неонатального скрининга, клинического и биохимического обсле-

дования врачом-генетиком. В лаборатории медико-генетической консультации КГБУЗ «Перинатальный центр» проведено исследование ДНК больных ФКУ на наличие мутаций R408W, P281L, R261Q, R158Q, R252W, I65T, IVS10nt546, E280K гена ФАГ, являющихся наиболее частыми в европейских популяциях. Геномную ДНК выделяли из ядродержащих клеток периферической крови пациентов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Результаты и обсуждение

За период с 1992 по 2013 годы по программе неонатального скрининга обследованы 484 864 новорожденных, среди них выявлено 76 больных ФКУ.

В Хабаровском крае выявлено за эти годы 45 больных, Сахалинской области – 23 больных, Еврейской автономной области – 4 больных и в Магаданской области – 4 больных. На основании этих данных нами подсчитана частота ФКУ в Хабаровском крае, которая составляет **1:7108**. В Сахалинской области частота ФКУ составляет **1:4591**. На территории Еврейской Автономной области частота ФКУ **1:13278**. В Магаданской области частота ФКУ составляет **1:11259**.

Таким образом, распространенность ФКУ в Хабаровском крае и Сахалинской области выше, чем в среднем по России (1:7142), и одна из самых высоких среди регионов России. Это делает актуальным изучение молекулярно-генетических особенностей данного заболевания в регионах.

Мутация R408W

Нами установлено, что эта мутация является самой распространенной среди больных ФКУ в исследованных регионах, как и в большинстве европейских популяций славянского происхождения.

Среди больных ФКУ в исследованных регионах аллель с данной мутацией встретился с частотой 54,8 %. Она была обнаружена у 17 человек из 31 обследованных, из них в гомозиготном состоянии – у 11 (64,7 %) человек, у остальных 6 (35,3 %) – в состоянии компаунда с другими мутациями. В 4 случаях – R261Q, в 2 случаях – P281L, по одному выявлены компаунды, где второй аллель имеет мутации R158Q и IVS12nt.

Частота мутации R408W в исследуемых регионах одна из самых высоких среди исследованных популяций Российской Федерации. Она соответствует данным по Удмуртии и Курской области, несколько выше, чем в Санкт-Петербурге и Томской области, и существенно превышает частоту данной мутации в Новосибирской, Московской, Воронежской областях, Башкортостане, Краснодарском крае и других регионах [3, 4, 5, 8].

Мутация IVS12nt

Мутация IVS12nt была выявлена в гетерозиготном состоянии у 3 больных ФКУ. В гомозиготном состоянии она обнаружена не была ни у кого из обследованных. В целом частота встречаемости этой мутации в исследуемой выборке составила 9,7 %, что согласуется с ранее изученными популяциями Санкт-Петербурга, Москвы и Московской области, Молдовы [3, 8].

Мутация R261Q

Мутация R261Q выявлена у 5 пациентов в гетерозиготном состоянии, в состоянии компаунда с мутаци-

ей R408W, IVS12nt. Частота ее составляет 16,1 %, что несколько превышает показатели по России.

Мутация R158Q

Мутация R158Q обнаружена у 1 пациента в гетерозиготном состоянии, в компаунде с R408W. Частота данной мутации 3,2 %, что соответствует данным в ранее изученных популяциях России [4, 5].

Мутация R252W

Мутация R252W встретилась также у 2 пациентов в гетерозиготном состоянии, в 1 случае в компаунде с R408W. Частота данной мутации в обследуемой выборке составила 6,5 %, что согласуется с данными литературы по другим регионам нашей страны [3, 4].

Мутация IVS10nt

Мутация IVS10nt в исследуемой нами выборке не встретилась ни у одного больного ФКУ. В других регионах России и СНГ данная мутация является одной из самых частых [3, 4, 5, 8].

Мутация P281L

Мутация P281L в исследуемой нами выборке встретилась у 1 пациента в гетерозиготном состоянии. В регионах России и СНГ данная мутация является одной из наиболее частых [4, 5].

Около 20 % от числа выявленных мутаций приходится на долю малораспространенных, которые не диагностируются при использовании альтернативных определению нуклеотидных последовательностей методов выборочной генодиагностики.

У 2 пациентов не было обнаружено ни одной мутации в гене ФАГ. В этих случаях заболевание, возможно, обусловлено мутациями в генах, кодирующих белки, отвечающие за синтез кофактора ФАГ – тетрагидробиоптерина (QDRP, PTS, PCD, GTPCH).

На территории Хабаровского края, Сахалинской области, Магаданской области, Еврейской автономной области мутация R408W является мажорной.

Известно, что у 80 % больных ФКУ тяжесть клинических проявлений заболевания зависит от генотипа, которым определяется остаточная активность фермента ФАГ и выраженность гиперфенилаланиемии [1, 2]. Среди больных ФКУ, которым была проведена ДНК-диагностика, 14 детям нами поставлен диагноз средней ФКУ по результатам неонатального скрининга (уровень ФА в сыворотке крови на момент постановки диагноза составлял более 10 мг/дл и менее 20 мг/дл). Эти пациенты имеют следующие генотипы: R408W/R261Q, R408W/R158Q, R408W/P281L, R261Q/R261Q. Наши данные согласуются с данными других исследователей: мутации R261Q и R158Q описаны у больных и с умеренной ФКУ, и с тяжелой (Guldberg P. с соавт., 1998). Наличие мутации IVS12nt описано только при тяжелой классической ФКУ. Остальные 15 больных имеют диагноз классической ФКУ по результатам неонатального скрининга (уровень ФА в сыворотке крови на момент постановки диагноза выше 20 мг/дл). Эти дети имеют генотипы: R408W/R408W, R408W/E280K, R408W/nd, R252W/nd, IVS12nt/R408W. Выявленные у них мутации в гене ФАГ, по данным литературы, чаще встречаются именно при тяжелой форме ФКУ [8]. И у 2 детей при рождении установлена легкая форма – ГФА. Генотипы с легкой формой представлены: nd/nd, R261Q/nd, E280K/nd.

Таким образом, проведенный анализ мутаций в гене ФАГ в семьях с ФКУ в исследованных регионах выявил, что мутация R408W встречается с частотой 54,8 %, т. е. является мажорной. Это соответствует данным по ранее изученным популяциям Восточной Европы, которые имеют славянское происхождение. Частота этой мутации в Хабаровском крае, Сахалинской области одна из самых высоких по России и странам СНГ. Остальные изученные мутации гена ФАГ (P281L, R261Q, R158Q, R252W, E280K, IVS10nt, IVS12nt) имеют происхождение из Западной Европы и стран Средиземноморья.

Выводы

1. Таким образом, мутация R408W является мажорной для исследованных регионов, она обнаружена в

54,8 % заведомо дефектных генов, что делает ее высокоинформативной для выявления достоверных гетерозиготных носителей в отягощенных семьях. Этиология ФКУ у больных связана с наличием данной мутации в гомо- или гетерозиготном состоянии.

2. На основании этих данных можно предположить, что распространение фенилкетонурии в Хабаровском крае, Сахалинской области, Магаданской области, Еврейской автономной области связано с потоком генов главным образом из Восточной Европы и в меньшей степени из Западной Европы и стран Средиземноморья.

3. Полученные данные необходимы для пренатальной диагностики в семьях высокого риска, которая позволит в дальнейшем предотвратить рождение детей, больных ФКУ.

Литература

1. Бушуева Т.В. Современный взгляд на проблему фенилкетонурии у детей: диагностика, клиника, лечение // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – № 11. – С. 57-62.
2. Гусейнли Я.С., Аскерова Т.А. Диагностическая значимость определения гиперфенилаланинемии у новорожденных // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – № 7. – С. 18-20.
3. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Барышников Н.В., Поляков А.В., Гинтер Е.К. Особенности распространения наследственных болезней в различных популяциях России // Генетика. – 2007. – № 9. – С. 1246-1254.
4. Зинченко Л.В., Матулевич С.А., Кучер А.Н. Территориальная распространенность и этническое разнообразие мутаций гена ФАГ в Краснодарском крае // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – № 3. – С. 39-42.

5. Напальчикова И.Л., Ахметова В.Л., Закирова Л.К., Магжанов Р.В., Мурзабаева С.Ш., Марданова А.К., Хуснутдинова Э.К. Изучение спектра мутаций гена ФАГ у больных ФКУ в республике Башкортостан // Медицинская генетика. – 2005. – № 5. – С. 236.
6. Новиков П.В., Ходунова А.А. Первые итоги расширенного неонатального скрининга на наследственные болезни обмена веществ в Российской Федерации // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – № 5. – С. 5-12.
7. Оразгалиева М.Г., Святова Г.С. Спектр мутаций гена ФАГ в популяциях РФ // Медицинская генетика. – 2005. – № 5. – С. 243-244.
8. Степанова А.А. Исследование молекулярно-генетической природы фенилкетонурии в выборках российских больных: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – 23 с.

Literature

1. Bushueva T.V. Modern view on the phenylketonuria in children: diagnostics, clinical picture and treatment // Issues of current pediatrics. – 2010. – № 11. – P. 57-62.
2. Guseinli Ya.S., Askerova T.A. Diagnostic value of hyperphenylalaninemia in newborns // Clinical pathology. – 2009. – № 7. – P. 18-20.
3. Zinchenko R.A., Elchinova G.I., Barichnikova N.V., Polyakov A.V., Ginter E.K. Peculiarities of genetically determined diseases prevalence in different populations of Russia // Genetics. – 2007. – № 9. – P. 1246-1254.
4. Zinchenko L.V., Matulevich S.A., Kucher A.N. Territorial prevalence and ethnic diversity of gene PAH mutations in Krasnodar territory // Kuban scientific medical newsletter. – 2006. – № 3. – P. 39-42.
5. Napalchikova I.L., Akhmetova V.L., Zakirova L.K., Magzhanov R.V., Murzabaeva S.Ch., Mardanova A.K.,

- Khucnutdinova E.L. Research on mutation spectrum of PAH gene in patients suffering from phenylketonuria in the republic of Bashkortan // Medical genetics. – 2005. – № 5. – P. 236.
6. Novikov P.V., Khodunova A.A. First results of extended neonatal screening tests dedicated to genetically determined metabolic diseases in Russian Federation. – 2012. – № 5. – P. 5-12.
7. Orazgalieva M.G., Svyatova G.S. Mutation spectrum of PAH gene in population of Russian Federation // Medical genetics. – № 5. – P. 243-244.
8. Stepanova A.A. Research on molecular-genetic nature of phenylketonuria of Russian patients sampling population: authors abstract of Candidate of Medical Science. – M., 2005. – P. 23.

Координаты для связи с авторами: Касимов Дмитрий Александрович – врач-генетик межрегиональной медико-генетической консультации КГБУЗ «Перинатальный центр», аспирант кафедры «Детские болезни» ДВГМУ, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: kassidimi@mail.ru; Сикора Наталья Владимировна – зав. межрегиональной медико-генетической консультацией КГБУЗ «Перинатальный центр», тел. 8-(4212)-45-41-56; Филонов Виталий Алексеевич – д-р мед. наук, профессор кафедры «Детские болезни» лечебного факультета ДВГМУ, тел. 8-(4212)-76-13-96.