

Консенсусное руководство по диагностике и терапии недостаточности тетрагидробиоптерина (ВН₄) различных ТИПОВ

Перевод опубликованного в открытом доступе английского текста «[Consensus guideline for the diagnosis and treatment of tetrahydrobiopterin \(BH₄\) deficiencies](#)» выполнен переводчиком Тимеевым Артёмом Геннадьевичем (cukettle@gmail.com) для психиатра Гилева Артема Андреевича ([сайт](#)), 2021 год.

Томас Опладен, Эдуардо Лопес-Ласо, Элисенда Кортес-Саладелафонт, Тони С. Пирсон, Х. Серап Сиври, Йылмаз Йылдыз, Биргит Ассман, Манджу А. Куриан, Винченцо Леуцци, Саймон Хилс, Саймон Поуп, Франческо Порта, Анжелс Гарсия-Касорла, Томаш Гонзик, Розер Понс, Люк Регаль, Хелли Гоэс, Рафаэль Артуч, Георг Ф. Хоффманн, Габриэлла Хорват, Беат Тёни, Сабин Шолль-Бюрги, Альберто Бурлина, Марсел М. Вербек, Марио Мастранджело, Дженнифер Фридман, Тесса Вассенберг, Катрин Ельч, Ян Кулганек, Оя Кусейри Хюбшман (Thomas Opladen, Eduardo López-Laso, Elisenda Cortès-Saladelafont, Toni S. Pearson, H. Serap Sivri, Yilmaz Yildiz, Birgit Assmann, Manju A. Kurian, Vincenzo Leuzzi, Simon Heales, Simon Pope, Francesco Porta, Angeles García-Cazorla, Tomáš Honzík, Roser Pons, Luc Regal, Helly Goez, Rafael Artuch, Georg F. Hoffmann, Gabriella Horvath, Beat Thöny, Sabine Scholl-Bürgi, Alberto Burlina, Marcel M. Verbeek, Mario Mastrangelo, Jennifer Friedman, Tessa Wassenberg, Kathrin Jeltsch, Jan Kulhánek & Oya Kuseyri Hübschmann) от имени Международной рабочей группы по заболеваниям, связанным с нейромедиаторами (iNTD)

Аннотация

Актуальность: Под недостаточностью тетрагидробиоптерина (ВН₄) понимают любое из шести редких нейрометаболических расстройств, характерной особенностью которых является недостаточный синтез моноаминовых нейромедиаторов дофамина и серотонина вследствие нарушения биосинтеза либо регенерации ВН₄. Гиперфенилаланинемия – первичный диагностический признак для большинства типов недостаточности ВН₄, за исключением аутосомно-доминантной недостаточности гуанозинтрифосфатциклогидролазы I и недостаточности сепиаптеринредуктазы. Раннее назначение прекурсоров нейромедиаторов и, по мере необходимости, коррекция гиперфенилаланинемии приводят к значительному улучшению двигательных и когнитивных функций. В разных странах используются разные подходы к ведению пациентов, и это побудило к разработке настоящего руководства, целью которого является гармонизация и оптимизация медицинского обслуживания. Руководство было разработано представителями Международной рабочей группы по нейромедиаторным заболеваниям (iNTD) в соответствии с методологией Шотландской межвузовской коллаборации по руководствам (SIGN), посредством анализа всей доступной информации по диагностике и терапии различных типов недостаточности ВН₄.

Заключение: Несмотря на то, что качество содержащейся в научной литературе доказательной базы в основном было оценено как «низкое» или «очень низкое», это консенсусное руководство будет способствовать гармонизации клинической практики, а также стандартизации и улучшению терапии пациентов с недостаточностью ВН₄.

(Продолжение на следующей странице)

Актуальность

Введение

Термином «недостаточность тетрагидробиоптерина (ВН₄)» описывают шесть редких нейрометаболических заболеваний, вызываемых патогенными вариациями в пяти генах, отвечающих за биосинтез и регенерацию ВН₄. Тетрагидробиоптерин – кофактор, необходимый для работы следующих гидроксилаз ароматических аминокислот: фенилаланингидроксилаза (ФАГ), тирозингидроксилаза (ТГ), две изоформы триптофангидроксилазы (ТФГ 1/2), алкилглицеролмонооксигеназа (АГМО), а также трех изоформ синтазы оксида азота (NO-синтаза 1-3 или NOS1, NOS2, NOS3) (Рис. 1). Ввиду ключевой роли, которую играют ферменты ТГ и ТФГ в синтезе таких моноаминовых медиаторов, как дофамин, серотонин, норадреналин и адреналин, нарушение метаболизма ВН₄ приводит к выраженной недостаточности всех моноаминовых нейромедиаторов. Более того, поскольку ФАГ опосредует преобразование фенилаланина (Phe) в тирозин (Tyr), при всех типах недостаточности ВН₄, за исключением аутосомно-доминантной недостаточности ГТФ-циклогидролазы I (АД-Н-ГТФЦГ) и недостаточности сепиаптеринредуктазы (Н-СР) наблюдается гиперфенилаланинемия (ГФА)[1, 2]. АД-Н-ГТФЦГ является самой частой причиной развития дофа-зависимой дистонии (ДЗД) – клинического синдрома, характеризующегося дистонией, колеблющейся по выраженности в течение суток и дающей очень хороший терапевтический ответ на терапию леводопой (L-дофой). Другое название АД-Н-ГТФЦГ – аутосомно-доминантный синдром Сегавы (DYT5a), в то время как аутосомно-рецессивный синдром Сегавы (DYT5b) обычно вызывается мутациями гена TH (DYT5b).

Синтез и регенерация ВН₄ – процесс, включающий в себя несколько реакций, катализируемых пятью разными ферментами. Гуанозинтрифосфатциклогидролаза I (ГТФЦГ, EC 3.5.4.16), 6-пирувоилтетрагидробиоптеринсинтаза (6-ПТПС, EC 4.2.3.12), и сепиаптеринредуктаза (СР, EC 4.1.1.17) – ферменты, участвующие в биосинтезе ВН₄. Птерин-4-альфа-карбиноламиндегидратаза (ПКД, EC 4.2.1.96) и q-дигидробиоптеринредуктаза (ДГПР, EC 1.5.1.34) обеспечивают регенерацию ВН₄ (Рис. 1). Все заболевания наследуются по аутосомно-рецессивному типу (AR), за исключением недостаточности ГТФ-циклогидролазы (Н-ГТФЦГ), наследуемой как по аутосомно-рецессивному, так и по аутосомно-доминантному (АД) типу (Таблица 1).

Точная мировая распространенность недостаточности ВН₄ остается неизвестной, и от страны к стране наблюдается большой разброс показателей [3, 4]. Средний показатель заболеваемости для ГФА всех типов, обнаруживаемых в рамках программ неонатального скрининга (ННС) в Европе, составляет приблизительно 1:10000 [5], и недостаточность ВН₄ предположительно составляет около 1-2% этих случаев. Недостаточность ПТПС (Н-ПТПС) является наиболее распространенной из всех форм недостаточности ВН₄, ассоциированных с ГФА (приблизительно 54% случаев), за ней следует недостаточность ДГПР (Н-ДГПР, приблизительно 33% случаев) [3]. В одной публикации для АД-Н-ГТФЦГ указывается распространенность 2.96 случаев на миллион [6], однако ввиду того, что во многих работах отсутствует четкое разделение данного заболевания на ДЗД или синдром Сегавы типа AD или AR, и не всегда упоминаются вызвавшие болезнь мутации, окончательная оценка распространенности не представляется возможной [7]. Видимо, большое количество пациентов остаются недиагностированными [8,9,10]. Недавно было обнаружено новое заболевание, которое следует включать в дифференциальную диагностику ГФА: причина заболевания – биаллельные мутации гена DNAJC12, неврологический фенотип пациентов разнообразен, у пациентов может отмечаться ГФА [11, 12].

Лабораторные и клинические признаки, отмечаемые у пациентов с недостаточностью ВН₄, связаны с двумя основными патофизиологическими механизмами: с развитием ГФА и с истощением моноаминовых нейромедиаторов в центральной нервной системе (ЦНС).

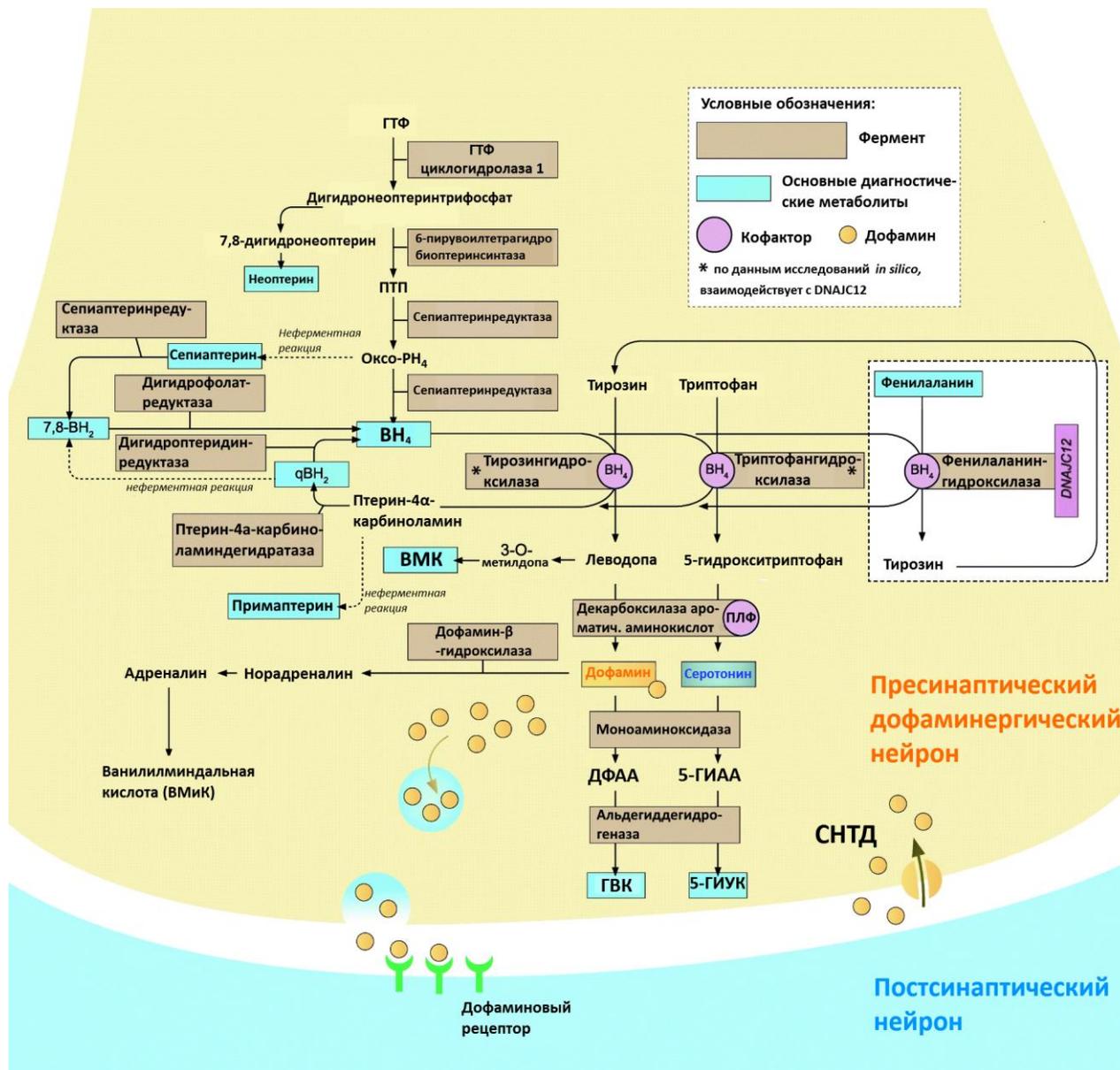


Рисунок 1. Биосинтез и регенерация тетрагидробиоптерина (BH₄) и выполняемая им роль кофактора в реакциях синтеза серотонина, дофамина и других катехоламинов, а также при катализе фенилаланина. Упрощенная схема биосинтеза и регенерации тетрагидробиоптерина (BH₄) в пресинаптическом окончании аксона. BH₄ является незаменимым кофактором таких гидроксилаз ароматических аминокислот, как фенилаланингидроксилаза (ФАГ), тирозингидроксилаза (ТГ) и триптофангидроксилаза (ТРН) – они катализируют важные реакции в цепочках синтеза таких моноаминов, как дофамин, серотонин, норадреналин и адреналин. На рисунке не представлена алкилглицеролмонооксигеназа (АГМО) и синтазы оксида азота (NO-синтазы).

5-ГИУК, 5-гидроксииндолуксусная кислота; 5-ГИАА, 5-гидроксииндолацетальдегид; 7,8-ВН₂, 7,8-дигидробиоптерин; ВН₄, тетрагидробиоптерин; ДФУК, 3,4-дигидроксифенилуксусная кислота; ДФАА, 3,4-дигидроксифенилацетальдегид; СНТД, синдром недостаточности транспортера дофамина; ГТФ, гуанозин-5'-трифосфат; ГВК, гомованилиновая кислота; Оксо-РН₄, оксо-2-гидрокси-тетрагидробиоптерин; ПЛФ, пиридоксаль 5'-фосфат; ПТП, 6-пирувоилтетрагидроптерин; qВН₂, хиноидная форма дигидробиоптерина; ВМок, ванилилмолочная кислота; ВМК, ванилилминдальная кислота; ВТМ 2, везикулярный транспортер моноаминов.

Таблица 1. Номенклатура заболеваний, вызывающих недостаточность ВН₄

Название заболевания	Альтернативное название	Сокращение	Аббревиатура гена	Тип наследования	Затронутый фермент	Код OMIM
Аутосомно-доминантная недостаточность ГТФ-циклогидролазы 1	Синдром Сегавы (аутосомно-доминантный), ДОФА-зависимая дистония	АД-Н-ГТФЦГ, DYT5a	<i>GCH1</i>	АД	ГТФЦГ I	128230
Аутосомно-рецессивная недостаточность ГТФ-циклогидролазы 1	–	АР-Н-ГТФЦГ, DYT/PARK- <i>GCH1</i>	<i>GCH1</i>	АР	ГТФЦГ I	233910
Недостаточность 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтазы	–	Н-ПТПС, DYT/PARK- <i>PTS</i>	<i>PTS</i>	АР	ПТПС	261640
Недостаточность сепиаптеринредуктазы	–	Н-СР, DYT/PARK- <i>SPR</i>	<i>SPR</i>	АР	СР	612716
Недостаточность q-дигидроптеридинредуктазы	–	Н-ДГПР, DYT/PARK- <i>QDPR</i>	<i>QDPR</i>	АР	ДГПР	261630
Недостаточность птерин-4-альфа-карбиноламиндегидратазы	Примаптеринурия	Н-ПКД	<i>PCBD1</i>	АР	ПКД	264070

Сокращения в таблице: АР - аутосомно-рецессивный, АД - аутосомно-доминантный, Н-ДГПР - недостаточность дигидроптеридинредуктазы, *GCH1* - ГТФ-циклогидролаза 1, Н-ГТФЦГ - недостаточность гуанозинтрифосфатциклогидролазы 1, *PCBD1* - птерин-4-альфа-карбиноламиндегидратаза, Н-ПКД - недостаточность птерин-4-альфа-карбиноламиндегидратазы, Н-ПТПС - недостаточность 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтазы, *PTS* - 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтаза, *QDPR* - редуктаза хиноидного дигидробиоптерина, СР - сепиаптеринредуктаза, Н-СР - недостаточность сепиаптеринредуктазы.

Церебральная токсичность вследствие ГФА многофакторна. В число наиболее известных обсуждаемых гипотез входят: 1) конкурентное ингибирование транспортера, отвечающего за перенос через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) больших нейтральных аминокислот (англ. large neutral amino acids, LNAA), в том числе тирозина и триптофана, сопровождающееся сниженным синтезом белков и нейромедиаторов; 2) снижение синтеза холестерина и производства миелина, а также непосредственное токсическое действие в отношении миелина; 3) ингибирование тирозингидроксилазы и триптофангидроксилазы; 4) окислительный стресс; 5) сложный процесс снижения глутаматергической синаптической передачи сигнала; 6) ингибирование пируваткиназы; 7) дисрегуляция кальциевого гомеостаза [5, 13].

Второй, клинически доминирующий, патофизиологический механизм неврологической дисфункции при недостаточности ВН₄ заключается в недостаточности церебральных нейромедиаторов дофамина, серотонина и норадреналина. Процессы, наиболее сильно ассоциируемые с дофамином – контроль произвольных движений, а также процессы обучения и поведенческие реакции, связанные с вознаграждением [14]. Норадреналин – модулятор бодрствования [15], а серотонин в основном оказывает влияние на высшие мыслительные функции и поведение. Вместе с тем более глубокий взгляд на сложные механизмы нейротрансмиссии в ЦНС показывает, что моноаминергические нейроны и их нейромедиаторы имеют множество сходных свойств, значительно пересекаются в выполнении множества функций, и крайне скоординированы в процессе совместного модулирования множества процессов, протекающих в мозге. В итоге и дофамин, и серотонин, и норадреналин связаны с модулированием высших когнитивных и исполнительных функций, поведенческих реакций, настроения, внимания, восприятия боли, двигательного контроля и многих других церебральных процессов [16]. Следовательно, объяснять любой отдельный клинический симптом недостаточностью конкретного нейромедиатора, скорее всего, было бы излишним упрощением. Вместе с тем общие признаки недостаточности дофамина в первую очередь включают в себя паркинсонизм и дистонию, а в раннем младенчестве также треморные, хореоформные и иные произвольные движения, в то время как недостаточность серотонинергической активности, как считается, проявляется нарушением паттернов сна, дисрегуляцией настроения и нестабильностью температуры тела [17].

С связи с наличием двух указанных патофизиологических механизмов, терапевтические стратегии направлены в основном на коррекцию ГФА на периферии и на восполнение недостаточности нейромедиаторов в мозге. Разработка настоящего документа, первого консенсусного руководства по диагностике и терапии различных типов недостаточности ВН₄, была осуществлена нами в рамках Международной рабочей группы по заболеваниям, связанным с нейромедиаторами (iNTD, www.intd-online.org) с использованием методологии Шотландской междуниверситетской коллаборации по разработке клинических руководств (SIGN). В основе рекомендаций лежит систематический обзор доступной литературы и результаты консенсусных совещаний рабочей группы iNTD по написанию руководства. Настоящее руководство предназначено для специалистов по метаболизму, детских и взрослых неврологов, педиатров, специалистов по интенсивной терапии, медсестер и парамедиков, работающих с пациентами, страдающими недостаточностью ВН₄.

Методы

Состав группы по работе над руководством и хронология его создания

В целях контроля над процессом разработки руководства был создан исполнительный комитет (ТО (председатель), ОКН (секретарь, координатор подгруппы), ELL, ECS, JK (координаторы подгрупп) и KJ (координатор проекта)). Было создано четыре подгруппы, каждую из которых

возглавлял координатор подгруппы (AR/AD Н-ГТФЦГ (ELL), Н-ПТПС (JK), Н-ДГПР (ECS) и Н-ПКД/Н-СР (OKH)). Рабочая группа по написанию руководства включала в себя 24 детских невролога и/или специалиста по метаболизму (TO, ELL, ECS, TP, SSB, BA, MK, VL, WL, FP, AGC, TH, RP, LR, HG, GFH, GH, SBB, AB, MM, JF, TW, JK, OKH), 5 биохимиков (RA, BT, SH, SP, MV), и одного менеджера исследовательских проектов (KJ) из различных европейских стран, а также из США и Канады. Все члены группы были участниками сетевой структуры iNTD и обладали опытом диагностики и терапии недостаточности ВН₄. Проект получил поддержку от пациентских организаций (смотри раздел «общества поддержки пациентов»).

Первое собрание состоялось в Барселоне (Испания) в феврале 2017 года, за ним последовало одно собрание координаторов подгрупп в Гейдельберге (Германия) в ноябре 2017 года и очное собрание группы по написанию руководства в полном составе в Афинах (Греция) в сентябре 2018 года (в рамках встречи членов Общества по исследованию врожденных нарушений метаболизма (SSIEM)).

В согласии с методологией Шотландской межуниверситетской коллаборации по разработке клинических руководств (SIGN), перед сдачей руководства в печать мы предложили двум внешним научным рецензентам с опытом в области нейрометаболических и двигательных расстройств (Никола Лонго (Nicola Longo), Солт-Лейк-Сити, США и Кит Хайланд (Keith Hyland), Атланта, США), а также непрофессиональным рецензентам (Полин Шлейхер, Мелани Кало и Ивана Бадняревич) (Pauline Schleicher, Melanie Kahlo, Ivana Badnjarevic) прокомментировать черновую версию.

Разработка тем и ключевые вопросы

Во время первого собрания был обсужден и уточнен список ключевых вопросов. Ключевые вопросы касались следующих тем: клиническая картина, диагноз (лабораторные тесты, визуализация, электрофизиологические исследования и т.д.), терапия, лечение осложнений и долгосрочное наблюдение, социальные проблемы и возрастной переход (дополнительный файл 1: таблица S1). Каждая из тем рассматривалась каждой из 4 подгрупп, связанных с разными типами недостаточности ВН₄.

Систематический поиск информации в литературе

Систематический обзор литературы, содержащей термин «ВН₄» и связанные с ним термины, был осуществлен весной 2017 года с использованием сайта Pubmed, базы данных Cochrane, базы данных Cinahl, и следующих поисковых терминов: «недостаточность тетрагидробиоптерина», «недостаточность ВН₄», «атипичная ФКУ», «атипичная фенилкетонурия», «недостаточность ПТПС», «недостаточность (6-)пирувоил-тетрагидроптеринсинтазы», «недостаточность СР», «недостаточность сепиаптеринредуктазы», «болезнь Сегавы», «недостаточность ГТФЦГ (I)», «недостаточность ГТФ-циклогидролазы (I)», «недостаточность гуанозин(-5-)трифосфатциклогидролазы (I)», «недостаточность ДГПР», «недостаточность дигидроптеридинредуктазы», «недостаточность птерин(-4а-)карбиноламиндегидратазы», «недостаточность ПКД». Языковые фильтры и фильтры для данных не применялись. Вплоть до окончания разработки руководства в литературную базу данных добавлялись единичные впервые опубликованные рукописи, обладающие очевидной клинической значимостью с точки зрения разработки руководства. В целях поиска дополнительных источников информации производился скрининг библиографических списков, содержащихся в обзорах и в отчетах о сериях случаев. Членов группы по разработке руководства просили порекомендовать разделы книг, могущие иметь отношение к теме. Процесс поиска информации в научной литературе отражен в блок-схеме, содержащейся в сопроводительных материалах (дополнительный файл 2: рисунок S2).

Классификация доказательств и рекомендаций

Настоящее руководство было разработано в соответствии с методологией SIGN [18]. В оценке качества доказательств и при определении степени доказательности рекомендаций коллаборация SIGN полагается на методологию GRADE (“Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation” – «Классификация, оценка, разработка и экспертиза рекомендаций»). Степень достоверности результатов отдельных исследований оценивалась от 4 (наименьшая) до 1++ (наивысшая). Оценка конкретных исходов (например, влияние конкретного препарата на выраженность гипотонуса) отражала качество данных (очень низкое, низкое, умеренное, высокое) в целом по массиву соответствующих публикаций. Рекомендации оценивались как сильные (за или против), условные (за или против), либо указывалось, что рекомендуются дополнительные исследования в этом направлении (таблица 2).

Таблица 2. Формы рекомендаций

Оценка	Рекомендация
Нежелательные последствия явно перевешивают желательные последствия	Сильная рекомендация «против»
Нежелательные последствия, возможно, перевешивают желательные последствия	Условная рекомендация «против»
Желательные последствия почти уравновешены нежелательными последствиями, либо баланс неясен	Рекомендуется проведение исследований; возможна условная рекомендация на использование исключительно в ходе исследований
Желательные последствия, возможно, перевешивают нежелательные последствия	Условная рекомендация «за»
Желательные последствия явно перевешивают нежелательные последствия	Сильная рекомендация «за»

Более того, на основании клинического опыта группы по разработке руководства были сформулированы правила надлежащей практики (ПНП). Связанные с ними публикации подвергались оценке как минимум двумя членами рабочей группы по созданию руководства. Перед началом и в ходе совещаний члены группы по созданию руководства получали инструктаж по стандартизованной оценке литературы с использованием методологий SIGN/GRADE. Все рекомендации подлежали обсуждению в ходе совещаний для достижения консенсуса.

Заявление об ограничении ответственности

Целью настоящего руководства является улучшение ухода за пациентами с недостаточностью ВН₄. Оно не предназначено заменить собой разумный, хорошо информированный подход к медицинской помощи. Несмотря на то, что в основе руководства лежат лучшие доступные данные, массив свидетельств в отношении рассматриваемых заболеваний состоит в основном из исследований, не носящих аналитического характера, и описаний клинических случаев. Более того, некоторые рекомендации отражают экспертное, зачастую консенсусное, мнение. Тем не менее, мы верим, что настоящее руководство, призванное обеспечить прочный фундамент для работы лиц, осуществляющих уход за пациентами с недостаточностью ВН₄, позволит улучшить качество ухода за такими пациентами во всем мире.

Клиническая картина

Сбор информации о клинических фенотипах различных типов недостаточности ВН₄ осуществлялся посредством ретроспективного анализа опубликованных клинических случаев. Между отдельными публикациями наблюдался значительный разноречивостью в плане пунктуальности и мастерства, проявленных авторами при распознавании клинических симптомов, а также при использовании медицинской терминологии для их описания, что приводило к некоторой неточности. Создание первого реестра типов недостаточности ВН₄, сопровождающихся ГФА, в который вносится информация о клинических и биохимических показателях, а также об осуществляемой терапии (база данных пациентов и генотипов, вызывающих ГФА/фенилкетонурию (ФКУ), включая ВН₄-зависимый фенотип, BODEF; <http://www.biorku.org/home/biodef.asp>), сделало доступной более точную информацию о сериях случаев АР-Н-ГТФЦГ, Н-ПТПС, Н-ДГПР и Н-ПКД [3, 19]. Начиная с 2015 года Международная рабочая группа по заболеваниям, связанным с нейромедиаторами (iNTD; <http://www.iNTD-online.org>) поддерживает первый реестр пациентов, страдающих любыми заболеваниями, связанными с нейромедиаторами, обеспечивая возможность стандартизированной долговременной оценки комплексной информации о пациентах [20].

Общая клиническая картина при разных типах недостаточности ВН₄ и дифференциальная диагностика

Главные симптомы недостаточности ВН₄ отражают недостаточность дофамина, а также дисбаланс других нейромедиаторов в ЦНС, в том числе серотонина, норадреналина либо адреналина (таблица 3). Полный клинический фенотип при недостаточности ВН₄ может пересекаться с фенотипами многих других заболеваний, например, детского церебрального паралича [21], однако определенные клинические признаки способны возбудить подозрение о наличии заболевания, связанного с нарушенной нейротрансмиссией (напр. ранний паркинсонизм, окулогирные кризы, внутрисуточные колебания симптомов, либо ДЦП-подобная симптоматика непонятного генеза). Важно отметить, что пациенты образуют широкий спектр в плане тяжести симптоматики – от бессимптомных пациентов, которым не требуется терапия, до пациентов с очень тяжелым течением заболевания.

Таблица 3. Симптомы и признаки, описанные при различных типах недостаточности ВН₄

	Н-ПТПС	Н-ДГПР	АР-Н-ГТФЦГ	Н-СР	Н-ПКД	АД-Н-ГТФЦГ
Количество зарегистрированных случаев	125	77	55	53	19	570
Нервная система						
Задержка развития	+++	+++	+++	+++	+	(+)
(Аксиальный) гипотонус	+++	++	+++	+++	+	(+)
Плохое удержание головы	+	+	+	+		(+)
Гипертонус	++	++	++	++	(+)	++
Эпилепсия	++	+++	+	+		
Когнитивные нарушения	++	+	(+)	++		(+)
Нарушение речевого развития	+	(+)	(+)	+++		(+)
Дизартрия	(+)	(+)		+++		(+)
Двигательные расстройства						
Внутрисуточное колебание симптомов			+	+++		+++
Дистония	+	+	++	+++		+++
Окулогирные кризы	(+)	+	(+)	+++		(+)
Затруднения при ходьбе						+++
Дискинезия/иные непроизвольные движения	+	+	(+)	+ / ++		

	Н-ПТПС	Н-ДГПР	АР-Н-ГТФЦГ	Н-СР	Н-ПКД	АД-Н-ГТФЦГ
Количество зарегистрированных случаев	125	77	55	53	19	570
Паркинсонизм/гипокинезия	+	(+)/+	+	+++		+
Тремор	(+)	(+)	(+)		(+)	+
Атаксия	(+)	(+)		+		(+)
Иное						
Гиперрефлексия	(+)/+	+				++
Раздражительность	(+)/+	+				
Микроцефалия		++	(+)	(+)		
Вегетативная нервная система						
Нестабильная температура тела	(+)	(+)	++	++		
Желудочно-кишечная система						
Гиперсаливация	(+)	+	++	+ / ++		
Трудности с приемом пищи/глотанием	+	+	(+)	++		(+)
Психологические проблемы						
Проблемы поведения	(+)	(+)		(+)		
Психиатрические проблемы	(+)	(+)		++		+
Нарушения сна	(+)	(+)		++		(+)

	Н-ПТПС	Н-ДГПР	АР-Н-ГТФЦГ	Н-СР	Н-ПКД	АД-Н-ГТФЦГ
Количество зарегистрированных случаев	125	77	55	53	19	570
Эндокринные нарушения						
Дефицит гормона роста	(+)					
Низкая масса тела при рождении	++					
Центральный гипотиреоз				(+)		
МОДИ 3-подобный диабет					+	
Иное						
Микроцефалия		++	(+)	(+)		
Утомляемость	(+)	+		(+)		(+)
Рецидивирующие инфекции дыхательных путей	+					
Недоношенность	+	+				
Гипомагниемия					+	

Симптомы и признаки, отмеченные у 570 пациентов с АД-Н-ГТФЦГ, 55 пациентов с АР-Н-ГТФЦГ, 125 пациентов с Н-ПТПС, 77 пациентов с Н-ДГПР, 53 пациентов с Н-СР и 19 пациентов с Н-ПКД.

Очень часто +++ ($\geq 50\%$), часто ++ ($\geq 25\% - < 50\%$), нечасто + ($\geq 10\% - < 25\%$), иногда (+) ($< 10\%$)

Клинические паттерны, специфичные для Н-ПТПС, Н-ДГПР, АР-Н-ГТФЦГ и Н-СР

Производилась оценка симптомов, отмеченных наиболее часто до начала терапии у 125 пациентов с Н-ПТПС, 77 пациентов с Н-ДГПР, 55 пациентов с АР-Н-ГТФЦГ и 53 пациентов с Н-СР. Отличительными признаками недостаточности ВН₄, при обнаружении которых врачу следует включить недостаточность ВН₄ в план дифференциальной диагностики, являются гипотония, нарушения в развитии двигательных навыков, двигательные расстройства (в основном дистония) и паркинсонизм/синдром гипокинеза и скованности (проявляющиеся брадикинезией, экстрапирамидной ригидностью (по типу зубчатого колеса), тремором покоя и/или постуральной неустойчивостью).

В таблице 3 отражена частота отдельных симптомов: приблизительно у 50-75% пациентов с любым из указанных заболеваний отмечается гипотонус, зачастую сопровождающийся слабым удержанием головы, а также периферический гипертонус, в основном затрагивающий конечности. Другим распространенным синдромом является задержка развития – она проявляется в различной степени у свыше 50% пациентов. Специфические нарушения когнитивного и речевого развития были отмечены у приблизительно 50% пациентов с Н-СР и Н-ПТПС и в значительно меньшей пропорции (5-15%) при других формах недостаточности ВН₄. Вместе с тем стоит отметить, что в большинстве исследований не проводилась стандартизованной нейропсихологической оценки, вследствие чего существует риск переоценки либо недооценки когнитивной функции.

Двигательные расстройства, в основном дистония, были отмечены у 60% пациентов с Н-СР, и у меньшего количества пациентов при других формах недостаточности ВН₄ (10-35%). Окулогирные кризы были отмечены у 60% пациентов с Н-СР и только у 5-15% пациентов с Н-ДГПР, АР-Н-ГТФЦГ и Н-ПТПС. Важно отметить, что когорта пациентов с Н-СР состоит из пациентов, чьи клинические признаки описаны очень точно. В связи с этим следует помнить, что указанные симптомы, равно как и те, что описаны ниже, могут быть столь же распространены при формах недостаточности ВН₄, отличных от Н-СР, или даже более распространены, но их частота может недооцениваться в опубликованных отчетах, содержащих менее точные описания фенотипов пациентов.

Дискинезия и другие формы произвольных движений, такие как тремор покоя/постуральный тремор, отмечались нечасто и регистрировались преимущественно у пациентов с Н-СР. Атаксия отмечается нечасто во всех группах пациентов с недостаточностью ВН₄.

Причины раннего паркинсонизма либо синдрома гипокинеза и скованности в младенческом и детском возрасте ограничены небольшим количеством состояний, и при появлении соответствующих симптомов врачу следует включить недостаточность ВН₄ в план дифференциальной диагностики. Паркинсонизм либо синдром гипокинеза и скованности были отмечены примерно у 60% пациентов с Н-СР, 25% пациентов с Н-ПТПС, и 10% пациентов с Н-ДГПР и АР-Н-ГТФЦГ. Внутрисуточное колебание двигательных нарушений (усугубление по ходу дня; последующее ослабление после периода отдыха) в целом считается характерным признаком нейромедиаторных заболеваний. Тем не менее, оно было отмечено у 68% пациентов с Н-СР и только у 10% пациентов с АР-Н-ГТФЦГ.

У пациентов с Н-ДГПР, в частности, могут развиваться эпилептические приступы, в то время как у пациентов с Н-ПТПС приступы случаются не столь часто, и редко отмечаются у пациентов с Н-СР и АР-Н-ГТФЦГ. Не было выявлено какого-либо специфического типа эпилепсии при данных заболеваниях. Любопытно, что у примерно 10% пациентов с Н-ПТПС и Н-ДГПР отмечалась раздражительность и гиперрефлексия, в то время как у пациентов с Н-СР либо АР-Н-ГТФЦГ эти симптомы не выявлялись.

Дисрегуляция вегетативной системы, отражающая нарушение нейромедиаторного гомеостаза и чаще всего проявляющаяся колебаниями температуры тела, была описана в основном у пациентов с Н-СР и АР-Н-ГТФЦГ (почти 35%). У пациентов со всеми типами недостаточности ВН₄ регулярно отмечалось повышенное слюноотделение, опять же, чаще всего при АР-Н-ГТФЦГ и Н-СР (25-40%) и реже при Н-ДГПР и Н-ПТПС (5-15%). Проблемы с глотанием/приемом пищи, предположительно вызванные общими нарушениями моторики и/или орофарингеальной дистонией, отмечались у 20-30% пациентов с Н-СР, Н-ПТПС и Н-ДГПР.

Единичные описания клинических случаев расширили клинический фенотип, добавив к нему такие виды эндокринных нарушений, как дефицит гормона роста (Н-ПТПС) и центральный гипотиреоз (Н-СР) [22, 23]. Сообщается о повышенной частоте недоношенности при Н-ПТПС и Н-ДГПР. У пациентов с Н-ПТПС была отмечена тенденция к низкому весу при рождении [3]. Частота микроцефалии среди пациентов с Н-ДГПР достигала 25%, в отличие от других заболеваний, при которых микроцефалия отмечалась лишь у 1% пациентов.

Различные психиатрические и поведенческие проблемы (в том числе депрессия, тревожность, психоз, обсессивно-компульсивные черты, импульсивность и расстройство дефицита внимания) а также нарушения сна при всех формах недостаточности ВН₄ отмечаются редко. Вместе с тем психиатрические и поведенческие проблемы, вероятно, недооцениваются при диагностике, за исключением Н-СР, при которой они были отмечены у 45% пациентов [21, 24,25,26,27,28].

Рекомендация №1: (сильная): Возможность наличия недостаточности ВН₄ следует рассмотреть у пациентов с необъяснимыми изменениями мышечного тона (гипотонус/гипертонус), двигательными нарушениями (дистония, окулогирный криз), паркинсонизмом или синдромом гипокинеза и скованности, вегетативной дисфункцией или внутрисуточным колебанием симптомов.

Рекомендация №2: (сильная): Последующее наблюдение за пациентом должно включать оценку психиатрических или поведенческих проблем и расстройств сна.

Клинические признаки, специфичные для Н-ПКД

Н-ПКД является наиболее редкой формой недостаточности ВН₄. В научной литературе содержится четкое клиническое описание всего лишь 19 пациентов с заболеванием (таблица 3). У большинства пациентов, представленных в базе данных BIODDF, заболевание протекало бессимптомно (по состоянию на 01.05.2019), хотя у нескольких пациентов отмечались преходящие изменения мышечного тонуса, легкий тремор либо преходящая и очень слабовыраженная задержка моторного развития [29]. Вместе с тем, мутации гена *PCBD1* ассоциированы с гипوماгнемией и с риском развития HNF1A-подобного диабета взрослого типа у молодых (MODY3-диабета) в период полового созревания [30], в связи с чем пациентов с мутациями *PCBD1* необходимо обследовать на наличие этих заболеваний.

Рекомендация №3: (сильная): Пациентов с Н-ПКД необходимо обследовать на наличие гипوماгнемии и на предмет развития HNF1A-подобного MODY3-диабета в период полового созревания.

Клинические признаки, специфичные для АД-Н-ГТФЦГ

Выборка, на которой была проанализирована информация о спектре клинических симптомов при АД-Н-ГТФЦГ до начала терапии, составила 570 пациентов (Таблица 3). Во многих отношениях клинические симптомы АД-Н-ГТФЦГ значительно отличаются от симптомов остальных форм недостаточности ВН₄. Наблюдается более мягкий фенотип, доминирующими чертами которого в более чем 50% случаев является дистония одной или обеих ног – постуральная либо связанная с

активностью, и проявляющаяся в виде нарушений походки. Внутрисуточное колебание выраженности двигательных симптомов, усугубление которых отмечается ближе к концу дня, крайне характерно для АД-Н-ГТФЦГ, особенно в первые тридцать лет [9]. После этого колебания становятся менее заметными. В отсутствие терапии фокальная или сегментная дистония обычно прогрессирует до уровня мультифокальной или даже генерализованной дистонии (наблюдается у 15% пациентов), что сопровождается в некоторых случаях (у 13% пациентов) развитием признаков паркинсонизма. Клиническая картина на втором десятилетии жизни характеризуется наличием дистонии рук, связанной с действиями, и иногда ассоциированной с двигательными нарушениями мышц шеи, наличием асимметричного тремора и паркинсонизма [8]. По достижении 20 лет в клинической картине начинает доминировать (> 80%) паркинсонизм (изолированный либо в сочетании с дистонией). С возрастом прогрессирование дистонии (в плане выраженности симптомов и распространения симптомов на ранее не затронутые части тела) замедляется, внутрисуточные колебания симптомов также ослабевают, и на четвертом десятилетии жизни наблюдается почти стабильное состояние пациента. У пациентов с редкими вариантами гена GCH1 был отмечен повышенный риск развития типичного дегенеративного паркинсонизма во взрослом возрасте [31]. Психические заболевания были выявлены у 10% пациентов. Остальные симптомы, отмечаемые при рецессивных формах недостаточности ВН₄, такие как гипотония, задержка развития, когнитивные нарушения, окулогирные кризы или эпилепсия, наблюдались у пациентов с АД-Н-ГТФЦГ крайне редко.

Рекомендация №4: (сильная): Вероятность наличия АД-Н-ГТФЦГ следует учитывать при диагностике пациентов с дистонией, особенно с дистонией нижних конечностей, и дебютом симптомов в первой либо второй декаде жизни в сочетании с внутрисуточными колебаниями симптомов и нормальным развитием, возможно, в сочетании с паркинсонизмом.

Возраст дебюта заболевания и возраст постановки диагноза

В результате ретроспективного анализа опубликованных клинических случаев не удалось собрать надежные и точные данные о возрасте дебюта заболевания и возрасте постановки диагноза. Тем не менее, в неонатальном периоде до 40% пациентов с разными формами недостаточности ВН₄ могут не иметь симптомов. С увеличением возраста процент бессимптомных пациентов значительно снижается (за исключением пациентов с Н-ПКД) [3].

Формы недостаточности ВН₄, сопровождающиеся ГФА, могут быть выявлены при неонатальном скрининге, что приводит к их ранней диагностике (через 2-14 дней после рождения) [3]. Факт отсутствия ГФА при Н-СР значительно откладывает постановку диагноза (средний возраст постановки диагноза составляет 8.9 лет), хотя первые симптомы могут быть заметны уже в первые 18 месяцев жизни [3, 21, 27, 32]. У пациентов с АД-Н-ГТФЦГ дебют болезни обычно происходит в первые десять лет жизни (в основном между 3 и 9 годами), хотя изредка может наблюдаться дистония и/или задержка в развитии в первые 12-18 месяцев жизни [33, 34]. Также часто наблюдается дебют заболевания на второй декаде жизни. Сообщалось о средней задержке постановки диагноза, достигавшей примерно 10 лет (в период до широкого распространения полноэкзомного секвенирования) [10].

Корреляции между фенотипом и генотипом или биохимическим фенотипом

Описано множество разнообразных вариантов, затрагивающих каждый из генов, связанных с недостаточностью ВН₄ (таблица 1). Этот подробный список регулярно пополняется (см. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>, <http://www.hgmd.cf.ac.uk> или <https://omim.org>, поисковый термин “tetrahydrobiopterin”, доступ осуществлялся в декабре 2019 года) и его рассмотрение не входит в цели настоящего проекта по составлению руководства.

В отношении Н-ПКД, АР-Н-ГТФЦГ, Н-ДГПР и Н-ПТПС отсутствуют последовательные сообщения о корреляции «генотип-фенотип». В отношении АД-Н-ГТФЦГ наблюдается определенная

гетерогенность: в некоторых публикациях обсуждается и отвергается наличие корреляций «генотип-фенотип» [35, 36]. В других описываются различные крупные гетерозиготные делеции гена GCH1 с высокой пенетрантностью, ассоциированные с мультифокальной дистонией и взрослым дебютом заболевания в тайваньской популяции с ДЗД [37]. В группе из 43 пациентов с Н-СР с 16 различными мутациями гена SPR не было выявлено четкой корреляции «генотип-фенотип» [21].

Диагностика: лабораторные анализы

Ключевой диагностический анализ: неонатальный скрининг

Картина, при которой повышенная концентрация фенилаланина сочетается с пониженной концентрацией тирозина, что приводит к повышенному отношению фенилаланин/тирозин, позволяет детектировать все формы ГФА в ходе национальных программ неонатального скрининга (ННС) [38]. Типами недостаточности ВН₄, при которых обычно отмечается ГФА, являются АР-Н-ГТФЦГ, Н-ПТПС, Н-ДГПР и Н-ПКД. Доступны подробные данные неонатального скрининга в отношении 15 пациентов с АР-Н-ГТФЦГ, 305 пациентов с Н-ПТПС, 46 пациентов с Н-ДГПР, и 18 пациентов с Н-ПКД. Пациенты с АР-Н-ГТФЦГ могут быть случайно пропущены при неонатальном скрининге из-за отсутствия ГФА [19, 39, 40], в то время как описанные в научной литературе случаи, в которых ГФА не обнаруживалась при ННС у пациентов с Н-ДГПР, с большей вероятностью связаны с ненадежностью (старых) методов детекции фенилаланина (например, метода Phenistix [41, 42]);). Для сравнения, результаты ННС были отрицательными у двух пациентов с Н-ПТПС. Вместе с тем ретроспективная оценка показала, что анализ, скорее всего, проводился по полуколичественной методике ингибирования бактериальной культуры (метод Гатри), которая может давать ложноотрицательные результаты [43, 44]. Что касается Н-ПКД, то ГФА была отмечена у всех описанных пациентов. Выраженность ГФА, регистрируемая при ННС, может сильно варьировать и не является индикатором специфической формы недостаточности ВН₄. При Н-ПКД отмечается тенденция к более низким уровням фенилаланина. Не было отмечено корреляции между уровнем фенилаланина при ННС и последующим течением заболевания.

В настоящее время уровни Phe и Tyr измеряются с помощью тандемной масс-спектрометрии (МС). Метод оценки содержания Phe в сухой капле крови (СКК) устойчив к воздействию температуры и света и доступен во многих странах мира.

Рекомендация №5 (сильная): Всем странам следует осуществлять неонатальный скрининг на ФКУ с использованием стандартизованных протоколов и современных лабораторных методов, позволяющих выявлять повышенные уровни Phe. ГФА может быть первым обнаруженным признаком наличия АР-Н-ГТФЦГ, Н-ПТПС, Н-ДГПР или Н-ПКД.

Рекомендация №6 (сильная): Неонатальный скрининг не является подходящим инструментом для диагностики АД-Н-ГТФЦГ и Н-СР.

Рекомендация №7 (ПНП): Пациентов, у которых при неонатальном скрининге обнаруживается гиперфенилаланинемия, следует направлять в специализированный центр исследования метаболизма для углубленной диагностики и своевременного назначения терапии.

Ключевой диагностический тест: концентрация фенилаланина в крови (в плазме/сыворотке)

Так же, как и при анализе в сухой капле крови, повышенная концентрация Phe в плазме крови указывает на наличие любой из форм ГФА [38]. Несмотря на то, что измерение концентраций Phe в сухой капле крови с помощью масс-спектрометрии обладает рядом преимуществ перед анализом плазмы (облегченная транспортировка, минимум усилий по подготовке образца,

стабильность метаболитов в СКК), существуют данные, указывающие на повышенную точность количественного определения Phe в плазме [45]. Одновременное измерение концентрации Phe с помощью МС либо ионообменной хроматографии в СКК и образцах плазмы крови в рамках сравнительных исследований продемонстрировало сниженные значения при измерении в сухой капле крови – степень снижения достигала 26% [46].

Рекомендация №8 (условная): В каждом случае выявления ГФА при неонатальном скрининге перед началом терапии следует подтвердить полученный результат с помощью количественной оценки уровня Phe в плазме крови.

Ключевой диагностический тест: Содержание птеринов в сухой капле крови и в моче

Помимо недостаточности VH_4 , в список дифференциальных диагнозов при ГФА входят недостаточность фенилаланингидроксилазы (ФАГ), недостаточность DNAJC12, повышенное потребление природного белка, недоношенность, и заболевания печени. Одним из вариантов углубленного исследования на предмет выявления причины ГФА является анализ содержания птеринов в СКК или моче. За исключением АД-Н-ГТФЦГ и Н-ДГПР, каждой форме недостаточности VH_4 присущ свой специфический паттерн содержания птеринов [47] (рисунок 2). При AP-Н-ГТФЦГ выявляются пониженные уровни биоптерина и неоптерина (в СКК и моче). При Н-ПТПС наблюдается сильное повышение уровня неоптерина в сочетании с низким уровнем биоптерина (в СКК и моче). При Н-ПКД наблюдается повышенный уровень примаптерина в моче, при этом уровень биоптерина, согласно сообщениям, варьирует от низкого до нормального, а уровень неоптерина – от нормального до повышенного. Примаптерин не повышен при других формах недостаточности VH_4 , а измерение его уровня в СКК дает ненадежные результаты. При Н-ДГПР не было отмечено устойчивого паттерна значений биоптерина и/или неоптерина в СКК или в моче: у большинства пациентов выявлялись нормальные уровни неоптерина в купе с уровнями биоптерина, варьирующими от сниженных до нормальных, хотя у небольшого количества пациентов были отмечены уровни неоптерина в диапазоне от нормальных до повышенных в сочетании с повышенными уровнями биоптерина. У некоторых пациентов были повышены концентрации и биоптерина, и неоптерина.

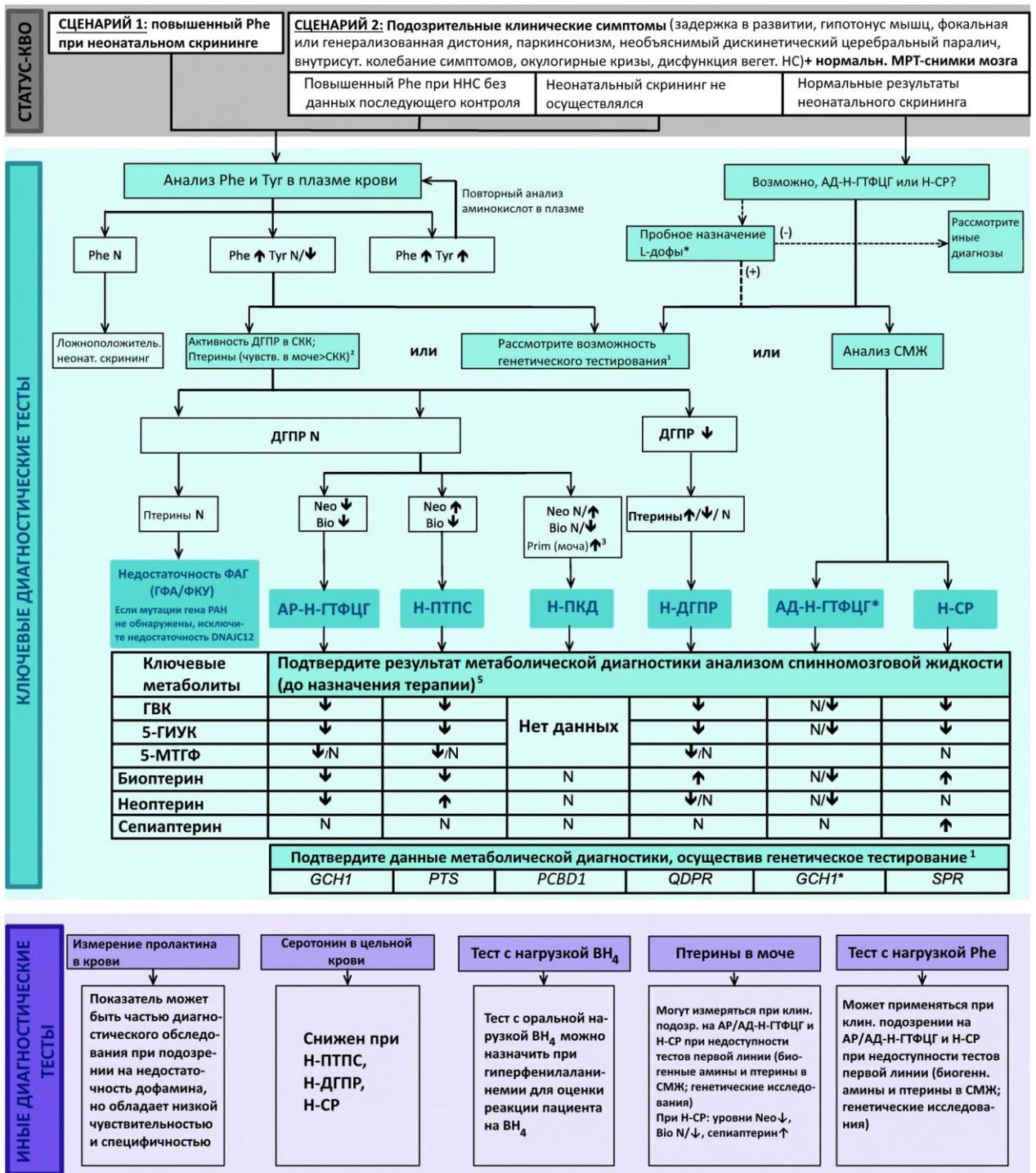


Рисунок 2

Блок-схема дифференциальной диагностики различных форм недостаточности тетрагидробиоптерина, сопровождающихся и не сопровождающихся гиперфенилаланинемией. ¹Рассмотрите возможность генетического исследования причин ГФА с учетом доступности такого анализа и наличия финансовых средств. Панель генов должна включать в себя гены QDPR, GCH1, PTS, PCBD1, SPR, а также DNAJC12. В случае отрицательного результата секвенирования гена GCH1 методом Сэнгера, рассмотрите возможность использования метода мультиплексной амплификации лигированных зондов (MPLA). ²Анализ мочи более чувствителен, чем анализ ССК, и патологические паттерны, указывающие на возможность наличия Н-ПКД и Н-СР, могут быть выявлены лишь в моче, но не в ССК. ³Уровень примаптерина в моче повышен только при Н-ПКД. ⁴Диагностика недостаточности ВН₄ не требует измерения уровней аминокислот в спинномозговой

жидкости. ⁵ Анализ спинномозговой жидкости должен всегда включать стандартные показатели (число клеток, уровень белка, глюкозы и лактата). ⁶ Не рекомендуется измерять уровни ГВК, 5-ГИУК, 5-МТГФ и птеринов в СМЖ при наличии Н-ПКД. (*) Назначение леводопы в целях диагностики должно производиться только детям с симптоматикой, указывающей на возможное наличие дофа-зависимой дистонии, либо в ситуациях, когда биохимическая и генетическая диагностика недоступна. В случае, если назначение леводопы дало положительный диагностический результат, но при этом результаты биохимического анализа СМЖ и/или молекулярного генетического тестирования несовместимы с диагнозами АД-Н-ГТФЦГ или Н-СР, следует рассмотреть возможность наличия иных причин дофа-зависимой дистонии (например, ювенильного паркинсонизма (ген PARK2)). (**). Могут быть проведены при наличии возможности. Смотри подробности в тексте. Сокращения: 5-ГИУК, 5-гидроксииндолуксусная кислота; 5-МТГФ, 5-метилтетрагидрофолат; АК: аминокислоты; АД-/АР- Н-ГТФЦГ: недостаточность гуанозинтрифосфатциклогидролазы I; ВН₄, тетрагидробиоптерин; Bio: биоптерин; СМЖ: спинномозговая жидкость, ликвор; СКК: сухая капля крови; ДГПР: q-дигидроптеридинредуктаза; Н-ДГПР, недостаточность дигидроптеридинредуктазы; ГВК, гомованилиновая кислота; МРТ, магниторезонансная томография; N: в норме; ННС: неонатальный скрининг; Нео: неоптерин; НС: не сообщается; ФАГ: фенилаланингидроксилаза; Phe: фенилаланин; ФКУ: фенилкетонурия; Prim: примаптерин; Н-ПТПС, недостаточность 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтазы; Н-СР: недостаточность сепиаптеринредуктазы; Тир: тирозин; м: моча; (+) = положительный эффект; (-) = отрицательный эффект либо отсутствие определенного эффекта.

При АД-Н-ГТФЦГ в моче были отмечены уровни биоптерина и неоптерина в диапазоне от низких до нормальных значений [48]. Данные по уровням в СКК отсутствуют. Сепиаптерин обычно повышен при Н-СР, но в моче это повышение можно обнаружить только с помощью специального метода анализа [49]. Уровни биоптерина и неоптерина в СКК и моче при этом заболевании обычно находятся в границах нормы.

В сравнении с анализом в СКК, чувствительность измерения птеринов в моче более высока благодаря их повышенной концентрации в моче. С другой стороны, для метода сухой капли крови характерна сниженная сложность работы с образцами и низкие транспортные расходы [50]. Следует отметить, что птерины в моче менее подвержены распаду под воздействием света и повышенной температуры по сравнению с СКК. Сбор проб мочи и СКК и их обработка должны осуществляться в строгом соответствии со стандартизованными процедурами для обеспечения точности результатов. Оба типа анализов доступны в специализированных лабораториях, в основном в странах первого мира.

Рекомендация №9 (сильная): При обнаружении гиперфенилаланинемии в рамках неонатального скрининга настоятельно рекомендуется осуществление анализа на содержание птеринов в моче либо сухой капле крови. Анализ содержания птеринов не позволяет исключить наличия Н-ДГПР (смотри ниже пояснение про измерение ферментной активности).

Следует помнить, что анализ мочи более чувствителен, чем анализ СКК, и что патологические паттерны, указывающие на возможность наличия Н-ПКД и Н-СР, могут быть выявлены лишь в моче. В случае, если клинические признаки позволяют подозревать наличие заболевания, следует отдельно заказать анализ содержания сепиаптерина в моче.

Примечание: Может быть рассмотрена возможность проведения первичного генетического анализа причин ГФА, с учетом его доступности и наличия денежных средств.

Рекомендация №10 (условная/необходимы дальнейшие исследования): Возможность проведения анализа содержания птеринов в моче может быть рассмотрена в отношении

пациентов с подозрением на АД-Н-ГТФЦГ в случае, когда недоступно осуществление анализа спинномозговой жидкости либо молекулярно-генетическое тестирование.

Ключевой диагностический тест: Анализ активности фермента ДГПР

Надежным методом обнаружения Н-ДГПР является лишь оценка активности фермента ДГПР в СКК [51]. В научной литературе представлены результаты измерения активности фермента ДГПР в сухой капле крови у 31 пациента с АР-Н-ГТФЦГ, 1 пациента с АД-Н-ГТФЦГ, 176 пациентов с Н-ПТПС, 151 пациента с Н-ДГПР и 6 пациентов с Н-ПКД. Анализ продемонстрировал сниженную активность ДГПР только при Н-ДГПР, при этом при других формах недостаточности VH_4 активность фермента была нормальной.

Хотя выводы, сделанные на основании клинических случаев и небольших серий клинических случаев, сами по себе обладают низкой степенью доказательности, имеющаяся в отношении Н-ДГПР информация крайне последовательна. По результатам анализов методом сухой капли крови в каждой из задействованных лабораторий, у 150 из 151 описанного пациента была отмечена сниженная либо отсутствующая активность фермента ДГПР. У одного пациента активность фермента ДГПР была нормальной. Вместе с тем, согласно сообщению авторов, в данном случае была высока вероятность технических проблем, к тому же родители пациента не дали согласия на повторный анализ [52].

Метод измерения активности фермента ДГПР в сухой капле чувствителен к воздействию света и температуры. Он проводится в специализированных лабораториях, в основном в странах первого мира.

Рекомендация №11 (сильная): Настоятельно рекомендуется проведение анализа активности фермента ДГПР методом сухой капли крови у пациентов с гиперфенилаланинемией, обнаруженной при неонатальном скрининге, и/или у пациентов с подозрением на наличие заболеваний, связанных с недостаточностью VH_4 .

Ключевой диагностический анализ: люмбальная пункция (ГВК, 5-ГИУК, неоптерин, биоптерин, сепиаптерин и 5-МТГФ в спинномозговой жидкости)

Недостаток тетрагидробиоптерина, эссенциального кофактора, приводит к нарушению функции гидроксилаз ароматических аминокислот, в результате чего при недостаточности VH_4 , за исключением Н-ПКД, наблюдается значительное снижение уровней 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) и гомованилиновой кислоты (ГВК) в СМЖ. Примечательно, что нормальные уровни ГВК и 5-ГИУК отмечались в опубликованных описаниях АД-Н-ГТФЦГ (нормальные уровни ГВК в 27% случаев (5 пациентов из 18) и нормальные уровни 5-ГИУК в 45% случаев (9 пациентов из 20) и примерно в 37-41% случаев Н-ПТПС [25,53,54,55], что, возможно, говорит о более мягком фенотипе у данных пациентов. При Н-ДГПР нормальные уровни ГВК были отмечены у 9 пациентов из 130, в то время как нормальные уровни 5-ГИУК обнаружили у 2 пациентов [24,56,57,58]. У всех пациентов с Н-СР были отмечены сниженные уровни как ГВК, так и 5-ГИУК. Вместе с тем у некоторых пациентов изначально наблюдались нормальные уровни ГВК и 5-ГИУК в СМЖ в сочетании с мягким фенотипом заболевания, который впоследствии преобразовывался в более тяжелый фенотип, сопровождавшийся сниженными уровнями ГВК и 5-ГИУК в СМЖ.

Дополнительная оценка содержания неоптерина, общего биоптерина или VH_4 , а также дигидробиоптерина (VH_2) в СМЖ позволяет дифференцировать различные типы недостаточности VH_4 , устанавливая, на каком уровне происходит блокирование метаболической цепочки биосинтеза или регенерации VH_4 . Уровни как неоптерина, так и биоптерина снижены у пациентов с АР-Н-ГТФЦГ и у большинства пациентов с АД-Н-ГТФЦГ, однако в последнем случае, по-видимому, чаще наблюдается изолированное снижение уровней неоптерина [59, 60]. Сочетание повышенного уровня неоптерина со сниженным уровнем биоптерина указывает на наличие Н-

ПТПС. В зависимости от используемого аналитического метода, повышенный уровень общего биоптерина или повышенный уровень BH_2 указывают на наличие Н-ДГПР либо Н-СР. Уровень сепиаптерина сильно повышен при Н-СР и остается в рамках нормы при всех остальных формах недостаточности BH_4 . При Н-ПКД уровни птеринов не выходят за рамки нормы.

5-метилтетрагидрофолат (5-МТГФ) – одна из природных разновидностей фолата, в которой к пятому атому азота присоединена метильная группа [61]. Метильная группа в молекуле 5-МТГФ играет незаменимую роль в различных происходящих в ЦНС процессах, включая образование метионина в процессе метилирования гомоцистеина, и образование S-аденозилметионина (SAM). Последний необходим для осуществления более 100 внутриклеточных реакций метилирования, включая метилирование ДНК, РНК, нейромедиаторов, липидов, гормонов и лекарственных метаболитов [61]. Ввиду тесного взаимодействия птеринового и фолатного метаболизма, у пациентов с недостаточностью BH_4 может наблюдаться истощение запасов 5-МТГФ в ЦНС. В частности, фермент ДГПР поддерживает фермент дигидрофолатредуктазу (DHFR) в его работе по поддержанию фолата в активной «тетрагидро-» форме, в которой фолат может играть роль прекурсора для образования универсального метильного донора, молекулы SAM [62].

В литературе содержатся данные об уровнях 5-МТГФ в спинномозговой жидкости у 15 пациентов с АР-Н-ГТФЦГ, 83 пациентов с Н-ПТПС, 63 пациентов с Н-ДГПР и 3 пациентов с Н-СР. В отношении пациентов с АД-Н-ГТФЦГ и Н-ПКД данные отсутствуют. Согласно сообщениям [63], у пациентов с Н-ДГПР отмечены сниженные уровни 5-МТГФ, в то время как у пациентов с АР-Н-ГТФЦГ и Н-ПТПС уровни варьируют в диапазоне от нормальных до сниженных значений. У пациентов с Н-СР отмечены нормальные уровни 5-МТГФ. Кроме того, назначение леводопы/карбидопы в больших дозировках в рамках супплементации может приводить к снижению уровней 5-МТГФ в спинномозговой жидкости [64].

Анализ метаболитов дофамина и серотонина, а также птеринов и 5-МТГФ доступен в ограниченном числе специализированных лабораторий. Список лабораторий, аффилированных с Международной рабочей группой по заболеваниям, связанным с нейромедиаторами, доступен на сайте www.intd-online.org. Сбор образцов и анализ метаболитов СМЖ должны производиться в соответствии с жесткими протоколами и временными рамками во избежание ошибок при анализе [65]. Ввиду того, что отдельные параметры могут быть в норме, анализы СМЖ всегда должны охватывать комбинацию моноаминов (в идеале они должны включать 3-О-метилдофу (3-ОМД), L-3,4- дигидроксифенилаланин (L-дофу), 5-гидрокситриптофан (5-НТР)), птерины, и 5-МТГФ для обеспечения правильной интерпретации результатов за счет распознавания общей картины. Следует задокументировать, какие именно медикаменты принимал пациент на момент забора пробы СМЖ.

Рекомендация №12 (сильная): Анализ концентрации ГВК, 5-ГИУК и 5-МТГФ в СМЖ представляет собой надежный диагностический метод, позволяющий дифференцировать различные формы недостаточности BH_4 . В число измеряемых показателей СМЖ следует включать основные метаболиты – ГВК, 5-ГИУК, птерины и 5-МТГФ. Измерение уровней птеринов позволяет осуществлять дифференциацию между разными формами недостаточности BH_4 .

Рекомендация №13 (сильная): Не рекомендуется измерять уровни ГВК, 5-ГИУК, 5-МТГФ и птеринов в СМЖ при наличии Н-ПКД.

Рекомендация №14 (ПНП): В измеряемые показатели СМЖ всегда следует включать стандартные показатели (число клеток, уровень белка, глюкозы и лактата) с учетом возможного дифференциального диагноза, например, инфекции или воспаления различного генеза [65]. Сбор проб СМЖ и работа с ними должны осуществляться в строгом соответствии со стандартизованными процедурами для обеспечения точной интерпретации результатов.

Ключевой диагностический анализ: генетическое тестирование

В отношении каждого фермента, участвующего в биосинтезе или регенерации ВН_4 , имеются сообщения о наличии генетических вариантов, выявленных у множества пациентов (см. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>). В связи с этим выявление мутаций является предпочтительным методом подтверждения диагноза при отсутствии убедительных результатов биохимических анализов. Все типы недостаточности ВН_4 наследуются по аутосомно-рецессивному типу, за исключением АД-Н-ГТФЦГ, при которой гетерозиготные мутации гена *GCH1* вызывают дофа-зависимую дистонию с дебютом в детском возрасте и внутрисуточными колебаниями симптомов [66]. Секвенирование по Сенгеру выявляет отклонения в аминокислотной последовательности гена *GCH1* лишь у 50-60% пациентов с типичной клинической картиной АД-Н-ГТФЦГ [67]. Ввиду того, что ген *GCH1* может быть затронут делециями, детекция нарушений требует использования специализированных методов, таких, как количественная полимеразная цепная реакция (кПЦР) или мультиплексная амплификация легированных зондов (MPLA) [35].

Недавно у лиц с легковыраженной гиперфенилаланинемией и широким спектром клинических симптомов, включающих дистонию, задержку речевого развития, гипертонус аксиальных мышц и мышц конечностей, паркинсонизм и психиатрические симптомы, были выявлены биаллельные мутации гена *DNAJC12*, кодирующего белок-член семейства HSP40, являющийся ко-шапероном белков теплового шока [12]. Терапия дигидрохлоридом сапроптерина и/или прекурсорами нейромедиаторов – L-дофой (в сочетании с ингибитором декарбоксилазы ароматических аминокислот) и 5-НТР – дала положительный эффект и предотвратила задержку нервно-психического развития у лиц, начавших получать терапию до появления симптомов [11, 12]. В связи с этим было предложено в обязательном порядке исследовать всех пациентов, у которых гиперфенилаланинемия сочетается с нормальными уровнями птеринов, нормальной активностью ДГПР, и отрицательным анализом гена *PAH* (ФАГ), на предмет возможного наличия патогенных вариаций гена *DNAJC12* [12].

Преимущественным объектом исследования является образец ДНК (добытой из клеток периферической крови, тканей, культивируемых клеток или сухих капель крови).

Благодаря все большей доступности одновременного анализа с помощью мультигеномных панелей либо анализа методами секвенирования нового поколения (NGS), врачи могут задействовать оперативный и экономичный подход для установления точного диагноза у пациентов с отсутствующими биомаркерами либо нетипичными клиническими признаками. Выявление патологических мутаций способствует точной пренатальной диагностике, определению статуса носителей мутации у членов семьи пациента, и облегчает процесс генетического консультирования [68, 69].

Рекомендация №15 (сильная): Поставленный на основании биохимических данных диагноз недостаточности ВН_4 должен быть подтвержден результатами молекулярно-генетического анализа.

Рекомендация №16 (условная): С учетом доступности и времени выполнения, мультигеномное «панельное» тестирование либо методы секвенирования нового поколения могут использоваться в качестве первого шага на пути дифференциации патофизиологических причин заболевания у пациентов с гиперфенилаланинемией, либо для подтверждения недостаточности ВН_4 у пациентов с подозрительной клинической картиной. Панель генов должна включать в себя гены QDPR, *GCH1*, *PTS*, *PCBD1*, *SPR*, *PAH* и *DNAJC12*. Если генетическое тестирование не дало примечательных результатов, рассмотрите вероятность наличия других нейромедиаторных заболеваний (например, недостаточности тирозингидроксилазы, недостаточности декарбоксилазы ароматических аминокислот), особенно при отсутствии у пациента гиперфенилаланинемии.

Заключительные утверждения относительно ключевых диагностических тестов

Рекомендация №17 (сильная): Выявление недостаточности ВН₄ основано на 5 ключевых диагностических правилах (см. рисунок 2, «диагностическая блок-схема»):

- Повышенные уровни фенилаланина, обнаруженные при неонатальном скрининге либо при целенаправленном диагностическом исследовании пациентов с АР-Н-ГТФЦГ, Н-ПТПС, Н-ДГПР или Н-ПКД.
- Аномальные уровни биоптерина, неоптерина, примаптерина и/или сепиаптерина в моче и сухой капле крови.
- При Н-ДГПР: сниженная активность фермента ДГПР в сухой капле крови.
- Сниженные уровни 5-ГИУК, ГВК в спинномозговой жидкости в сочетании с измененными уровнями птеринов и/или сепиаптерина в СМЖ.
- Подтверждение наличия патогенных вариантов, затрагивающих гены *GCH1*, *PTS*, *SRP*, *QDPR* и *PCBD1*.

Иные диагностические тесты: концентрация пролактина в крови

Дофамин является ингибитором секреции пролактина, и вследствие этого расстройства биосинтеза дофамина могут сопровождаться повышением уровней пролактина в крови [17]. Повышение пролактина было отмечено у 22 пациентов с Н-ПТПС [25, 70, 71] и 3 пациентов с Н-ДГПР [72]. Нормальная концентрация пролактина была отмечена у пациентов с АД-Н-ГТФЦГ [73]. Сообщений о повышении пролактина у пациентов с Н-СР не обнаружилось [21, 23, 74]. В литературе не обнаружилось соответствующих сведений относительно АР-Н-ГТФЦГ и Н-ПКД.

Существуют и другие известные причины повышенного уровня пролактина в крови, например, физиологические и патологические изменения эндокринной системы, нарушения работы гипоталамуса и гипофиза, системные заболевания, инфекции, последствия действия медикаментов, и постиктальное состояние [75, 76].

Измерение концентрации пролактина в крови – недорогой лабораторный тест, доступный во всем мире.

Рекомендация №18 (необходимы дальнейшие исследования): Измерение уровня пролактина может быть частью диагностического исследования для выявления возможной недостаточности дофамина, однако данный метод обладает низкой чувствительностью и специфичностью. Рекомендуется продолжение исследований относительно уровней пролактина на момент диагностики и в ходе лекарственной терапии.

Иные диагностические тесты: серотонин (цельная кровь).

Сниженная концентрация серотонина в цельной крови была отмечена лишь у 5 пациентов с Н-СР [21, 77]. Соответствующих данных в отношении всех остальных форм недостаточности ВН₄ в научной литературе не обнаружено. Из-за крайне ограниченного числа пациентов представляется невозможным сделать выводы относительно диагностической точности данного теста.

Рекомендация №19 (необходимы дальнейшие исследования): Требуются дальнейшие исследования, чтобы оценить роль, которую может сыграть измерение уровней серотонина в диагностике и мониторинге терапии.

Иные диагностические тесты: тест с нагрузкой тетрагидробиоптерин

Для определения реакции пациентов с ГФА на назначение ВН_4 может быть осуществлен тест с оральной нагрузкой ВН_4 . Тест также изначально использовался для различения пациентов с повышением уровней фенилаланина вследствие недостаточности фенилаланингидроксилазы от пациентов с повышением уровней Phe вследствие недостаточности ВН_4 [78]. В настоящее время унифицированная процедура тестирования отсутствует, а протоколы тестирования значительно варьируют по длительности, от коротких (8 часов) до расширенных (48 – 78 часов), предусматривающих повторный прием ВН_4 [79, 80]. Для сравнения, используемые дозы ВН_4 варьируют от 2.5 мг до 20 мг/кг и выше.

Тест с нагрузкой ВН_4 осуществлялся в 7 исследованиях, в которых приняло участие более 15 пациентов с АР-Н-ГТФЦГ, 33 исследованиях с участием 443 пациентов с Н-ПТПС, 22 исследованиях с участием 161 пациента с Н-ДГПР, и 7 исследованиях с участием более 12 пациентов с Н-ПКД. Во всех исследованиях уровень доказательности с точки зрения методологии GRADE был низким либо крайне низким. В литературе отсутствуют данные относительно АД-Н-ГТФЦГ и Н-СР. Что касается воздействия ВН_4 на уровни Phe, исследования дают убедительный результат, демонстрируя значительное снижение концентрации Phe в первые 8-12 часов после приема ВН_4 у пациентов с АР-Н-ГТФЦГ, Н-ПТПС и Н-ПКД. У пациентов с Н-ДГПР, напротив, за тот же период времени наблюдается менее выраженное снижение Phe [3, 81, 82].

Забор образцов для теста с нагрузкой ВН_4 представляет собой минимально инвазивную процедуру. С другой стороны, для выполнения теста требуется производить заборы крови во временном диапазоне 8-12 часов, а пациентам, отказывающимся от орального приема ВН_4 , требуется постановка назогастрального зонда.

Рекомендация №20 (условная): Можно рассмотреть возможность проведения теста с оральной нагрузкой ВН_4 для оценки реакции пациента на тетрагидробиоптерин.

Рекомендация №21 (ПНП): Процедуры тестирования, направленного на измерение реакции пациента на ВН_4 , могут проводиться в соответствии с местными рекомендациями в отношении пациентов с гиперфенилаланинемией. Процедура обычно состоит из начального измерения концентрации Phe в крови на моменты времени -24 ч, -12 ч, и 0ч (=базальное измерение). За этим следует прием сапроптерина гидрохлорида, совмещенный с привычным приемом пищи и совершаемый однократно в течение суток на протяжении двух дней подряд в дозировке 10 мг/кг. Концентрацию Phe в сухой капле крови измеряют каждые 8 часов в течение 72 часов после приема.

Иные диагностические тесты: тест с нагрузкой фенилаланином

Сообщалось об использовании оральной нагрузки Phe в качестве дополнительного теста для дифференциации между дистонией и недостаточностью ВН_4 [83,84,85]. В ходе теста оральный прием Phe обеспечивает нагрузку на печеночный фермент фенилаланингидроксилазу. При наличии частичной недостаточности ВН_4 нарушается превращение Phe в Tyr, в результате чего на протяжении до 6 часов наблюдается повышенное отношение Phe/Tyr. Более того, под воздействием Phe не происходит физиологической стимуляции биосинтеза ВН_4 через механизм обратной связи, опосредуемый регуляторным белком ГТФ-циклогидролазы 1 (GFRP), вследствие чего концентрации биоптерина после нагрузки фенилаланином остаются низкими [86].

Литература, посвященная применению тестов с нагрузкой Phe при недостаточности ВН_4 , состоит из 38 исследований, охватывающих более 31 пациента с АР-Н-ГТФЦГ, 13 исследований, охватывающих более 100 пациентов с АД-Н-ГТФЦГ, одно исследование с одним пациентом с Н-ПТПС, 4 исследования 4 пациентов с Н-ДГПР и 4 исследования, охватывающих более 50 пациентов с Н-СР. Несмотря на низкий или очень низкий уровень доказательности результатов, полученных в ходе всех этих исследований, из этих результатов можно сделать непротиворечивые выводы: концентрации Phe в плазме повышены, а уровни тирозина остаются неизменными, что приводит к

повышенному отношению Phe/Tyr. Дополнительный анализ, измерение содержания биоптерина в плазме крови либо в сухой капле крови, позволяет отличить пациентов от пациентов с фенилкетонурией, вызванной гетерозиготными мутациями. Использование специальных пороговых значений для детей повышает чувствительность и специфичность теста [86]. Вместе с тем отсутствует корреляция между результатами тестов и клинической тяжестью заболевания [87].

Нагрузка Phe – процедура, требующая значительных затрат времени и забора крови в периоде от 4 до 8 часов. Неконтактным больным может потребоваться введение желудочного зонда. Тест с нагрузкой Phe не должен производиться одновременно с приемом BH_4 [88].

Рекомендация №22 (условная): Можно рассмотреть возможность проведения теста с оральной нагрузкой фенилаланином при клиническом подозрении на наличие АР-/АД-Н-ГТФЦГ и Н-СР в условиях недоступности диагностических тестов первой линии (биогенные амины и птерины в СМЖ либо генетические исследования).

Иные диагностические тесты: тест с нагрузкой L-дофой

Временное назначение L-дофы в качестве пробной терапии – традиционный прием, ранее широко использовавшийся в отношении детей и взрослых при дистонии неизвестного генеза с ранним началом. Вместе с тем наблюдается недостаток информации относительно чувствительности и специфичности этого метода. Более того, необходимость этого теста в наше время оспаривается ввиду распространения передовых биохимических, радиологических и молекулярно-генетических методов исследования [89].

Рекомендация №23 (ПНП): Временное назначение L-дофы в целях диагностики должно ограничиваться детьми с признаками, позволяющими предположить наличие дофа-зависимой дистонии, такими, как дистония нижних конечностей с внутрисуточным колебанием симптомов и отсутствием ГФА. Результаты пробной терапии подлежат мониторингу в виде тщательного клинического осмотра, включающего подробное (с записью видео) документирование двигательной дисфункции, вегетативной дисфункции, и психиатрических симптомов.

Иные диагностические тесты: люмбальная пункция (аминокислоты в СМЖ)

Известно лишь 8 исследований, содержащих результаты анализа аминокислот в СМЖ пациентов (всего 25 пациентов: 22 пациента с АР-Н-ГТФЦГ, 1 пациент с Н-ДГПР и 2 пациента с Н-СР). В отношении пациентов с АД-Н-ГТФЦГ, Н-ПТПС, и Н-ПКД данные отсутствуют. Уровни фенилаланина в диапазоне от нормальных до повышенных были отмечены у пациентов с АР-Н-ГТФЦГ, повышенная концентрация отмечена при Н-ДГПР [51]. При Н-ПКД и Н-СР отмечалась нормальная концентрация фенилаланина [23, 51, 90, 91].

Измерение уровней аминокислот в СМЖ производится многими лабораториями, преимущественно в странах первого мира.

Рекомендация №24 (необходимы дальнейшие исследования): Диагностика недостаточности BH_4 не требует измерения уровней аминокислот в спинномозговой жидкости. Для достижения лучшего понимания патофизиологической роли повышенных уровней Phe у получающих терапию пациентов с недостаточностью BH_4 , мы рекомендуем в будущих исследованиях измерять уровни Phe в спинномозговой жидкости.

Иные диагностические тесты: люмбальная пункция (иные метаболиты в СМЖ)

Низкие уровни нитратов/нитритов в СМЖ были отмечены у 12 пациентов с Н-ПТПС, 9 пациентов с Н-ДГПР и 1 пациента с Н-СР [92]. Низкие уровни 3-метокси-4-гидроксифенилгликоля (МГФГ) были

выявлены у 5 пациентов с Н-ДГПР [93, 94] и 4 пациентов с Н-СР [95, 96, 97]. Низкие концентрации 3-метокситирамина (З-МТ), 3,5-дигидроксифенилглицина (ДГФГ) и 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты (ДГФУК) были отмечены у одного пациента с Н-ДГПР [98]. Нормальные уровни норадреналина/адреналина в СМЖ были отмечены у 1 пациента с Н-ДГПР [99] и 1 пациента с Н-ПКД [100]. Нормальный уровень дофамина в СМЖ был выявлен у 1 пациента с Н-ПКД. Низкие уровни 5-НТР в СМЖ были отмечены у 2 пациентов с Н-СР, нормальные - у 1 пациента, нормальный уровень L-дофа был выявлен у 1 пациента с Н-СР [95, 97]. В отношении пациентов с АД-Н-ГТФЦГ и АР-Н-ГТФЦГ сообщения о значении вышеуказанных параметров отсутствуют.

Все указанные типы анализов выполняются только в специализированных лабораториях, преимущественно в странах первого мира.

Рекомендация №25 (необходимы дальнейшие исследования): Рекомендуется проведение исследований по количественному определению биомаркеров в спинномозговой жидкости (включая нитриты, нитраты, МГФГ, З-МТ, ДГФУК) в случае осуществления люмбальной пункции по иным причинам.

Ключевой диагностический тест: измерение активности ферментов

Выше была дана «сильная» рекомендация (**№11**) по проведению анализа активности фермента ДГПР методом сухой капли крови у пациентов с гиперфенилаланинемией, обнаруженной при неонатальном скрининге, и/или у пациентов с подозрением на наличие заболеваний, связанных с недостаточностью ВН₄.

Активность ферментов измерялась и при других формах недостаточности ВН₄ – описаны результаты измерений у 26 пациентов с АР-Н-ГТФЦГ, 23 пациентов с АД-Н-ГТФЦГ, 91 пациента с Н-ПТПС, 53 пациентов с Н-СР и 7 пациентов с Н-ПКД. Материалом для исследования служили дермальные фибробласты, кровь (эритроциты, лимфоциты), ткань печени, и ткань фронтальной доли мозга. У пациентов с АР-Н-ГТФЦГ, Н-ПТПС и Н-СР было отмечено диагностически релевантное снижение активности фермента [24, 41, 101,102,103,104,105]. Не отмечено корреляции между остаточной ферментативной активностью и последующим ходом заболевания. В отношении пациентов с Н-ПКД отсутствует четкое описание методов и источников образцов тканей, взятых для анализа.

Рекомендация №26 (условная): Дается условная рекомендация не производить измерение ферментов в целях подтверждения диагноза при всех других формах недостаточности ВН₄, ввиду доступности менее инвазивных и более чувствительных методов диагностики.

Диагностика: снимки мозга

В отношении более чем 100 пациентов, страдающих всеми формами недостаточности ВН₄, за исключением Н-ПКД, имеются данные краниальной магниторезонансной томографии (кМРТ) либо компьютерной томографии (кКТ). У всех пациентов с АД-Н-ГТФЦГ при сканировании не выявлено отклонений. Наибольший процент снимков мозга с отклонениями отмечен у пациентов с Н-ДГПР (все 8 кМРТ снимков с признаками отклонений, 22 из 24 кКТ снимков с признаками отклонений). Список нейрорадиологических отклонений включает атрофию мозга, кальцификацию базальных ядер, отклонения в белом веществе, расширение желудочков мозга, наличие областей сниженной плотности, и признаки глобальной демиелинизации [3, 94, 106,107,108,109,110,111,112]. У пациентов с Н-ПТПС 13 из 26 кМРТ-снимков и 3 из 5 кКТ-снимков не содержали отклонений. Выявленные нейрорадиологические отклонения включали в себя глобальное замедление миелинизации, перивентрикулярные очаги гиперинтенсивного сигнала, атрофию мозга, и, в одном случае, очаги кальцификации головного мозга [3, 47, 113,114,115]. Сканирование мозга выявило отклонения у очень небольшого числа пациентов с Н-СР (5 из 47 кМРТ-исследований) и

АР-Н-ГТФЦГ (1 из 10 кМРТ-исследований) [21,116]. В литературе содержится мало опубликованных данных относительно других типов сканирования, таких как сканирование для исследования концентрации дофаминового транспортера (DAT-сканирование), позитронно-эмиссионная томография с введением фтордезоксиглюкозы (ФДГ-ПЭТ), и ПЭТ с F-ДОФА.

Общая оценка всех релевантных изменений на снимках мозга не выявила паттерна отклонений, специфичного для недостаточности ВН₄ и заметного при кМРТ-сканировании. Следовательно, для диагностики недостаточности ВН₄ не требуется осуществлять сканирование мозга. Вместе с тем кМРТ-сканирование обычно является частью обследования пациентов с двигательными расстройствами и/или задержкой нервно-психического развития, оно проводится с целью исключения иных причин возникновения симптомов. Более того, в согласии со стандартами надлежащей медицинской практики, следует всегда осуществлять сканирование мозга при неожиданных изменениях в течении болезни пациента, которому был ранее поставлен диагноз недостаточности ВН₄.

Рекомендация №27 (условная): Как правило, для диагностики недостаточности ВН₄ не требуется осуществлять сканирование мозга.

Рекомендация №28 (ПНП): В ходе обследования пациента с двигательными нарушениями и/или задержкой нервно-психического развития, либо при неожиданном отклонении в течении заболевания у пациента с диагнозом недостаточности ВН₄ требуется проведение краниального МРТ-сканирования.

Диагностика: пренатальная диагностика

При наличии подтвержденного диагноза у нулевого пациента возможно осуществление пренатального тестирования при последующих беременностях. Ранняя постановка диагноза играет решающую роль, позволяя начать в предродовом периоде супплементацию L-дофой, польза которой была продемонстрирована при АР-Н-ГТФЦГ [68]. Более того, родители и врачи получают возможность подготовиться к адекватному перинатальному и постнатальному ведению пациента. Предпочтительным методом является анализ мутаций в образцах хориона, взятых при биопсии, либо в клетках амниотической жидкости [177]. Также возможен анализ содержания птеринов в амниотической жидкости, хотя он не входит в число рутинно доступных диагностических процедур [118].

Рекомендация №29 (сильная): Предпочтительным методом пренатального тестирования для всех типов недостаточности ВН₄ является молекулярно-генетический анализ.

Терапия

Терапия первой линии

Ввиду того, что раннее начало эффективной терапии при недостаточности ВН₄ способно сильно повлиять на показатели нервно-психического развития в длительной перспективе [3], следует избегать задержки начала терапии. Согласно анализу научной литературы, существуют свидетельства, включающие данные о дозировке и побочных эффектах, в отношении таких средств (поддерживающей) фармакотерапии, как диета с ограничением фенилаланина, сапроптерина дигидрохлорид, L-дофа с ингибитором периферической декарбоксилазы ароматических аминокислот (карбидопой или бенсеразидом), 5-НТР, фолиниевая кислота, агонисты дофамина (ДА), селективные ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), холинолитические средства, ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ), селективные

ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), бензодиазепины, мелатонин и инъекции ботулотоксина. В отношении L-дофы без ингибитора декарбоксилазы ароматических аминокислот, психиатрической терапии, баклофена и хирургических вмешательств в литературе содержится недостаточно сведений для формирования каких-либо рекомендаций.

Замечание: Степень доказательности всех данных, представленных в отношении всех видов терапии в научной литературе, была оценена как низкая или очень низкая. Многие исследования связаны с одними и теми же записями в базе данных BIODID. В представленных ниже разделах просуммированы положительные, нейтральные и отрицательные («побочные эффекты») аспекты воздействия терапии. Подробные рекомендации по дозировкам даны в таблице №4.

Таблица 4. Рекомендуемые препараты и дозировки при различных типах недостаточности ВН_4 .

	Заболевание	Начальная доза	Дозы	Целевая доза	Максимальная доза	Советы по терапии	Комментарии
Терапия первой линии							
Диета с огр. фенилаланина	Все виды недостаточности ВН_4 с ГФА					Регулируйте степень ограничения Phe в соответствии с уровнями Phe в СКК или плазме	Следуйте национальным рекомендациям по терапии ФКУ. Для контроля уровней Phe ограничивайте Phe в диете либо применяйте сапроптерина дигидрохлорид.
Сапроптерина дигидрохлорид	Все виды недостаточности ВН_4 с ГФА, за исключением Н-ДГПР	2-5 мг/кг/сутки	Делите на 1-3 дозы/сутки и	5-10 мг/кг /сутки	20 мг/кг /сутки	Регулируйте дозировку в соответствии с уровнями Phe в СКК или плазме	Следуйте национальным рекомендациям по терапии ФКУ. Для контроля уровней Phe ограничивайте Phe в диете либо применяйте сапроптерина дигидрохлорид.
L-дофа/ингибитор ДАА (карбидопа/бенсеразид) 4:1	Все виды недостаточности ВН_4 , за исключением Н-ПКД	0.5 мг–1 мг/кг/сутки и Рекомендация относится только к L-ДОФА!	Делите на 2-6 доз/сутки	АД-Н-ГТФЦГ: 3–7 мг/кг/сутки Все остальные типы недостаточности ВН_4 : 10 мг/кг/сутки или максимальная переносимая доза. Рекомендация относится только к L-ДОФА!	В зависимости от клинических симптомов. Некоторым пациентам требуется более 10 мг/кг/сутки для устранения клинических симптомов.	Повышайте дозу на 0.5-1 мг/кг/сутки в неделю. Корректируйте в соответствии с массой тела до достижения массы тела 40 кг. По достижении массы тела 40 кг, корректируйте дозу в соответствии с клинической симптоматикой. Возможно измерение концентрации ГВК в СМЖ для корректировки дозы.	В первые месяцы жизни, идеальный вариант - число приемов лекарства в день, равное числу кормлений (обычно 5-6/сутки)

	Заболевание	Начальная доза	Дозы	Целевая доза	Максимальная доза	Советы по терапии	Комментарии
5-гидрокситриптофан (5-НТР)	Все виды недостаточности и ВН ₄ , за исключением АД-Н-ГТФЦГ и Н-ПКД	1-2 мг/кг/сутки	Делите на 3-6 дозы/сутки и	Наблюдается большой разброс между опубликованными рекомендациями по целевой дозировке. Обычно дозировки 5-НТР ниже, чем дозировки L-ДОФА		Изменяйте дозировку медленно (на 1-2 мг/кг/сутки в неделю), учитывая клиническую картину и побочные эффекты. Рассмотрите возможность проведения анализа 5-ГИУК в СМЖ для подбора дозировки.	Начало терапии 5-НТР должно следовать после начала терапии L-дофой/ДАА. Всегда в комбинации с ингибитором периферической декарбоксилазы (например, с одновременным приемом L-дофа/ДАА).
Фолиниевая кислота	При Н-ДГПР; и при всех типах недостаточности и ВН ₄ при условии низкого уровня 5-МТГФ в СМЖ		Делите на 1-2 дозы/сутки и	10-20 мг/сутки		Препарат не требует титрования. Рассмотрите возможность измерения 5-МТГФ в СМЖ для подбора дозы.	
Терапия второй линии							
Прамипексол^а (Агонист дофамина)	Все виды недостаточности и ВН ₄ , за исключением Н-ПКД	3.5–7 мкг/кг/сутки (основание) 5–10 мкг/кг/сутки (соль) Внимание: различные	Делите на 3 равные дозы/сутки и	Титруйте в соответствии с клиническими симптомами	75 мкг/кг/сутки (3.3 мг/сутки основание / 4 мг/сутки соль)	Повышайте дозу раз в 7 дней на 5 мкг/кг/сутки	

	Заболевание	Начальная доза	Дозы	Целевая доза	Максимальная доза	Советы по терапии	Комментарии
		концентрации у основания и соли! (см. вкладыш препарата)					
Бромокриптин^а (Агонист дофамина)	Все виды недостаточности и ВН ₄ , за исключением Н-ПКД	0.1 мг/кг/сутки	Делите на 2-3 дозы/сутки и	Титруйте в соответствии с клиническими симптомами	0.5 мг/кг/сутки (или 30 мг/сутки)	Повышайте дозу раз в 7 дней на 0.1 мг/кг/сутки	
Ротиготин^а (трансдермальный агонист дофамина)	Все виды недостаточности и ВН ₄ , за исключением Н-ПКД	2 мг/сутки		Титруйте в соответствии с клиническими симптомами	8 мг/сутки	Повышайте еженедельно на 1 мг	Для детей старше 12 лет. Меняйте пластырь каждые 24 часа.
Селегилин^а (ингибитор МАО-Б)	Все виды недостаточности и ВН ₄ , за исключением Н-ПКД	0.1 мг/кг/сутки ВНИМАНИЕ: при использовании оральной диспергируемой формы требуется гораздо более низкая дозировка	Делите на 2 (-3) дозы/сутки и	Титруйте в соответствии с клиническими симптомами	0.3 мг/кг/сутки (или 10 мг/сутки)	Повышайте дозу раз в 2 недели на 0.1 мг/кг/сутки	Ввиду возможных нарушений сна возможен прием как утром, так и во второй половине дня или в обед. ВНИМАНИЕ: при использовании оральной диспергируемой формы требуется гораздо более низкая дозировка из-за отсутствия «эффекта первого прохождения» препарата через печень.

	Заболевание	Начальная доза	Дозы	Целевая доза	Максимальная доза	Советы по терапии	Комментарии
		из-за отсутствия «эффекта первого прохождения» препарата через печень.					
Терапия третьей линии							
Тригексифенидил^а (Холинолитические препараты)	Все виды недостаточности и ВН ₄ , за исключением Н-ПКД	< 15 кг: начальная доза 0.5–1 мг/сутки > 15 кг: начальная доза 2 мг/сутки	< 15 кг: в один прием > 15 кг: в два приема	Размер эффективной дозы сильно варьирует (6-60 мг). Титруйте в соответствии с клиническими симптомами.	Максимальная доза: масса тела < 15 кг: 30 мг/сутки масса тела > 15 кг: 60 мг/сутки	Повышайте дозу раз в 7 дней на 1-2 мг/сутки, разделяя на 2-4 приема в сутки	Учтите возможность таких побочных эффектов, как сухость во рту, сухость глаз, затуманивание зрения (мидриаз), задержка мочеиспускания, запор.
Энтакапон^а (ингибитор КОМТ)	Все виды недостаточности и ВН ₄ , за исключением Н-ПКД	200 мг (взрослые)			До 2000 мг		Во многих странах препарат одобрен только для лечения взрослых. Сочетание с L-дофой/ингибитором ДАА. Рассмотрите возможность снижения дозировки L-дофы (10-30%).
Сертралин^а (СИОЗС)	Все виды недостаточности и ВН ₄ , за исключением Н-	6–12 лет: 25 мг/сутки в 1 прием старше 12 лет:	6–12 лет: в 1 прием старше 12 лет:	Дети: 50 мг/сутки	50 мг/сутки: младше 12 лет; 200 мг/сутки: старше 12 лет.	6–12 лет: после 7 дней повысьте дозировку до 50 мг/сутки в 1 прием старше 12 лет: 50 мг/сутки	Избегайте внезапного прекращения терапии. Примечание: При сочетании с препаратами, влияющими на серотониновую

	Заболевание	Начальная доза	Дозы	Целевая доза	Максимальная доза	Советы по терапии	Комментарии
	ПКД	т: 50 мг/сутки в 1 прием	в 1 прием			в 1 прием	систему (напр., 5-НТР, ИМАО) повышен риск развития серотонинового синдрома (СС) или злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС).
Мелатонин^а	Все виды недостаточности ВН ₄ , за исключением Н-ПКД	0.01– 0.03 мг/кг/сутки			5–8 мг/сутки		В некоторых странах доступны формы препарата с замедленным высвобождением для терапии бессонницы с нарушенным поддержанием сна

Обратите внимание: указаны опубликованные значения дозировок, не выходящие за пределы обычно используемых диапазонов. В конкретных случаях может потребоваться коррекция дозы с учетом изменения симптомов и появления побочных эффектов.

^aВ изученной литературе отсутствуют специфические указания относительно дозировки данного препарата при недостаточности ВН₄. Перечисленные дозы, как следствие, отражают рекомендации по терапии, представленные в общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП) либо в публикациях, связанных с нейротрансмиттерными заболеваниями (напр., [119])

Сокращения: 5-ГИУК: 5-гидроксииндолуксусная кислота, 5-НТП: 5-гидрокситриптофан, 5-МТГФ: 5-метилтетрагидрофолат, ГВК: гомованилиновая кислота, АД-Н-ГТФЦГ: аутосомно-доминантная недостаточность гуанозинтрифосфатциклогидролазы I, Недостаточность ВН₄: недостаточность тетрагидробиоптерина, *mt*: масса тела, КОМТ: катехол-О-метилтрансфераза, СМЖ: спинномозговая жидкость, ликвор; СКК: сухая капля крови, ДК: декарбоксилаза, ИДК: ингибитор декарбоксилазы, Н-ДГПР: недостаточность дигидроптеридинредуктазы, L-ДОФА: L-3,4-дигидроксифенилаланин, MAO-Б: моноаминоксидаза Б, Н-ПКД: недостаточность птерин-4-альфа-карбиноламиндегидратазы, Phe: фенилаланин, ФКУ: фенилкетонурия, СИОЗС: селективный ингибитор обратного захвата серотонина

Диетотерапия

Диета с ограничением фенилаланина

Негативные последствия накопления Phe в крови и тканях мозга наиболее заметны у не получавших лечения пациентов с ФКУ, у которых под воздействием гиперфенилаланинемии развиваются необратимые неврологические нарушения и психиатрические симптомы [5]. Хотя точный механизм развития дисфункции мозга до сих пор не прояснен, существуют веские основания для уменьшения ГФА и поддержания Phe на достаточно низком уровне у всех пациентов с недостаточностью ВН₄, страдающих ГФА [120]. Две доступные в настоящее время стратегии терапии ГФА – диета с ограничением фенилаланина и супплементация дигидрохлоридом сапроптерина.

Диета с ограничением фенилаланина использовалась для терапии 5 пациентов с AP-Н-ГТФЦГ в рамках 5 исследований, 103 пациентов с Н-ПТПС в рамках 25 исследований, 115 пациентов с Н-ДГПР в рамках 40 исследований, и 29 пациентов с Н-ПКД в рамках 5 исследований. Нет информации о применении диеты с ограничением фенилаланина пациентами с Н-CP либо АД-Н-ГТФЦГ.

Отсутствуют точные данные об уровне суточного потребления Phe, отражающие переносимость Phe пациентами с недостаточностью ВН₄, равно как и точные данные о количестве пациентов, которые изначально придерживались лишь диеты с ограничением Phe, а потом были переведены на супплементацию сапроптерина дигидрохлоридом либо на сочетание диеты с ограничением Phe с приемом сапроптерина дигидрохлорида.

У подавляющего большинства пациентов был отмечен выраженный положительный эффект от диеты с пониженным содержанием Phe, выражающийся в снижении уровней Phe. В то же время, ввиду того, что ГФА является лишь одним из патофизиологических механизмов при недостаточности ВН₄, применение диеты с ограничением Phe в качестве монотерапии при AP-Н-ГТФЦГ, Н-ПТПС, и Н-ДГПР не позволило смягчить такие симптомы, как гипотонус, гипертонус,

задержка развития, дистония, иные непроизвольные движения, нарушения сна и аффекта, и эпилептические приступы. Напротив, имеются 2 публикации о пациентах с Н-ПКД с мышечным гипо- либо гипертонусом и задержкой двигательного развития, у которых было отмечено улучшение состояния при терапии, включавшей лишь диету с ограничением Phe [53].

В изученных публикациях на тему недостаточности VH_4 не отмечено развития негативных последствий при использовании диеты с ограничением Phe. Вместе с тем следует избегать ненужных ограничений в диете, и тщательно следить за потреблением Phe и толерантностью к Phe, чтобы оптимизировать максимальный уровень потребления природного белка. Недостаточность фенилаланина может проявляться такими симптомами, как анорексия, вялость, алопеция, сыпь в промежности, плохой набор веса, и может даже привести к смерти [5].

Примечание: В связи с тем, что в публикациях о пациентах с Н-ПКД повышение уровней Phe почти всегда носит слабый характер, по достижении 1-летнего возраста возможна попытка ослабления и отказа от диеты с ограничением Phe и/или от супплементации сапроптерина дигидрохлоридом, при условии тщательного мониторинга уровней Phe.

Рекомендация №30 (сильная): Уровни фенилаланина подлежат контролю у пациентов с типами недостаточности VH_4 , сопровождающимися гиперфенилаланинемией (АР-Н-ГТФЦГ, Н-ПТПС, Н-ДГПР и Н-ПКД). Контроль уровней Phe можно осуществлять с помощью диеты с ограничением Phe либо с помощью супплементации сапроптерина дигидрохлоридом (см. ниже). Следует осуществлять регулярный мониторинг уровней Phe методом «сухой капли крови» либо с помощью анализа крови. Целевые диапазоны значений определяются исходя из местных рекомендаций по диетотерапии ФКУ.

Рекомендация №31 (сильная): Не следует прибегать к диете с ограничением Phe при типах недостаточности VH_4 , не сопровождающихся ГФА (АД-Н-ГТФЦГ и Н-СР).

Рекомендация №32 (сильная): Диета с ограничением Phe не должна использоваться в качестве монотерапии для контроля неврологических симптомов недостаточности VH_4 .

Фармакотерапия

Сапроптерина дигидрохлорид

Супплементация сапроптерина дигидрохлоридом, синтетическим аналогом тетрагидробиоптерина, основана на том факте, что при всех типах недостаточности VH_4 наблюдается нарушение биосинтеза либо регенерации данного кофактора, играющего незаменимую роль в работе гидроксилаз ароматических L-аминокислот. Основной эффект супплементации сапроптерина дигидрохлоридом заключается в выраженном воздействии препарата на контроль периферических уровней Phe. В исследованиях на животных при периферическом введении сапроптерина гидрохлорида было продемонстрировано его довольно слабое проникновение через гематоэнцефалический барьер, при этом повышение концентрации общего биоптерина наступало только после супплементации дозами, недостижимыми в клинической практике [121, 122]. Информация о захвате VH_4 клетками мозга человека и коррекции дофаминового и серотонинового метаболизма под воздействием сапроптерина дигидрохлорида также крайне ограничена [122]. Несмотря на то, что прием сапроптерина дигидрохлорида требует больших затрат, нежели диета с ограничением Phe, а также то, что на данный момент препарат все еще недоступен в некоторых (европейских) странах, его использование позволяет значительно повысить потребление природного белка и значительно облегчает терапию гиперфенилаланинемии. По данным фармакокинетических исследований, среднее время выведения составляет приблизительно 4-7 часов, в зависимости от исследуемой популяции. Препарат можно принимать один раз в сутки, при этом целевые концентрации Phe должны соответствовать национальным рекомендациям в отношении терапии ФКУ.

Поиск пациентов, получавших сапроптерина дигидрохлорид, в научной литературе, выявил около 40 пациентов с АР-Н-ГТФЦГ, упомянутых в 16 исследованиях, 397 пациентов с Н-ПТПС, упомянутых в 41 исследовании, 194 пациента с Н-ДГПР, упомянутых в 19 исследованиях (см. примечание ниже по тексту), 29 пациентов с Н-ПКД, упомянутых в 10 исследованиях, и 10 пациентов с Н-СР, упомянутых в 9 исследованиях, при этом не было найдено упоминаний о получавших сапроптерина дигидрохлорид пациентах с АД-Н-ГТФЦГ.

Оценка специфических эффектов терапии сапроптерином дигидрохлорида затрудняется тем, что почти все пациенты принимают и другие препараты (L-ДОФА/ингибитор ДАА, 5-НТР), за исключением пациентов с Н-ПКД. Таким образом, оценка эффектов приема сапроптерина дигидрохлорида может быть необъективна.

Аналогично диете с ограничением Phe, назначение сапроптерина дигидрохлорида в сочетании с прекурсорами нейромедиаторов приводило к смягчению почти всех клинических симптомов у пациентов с Н-ПТПС, Н-ДГПР (смотри комментарий ниже по тексту), и АР-Н-ГТФЦГ, включая двигательные нарушения (дистония, окулогирные кризы, хореоатетоз, тремор, гипотонус, гипертонус, ригидность), эпилептические приступы, нарушения сна, желудочно-кишечные расстройства (гиперсаливация, трудности с глотанием), антропометрические отклонения, задержку развития, и поведенческие расстройства. Более того, было отмечено положительное влияние на значения биохимических маркеров, таких как концентрация метаболитов нейромедиаторов в СМЖ. В то же время у пациентов с Н-СР не было выявлено явной клинической пользы от терапии [21, 96].

Опыт применения сапроптерина дигидрохлорида в качестве монотерапии ограничен в основном легкими формами Н-ПТПС с минимальными либо даже отсутствующими клиническими симптомами, на фоне нормальных уровней метаболитов дофамина и серотонина в СМЖ [44]. С другой стороны, такие пациенты нуждаются в тщательном мониторинге из-за опасности перехода болезни от мягкого к тяжелому фенотипу, при котором потребуются назначение полной схемы терапии, включающей прекурсоры дофамина и серотонина [123]. У нескольких пациентов при получении монотерапии сапроптерина дигидрохлоридом было отмечено ослабление нарушений развития, гипотонуса, проблем с глотанием, гиперсаливации, сонливости либо эпилептических приступов.

В нескольких случаях монотерапия сапроптерина дигидрохлоридом, как сообщается, не смогла смягчить либо предотвратить развитие умственной отсталости, двигательных нарушений, эпилептических приступов либо проблем со сном, а также не повлияла на уровни нейромедиаторных метаболитов в СМЖ [22, 25, 44].

В изученной литературе не описано негативных эффектов от приема сапроптерина дигидрохлорида. Согласно официальной информации о препарате, его прием очень часто ($\geq 1/10$) либо часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) может сопровождаться головной болью, выделениями из носа, болью в горле и гортани, заложенностью носа, кашлем, диареей, болью в животе, диспепсией либо тошнотой.

Примечание: В настоящее время оправданность использования сапроптерина дигидрохлорида при Н-ДГПР является предметом споров [124, 125], ввиду существования гипотезы о том, что супплементация этим препаратом может привести к повышению производства 7,8-дигидробиоптерина (BH_2) и снижению отношения BH_4/BH_2 , что, в свою очередь, приведет к усугублению заболевания из-за ингибирования гидроксилаз ароматических L-аминокислот либо из-за усиленной диссоциации синтазы оксида азота (NO-синтазы), ведущей к окислительному стрессу. Вместе с тем свидетельства об этих возможных негативных последствиях, имеющиеся в научной литературе, носят скудный характер, и основаны исключительно на результатах экспериментов на клеточных культурах [124]. Напротив, в литературе упоминается 194 пациента с Н-ДГПР (15 исследований), получавших супплементацию BH_4 , и не продемонстрировавших каких-

либо клинических либо биохимических негативных явлений, которые можно было бы напрямую связать с супплементацией VN_4 . Более того, существует предположение, что восстановление пула VN_4 посредством супплементации может оказывать защитное воздействие [125]. Следовательно, нет убедительных оснований для того, чтобы отказывать пациентам с Н-ДГПР в назначении этого терапевтического вмешательства.

Рекомендация №33 (сильная): Уровни фенилаланина подлежат контролю у пациентов с типами недостаточности VN_4 , сопровождающимися гиперфенилаланинемией (АР-Н-ГТФЦГ, Н-ПТПС, Н-ДГПР и Н-ПКД). Контроль уровней Phe возможен с помощью диеты с ограничением Phe (смотри выше) либо с помощью сапроптерина дигидрохлорида. Сапроптерина дигидрохлорид является препаратом выбора при АР-Н-ГТФЦГ, Н-ПТПС, и Н-ПКД. Его следует принимать один раз в день, титруя дозы в соответствии с уровнями Phe. Уровни Phe следует контролировать с помощью анализа крови либо методом сухой капли крови, при этом целевые диапазоны должны соответствовать местным рекомендациям относительно диетотерапии ФКУ. При Н-ПКД по достижении 1-летнего возраста может быть сделана попытка отмены сапроптерина дигидрохлорида при тщательном контроле уровней Phe.

Рекомендация №34 (условная): В настоящее время методом выбора для контроля ГФА при Н-ДГПР считается диета с ограничением Phe, а не супплементация сапроптерина дигидрохлоридом. В связи со скудностью свидетельств против использования сапроптерина дигидрохлорида, при лечении пациентов с Н-ДГПР можно рассмотреть использование данного препарата. Уровни Phe следует контролировать с помощью анализа крови либо методом сухой капли крови, при этом целевые диапазоны должны соответствовать местным рекомендациям относительно диетотерапии фенилкетонурии.

Рекомендация №35 (необходимы дальнейшие исследования): Для достижения лучшего понимания патофизиологического механизма и метаболических последствий применения сапроптерина дигидрохлорида при Н-ДГПР, а также эффекта от монотерапии сапроптерина дигидрохлоридом, мы рекомендуем проведение дальнейших исследований по этим направлениям.

L-дофа в сочетании с карбидопой/бенсеразидом либо без них

Недостаточность VN_4 значительно снижает количество доступного дофамина в центральной нервной системе. L-дофа, прекурсор дофамина, конвертируемый в дофамин с помощью декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (ДАА), широко используется по различным показаниям для восстановления дофаминового гомеостаза. Добавление периферического ингибитора ДАА – карбидопы либо бенсеразида – блокирует декарбоксилирование L-дофы в периферических тканях. Это повышает концентрацию L-дофы в пределах гематоэнцефалического барьера, а также ослабляет периферические побочные эффекты L-дофы.

Воздействие сочетания L-дофа/карбидопа было описано у 197 пациентов с АД-Н-ГТФЦГ в рамках 32 исследований, у 45 пациентов с АР-Н-ГТФЦГ в рамках 18 исследований, у 540 пациентов с Н-ПТПС в рамках 36 исследований, у 249 пациентов с Н-ДГПР в рамках 45 исследований, у 49 пациентов с Н-СР в рамках 25 исследований, и у одного пациента с Н-ПКД.

Воздействие сочетания L-дофа/бенсеразид было описано у 11 пациентов с АД-Н-ГТФЦГ в рамках 6 исследований, у 11 пациентов с Н-ПТПС в рамках 2 исследований, и у 4 пациентов с PSD в рамках 4 исследований. В литературе отсутствуют данные по терапии L-дофой/бенсеразидом при АР-Н-ГТФЦГ, Н-ДГПР, и Н-ПКД.

Оценить воздействие L-дофы без ингибитора ДАА не представляется возможным ввиду того, что в отношении 162 пациентов с АД-Н-ГТФЦГ (32 исследования), 1 пациента с АР-Н-ГТФЦГ (1 исследование), 47 пациентов с Н-ПТПС (4 исследования), 21 пациента с Н-ДГПР (7 исследований) и

одного пациента с Н-СР отсутствовали указания о том, использовалась ли L-дофа в качестве монотерапии либо в комбинации с ингибитором ДАА. В отношении Н-ПКД отсутствуют литературные данные об использовании L-дофы без ингибитора ДАА.

Примечание: Почти всегда сочетание L-дофа/ингибитор ДАА назначалось одновременно с 5-гидрокситриптофаном (за исключением АД-Н-ГТФЦГ). Этот факт затрудняет объективную оценку того, как эти препараты действуют по отдельности. Более того, пациенты также получали сапроптерина дигидрохлорид и придерживались диеты с ограничением фенилаланина.

В ходе большинства исследований назначение L-дофы в сочетании с ингибитором ДАА пациентам с недостаточностью ВН₄ смягчало большинство симптомов, связанных с заболеванием. Отмечалась обратная корреляция положительной реакции на терапию с возрастом начала терапии [3, 82], но в то же время у некоторых пациентов отмечалось отсутствие ответа на терапию.

Положительные эффекты от лечения L-дофой/ингибиторами ДАА при недостаточности ВН₄ отмечались почти по всем клиническим конечным точкам. Симптомами, смягчение которых было отмечено у наибольшего числа пациентов, были отклонения в двигательном развитии, нарушения когнитивных функций, нарушения мышечного тонуса (гипотонус, плохое удержание головы, гипертонус) и эпилептические приступы. Также можно было наблюдать положительное воздействие, выразившееся в смягчении таких нарушений, как дистония, особенно окулогирные кризы, дискинезии и иные двигательные расстройства, паркинсонизм, эпилептические приступы, дисрегуляция вегетативной системы (нестабильная температура тела), желудочно-кишечные нарушения (гиперсаливация, проблемы с глотанием), антропометрические отклонения (плохое прибавление в весе, задержка роста, микроцефалия), проблемы со сном, нарушения поведения и психиатрические заболевания либо задержка речевого развития. Более того, назначение L-дофы/ингибиторов ДАА положительно влияло на уровни различных биохимических маркеров, включая птерины в моче, нейромедиаторные метаболиты в СМЖ, и пролактин.

В то же время у некоторых пациентов, независимо от типа недостаточности ВН₄, даже назначение L-дофа совместно с ингибитором не приводило ни к ослаблению симптоматики, ни к улучшению значений биомаркеров.

Негативные эффекты, отмечаемые у пациентов с недостаточностью ВН₄, получающих терапию L-дофой/ингибитором ДАА, соответствуют нежелательным явлениям, обычно наблюдаемым при терапии L-дофой. Негативные эффекты со стороны двигательной системы в основном проявлялись дискинезией и феноменом «включения-выключения» («on/off»). Другие двигательные нарушения (тремор, хорей, миоклонические подергивания) наблюдались реже. Побочные эффекты, описанные в отношении сочетания L-дофа/ингибитор ДАА, включают психиатрические симптомы и измененное поведение (тревожность, бредовые состояния, импульсивность, раздражительность, гиперактивность, колебания настроения либо панические атаки), нарушения сна, желудочно-кишечные проблемы (тошнота, рвота, диарея) и головные боли.

Чаще всего L-дофа и ингибитор ДАА принимаются в отношении 4:1. По имеющимся публикациям не представляется возможным судить, эффективнее ли отношение 4:1, чем отношение 10:1. Согласно опубликованным данным о препаратах, у ингибиторов ДАА нет максимальной установленной дозы, также не описано каких-либо побочных эффектов, специфичных для этих препаратов. Напротив, применение ингибитора ДАА в достаточной дозировке оправдывается тем фактом, что при недостатке ингибитора ДАА проявляются побочные эффекты L-дофы.

С точки зрения фармацевтики важно отметить, что бенсеразид нестабилен на воздухе. В процессе экстемпорального приготовления препарата в аптеке фармацевтическая субстанция подвергается окислению и может потерять эффективность. Карбидопа, напротив, проявляет относительную стабильность. Она также с легкостью подвергается аптечной переработке в лекарственную форму, подходящую для назначения детям. Теоретически доступны и фармакологические формы,

предназначенные для приготовления суспензий. В то же время делить суспензию на части не рекомендуется из-за неравномерного распределения вещества по объему вследствие наличия нерастворенных частиц. В случае использования суспензии ее следует применять немедленно после изготовления.

Рекомендация №36 (сильная): L-дофа должна всегда назначаться в сочетании с ингибитором ДАА (в отношении 4:1) и должна составлять первую линию терапии при АД-Н-ГТФЦГ, АР-Н-ГТФЦГ, Н-ДГПР, Н-ПТПС, и Н-СР.

Рекомендация №37 (сильная): Терапию L-дофой/ингибитором ДАА следует начинать с низкой дозы, разделяемой на несколько приемов в сутки и медленно корректируемой в соответствии с клинической симптоматикой. При появлении побочных эффектов возможна индивидуальная коррекция дозы и времени приема препаратов. С учетом нормальных диапазонов концентрации дофаминовых метаболитов в СМЖ, наивысшие уровни которых отмечаются в неонатальном и младенческом периодах, целевая терапевтическая доза у всех детей раннего возраста (весом менее 40 кг) с недостаточностью ВН₄ (за исключением АД-Н-ГТФЦГ) составляет 10 мг/кг/сутки (при условии переносимости). Некоторым пациентам требуются более высокие дозы. У большинства пациентов с АД-Н-ГТФЦГ удается достичь полного контроля симптомов, используя более низкие дозы L-дофы/ингибитора ДАА.

5-гидрокситриптофан

Сниженная биодоступность серотонина в ЦНС при недостаточности ВН₄ является последствием нарушенного преобразования триптофана в 5-НТР ферментом триптофангидроксилаза 2 (ТФГ2), для которого ВН₄ является эссенциальным кофактором. За последующее преобразование 5-НТР в серотонин отвечает фермент ДАА (декарбоксилаза ароматических аминокислот), работа которого при недостаточности ВН₄ не нарушена. Этот факт является патофизиологическим обоснованием для осуществления супплементации 5-НТР при недостаточности ВН₄ с целью коррекции нейромедиаторного дисбаланса.

Применение 5-НТР было описано у 41 пациента с АР-Н-ГТФЦГ в рамках 12 исследований, у 4 пациентов с АД-Н-ГТФЦГ в рамках 1 исследования, у 542 пациентов с Н-ПТПС в рамках 41 исследования, у 93 пациентов с Н-ДГПР в рамках 49 исследований, у 14 пациентов с Н-СР в рамках 19 исследований, и у одного пациента с Н-ПКД.

У всех пациентов, за исключением единственного пациента с Н-ПКД, было отмечено общее улучшение клинического состояния по различным конечным точкам.

Примечание: Во всех случаях 5-НТР использовался в комбинации с другими медикаментами. 5-НТР часто назначают одновременно с L-дофой/ингибитором ДАА и/или сапроптерина дигидрохлоридом/диетой с ограничением Phe, что значительно затрудняет оценку воздействия собственно 5-НТР. Лишь нескольким пациентам препарат 5-НТР был назначен в отсутствие L-дофы/ингибитора ДАА; эффекты, описанные в разных исследованиях, разнятся.

Отмеченные положительные эффекты использования 5-НТР (по крайней мере, в сочетании с L-дофой/ингибитором ДАА) включают улучшения почти по всем клиническим конечным точкам, в том числе: достижение возрастных показателей развития; когнитивные показатели; выраженность расстройств тонуса и двигательных расстройств; выраженность эпилептических приступов; проблемы с глотанием и гиперсаливация; показатели речевого развития, внимания и поведения, настроения (депрессия). При получении 5-НТР было отмечено ослабление нарушений сна. Вместе с тем ввиду приема сопутствующих препаратов лишь в очень небольшом числе случаев представляется возможным с уверенностью связать улучшение с супплементацией 5-НТР. У некоторых пациентов также было отмечено ослабление психиатрических и поведенческих нарушений, а также иных симптомов, часто ассоциируемых с недостатком серотонина: у 4

пациентов с АД-Н-ГТФЦГ было отмечено ослабление депрессии на монотерапии 5-НТР либо на терапии 5-НТР в сочетании с агонистами серотонина или ингибиторами обратного захвата серотонина [126]. Любопытно, что в когорте из 12 пациентов с Н-ПТПС не было отмечено явного ухудшения неврологических показателей во время нехватки препарата 5-НТР, длившейся 6 месяцев [127].

Как и в случае с терапией L-дофой/ингибитором ДАА, у некоторых пациентов назначение 5-НТР не вызвало улучшения симптоматики.

Наиболее частыми нежелательными явлениями при использовании 5-НТР являются нарушения работы желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, боль в животе). Наличие этих симптомов потребовало прекращения приема 5-НТР некоторыми пациентами. Также отмечались раздражительность, хореоатетоидные, дискинетические либо миоклонические двигательные расстройства, и потливость. Поскольку препарат принимался одновременно с L-дофой/ингибитором ДАА, отмечалось множество иных нежелательных явлений, однако с патофизиологической точки зрения их скорее можно связать, полностью или хотя бы частично, с действием L-дофы, нежели чем с действием 5-НТР.

Рекомендация №38 (сильная): С биохимической точки зрения, 5-НТР считается средством терапии первой линии при недостаточности ВН₄. У пациентов с Н-ДГПР, Н-ПТПС и Н-СР преимущества явно перевешивают нежелательные явления, в связи с чем при данных заболеваниях настоятельно рекомендуется использование 5-НТР. В отношении Н-ПКД и АД-Н-ГТФЦГ не представляется возможным дать какую-либо рекомендацию из-за недостатка данных.

Рекомендация №39 (условная): Желательные последствия использования 5-НТР при АД-Н-ГТФЦГ, вероятно, перевешивают нежелательные, вследствие чего дается условная рекомендация на использование препарата при данной форме заболевания.

Рекомендация №40 (сильная): Назначение 5-НТР должно следовать после начала терапии L-дофой/ингибитором ДАА. Отсутствуют четкие данные относительно начальной дозы, однако она должна быть ниже, чем доза L-дофы (см. таблицу 4). Чтобы четко различать клинические эффекты терапии, не следует менять дозу препарата одновременно с дозой L-дофы. Начав с низкой дозы, медленно титруйте ее в соответствии с клиническими симптомами. Для снижения побочных эффектов (со стороны ЖКТ) используйте ингибитор периферической декарбоксилазы (например, применяя его одновременно, как и в случае с L-дофой/ингибитором ДАА).

Фолиниевая кислота

При недостаточности тетрагидробиоптерина может наблюдаться церебральная фолатная недостаточность, особенно при недостаточности дигидроптеридинредуктазы. Вместе с тем риск истощения запасов фолата в центральной нервной системе присутствует и при других типах недостаточности ВН₄, поскольку длительное применение леводопы в высоких дозах может снизить доступность метильных групп ввиду их использования при метилировании леводопы в 3-О-метилдопу (3-ОМД) [51].

Терапевтическое применение фолиниевой кислоты при недостаточности ВН₄ описано у более чем 14 пациентов с АД-Н-ГТФЦГ в рамках 3 исследований, у приблизительно 40 пациентов с Н-ПТПС в рамках 2 исследований, у 262 пациентов с Н-ДГПР в рамках 37 исследований, и у 1 пациента с Н-СР. В литературе отсутствуют данные о применении фолиниевой кислоты при Н-ПКД и при АД-Н-ГТФЦГ.

На результаты оценки клинической эффективности фолиниевой кислоты оказывает значительное влияние то, что подавляющее большинство пациентов использует различные дополнительные препараты, и отсутствие данных о ходе заболевания после назначения фолиниевой кислоты.

Положительное действие фолиевой кислоты (в комбинации с другими препаратами) включало в себя улучшение двигательных и когнитивных функций у пациентов с двигательными расстройствами либо эпилептическими приступами. В редких сообщениях, описывающих изменение клинического статуса пациентов после назначения фолиевой кислоты, содержатся утверждения об улучшении общего состояния, о достижении лучшего контроля эпилептических приступов, об улучшении неврологического статуса и профиля нейромедиаторов в спинномозговой жидкости [63, 128, 129]. У единственного пациента с Н-ДГПР, получавшего исключительно монотерапию фолиевой кислотой (помимо диеты с ограничением фенилаланина), было отмечено уменьшение тремора, сонливости, гиперсаливации, а также частоты миоклонических судорог [130].

У некоторых пациентов добавление фолиевой кислоты к схеме терапии не привело к изменению клинического статуса либо к улучшению профиля нейромедиаторов в спинномозговой жидкости [24, 125].

У двух пациентов были отмечены такие нежелательные явления, как рвота, раздражительность, изменения режима сна; однако стоит отметить, что эти пациенты одновременно получали другие препараты. Иных сообщений о негативных явлениях, которые можно было бы связать с добавлением фолиевой кислоты к имеющимся схемам терапии, не отмечено.

Важно отметить, что при этом состоянии противопоказано назначение *фолиевой* кислоты, синтетической формы фолата, добавляемой в продукты питания, поскольку она конкурентно связывается с фолатным рецептором альфа (FR α) и тем самым замедляет перенос 5-МТГФ в ткани мозга [61].

Рекомендация №41 (сильная): Пациентам с недостаточностью дигидроптеридинредуктазы (Н-ДГПР) следует назначать фолиевую кислоту. Примечание: Назначение *фолиевой* кислоты может ухудшить течение церебральной фолатной недостаточности.

Рекомендация №42 (условная): В каждом случае обнаружения сниженной концентрации 5-МТГФ в СМЖ у пациента с недостаточностью ВН $_4$ следует рассмотреть необходимость назначения фолиевой кислоты.

Терапия второй линии

Фармакотерапия

Агонисты дофамина

Агонисты дофамина (ДА) оказывают свое действие посредством прямой активации дофаминовых рецепторов. Дофаминовые агонисты, являющиеся производными алкалоидов спорыньи («эрголиновые производные») и вступающие в сильные взаимодействия с рецептором (5HT $2b$) серотонина (каберголин и перголид), были отозваны с рынков многих стран, поскольку их использование ассоциировано с развитием заболеваний клапанов сердца и другими фиброзными нежелательными явлениями. Терапия эрголиновым производным, не обладающим агонистическим действием на рецептор 5HT $2b$ (бромокриптин), в целом представляет низкий риск. Вместе с тем при использовании препарата был описан фиброз легких, забрюшинного пространства, перикарда и сердца с дозозависимым эффектом [131]. Агонисты дофамина, не являющиеся эрголиновыми производными (апоморфин, пирибедил, прамипексол, ропинирол и ротиготин), судя по всему, обладают очень низким и статистически незначимым риском развития фиброзирующих осложнений, и им отдают предпочтение в клинической практике [131]. Потенциальные преимущества агонистов дофамина связаны с их более длительной биодоступностью в синаптической щели, обеспечивающей равномерную стимуляцию дофаминергических терминалей в стриатуме при использовании L-дофы/ингибитора ДАА [132].

Использование агонистов дофамина в качестве дополнительной терапии при недостаточности ВН₄ было описано у 12 пациентов с АД-Н-ГТФЦГ, 5 пациентов с Н-ПТПС, 5 пациентов с Н-ДГПР, и 8 пациентов с Н-СР. Не было описано случаев использования агонистов дофамина при АР-Н-ГТФЦГ либо при Н-ПКД.

Наиболее часто используемым агонистом дофамина был прамипексол (16 пациентов), за которым следовали бромокриптин (10 пациентов) и каберголин (5 пациентов). Сообщения об использовании иных дофаминовых агонистов крайне немногочисленны и ограничены случаями АД-Н-ГТФЦГ.

Среди пациентов с недостаточностью ВН₄ агонисты дофамина чаще всего применялись одновременно с L-дофой/ингибитором ДАА, 5-НТР, сапроптерина дигидрохлоридом, диетой с ограничением Phe либо с фолиниевой кислотой, и редко в качестве монотерапии либо в сочетании с ингибитором MAO. У большинства пациентов назначение дофаминовых агонистов позволило значительно снизить дозировки L-дофы/ингибитора ДАА, сократить число суточных приемов препаратов, и привело к смягчению остаточных двигательных симптомов (когда в исследовании указывались конкретные симптомы, обычно это были паркинсонические симптомы, такие как тремор, брадикинезия, гипомимия, дизартрия и т.д.). Более того, было отмечено благоприятное воздействие дофаминовых агонистов на негативные явления, связанные с приемом L-дофы/ингибитора ДАА, а именно на леводопа-индуцированную дискинезию и колебания настроения [133,134,135,136,137,138,139].

Описанные побочные эффекты дофаминовых агонистов в основном включают поведенческие/психиатрические расстройства; импульсивные расстройства, в том числе патологическое влечение к азартным играм, компульсивные покупки и гиперсексуальность, отмечались почти исключительно при терапии прамипексолом [136]. Симптомы носили дозозависимый характер и ослабевали при адекватной корректировке терапии. У небольшого количества пациентов ухудшение двигательных симптомов (дистония, дискинезии), потеря веса либо неутонченные нежелательные явления приводили к отмене дофаминового антагониста [32, 137]. Не было отмечено осложнений фиброзного типа.

Рекомендация №43 (условная): Назначение дофаминовых агонистов в качестве второй линии терапии при всех типах недостаточности ВН₄ (за исключением Н-ПКД) в комбинации со средствами первой линии может быть рассмотрено в случае, если у пациента, несмотря на терапию L-дофой/ингибитором ДАА, наблюдаются остаточные симптомы, либо наблюдаются дозолимитирующие нежелательные явления, ассоциированные с использованием L-дофы/ингибитора ДАА. Предпочтительно использование агонистов дофамина, не являющихся эрголиновыми производными (прамипексол, ропинирол, ротиголин), либо эрголиновых производных, не обладающих агонистической активностью в отношении рецептора 5HT_{2b}.

Рекомендация №44 (ПНП): Из-за потенциального риска развития фиброза миокарда показано скрининговое исследование сердца перед началом и в ходе терапии бромокриптином (дофаминовый агонист, являющийся производным эрголина).

Селективные ингибиторы моноаминоксидазы (MAO).

Ингибиторы MAO предотвращают разрушение дофамина и серотонина в синаптической щели. Действие селективных ингибиторов MAO описано у более чем 2 пациентов с АР-Н-ГТФЦГ в рамках 2 исследований, у 4 пациентов с АД-Н-ГТФЦГ в рамках 4 исследований, у приблизительно 19 пациентов с Н-ПТПС в рамках 5 исследований, у 8 пациентов с Н-ДГПР в рамках 4 исследований, и у более 7 пациентов с Н-СР в рамках 7 исследований. Относительно Н-ПКД данные отсутствуют. Во всех исследованиях описано действие селективных ингибиторов MAO только в комбинации с L-дофой/ингибитором ДАА, агонистами дофамина, 5-НТР, сапроптерина дигидрохлоридом,

селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), диетой с ограничением Phe, либо с фолиниевой кислотой. Единственными использованными селективными ингибиторами MAO были селегилин (n = 36 случаев) и разагилин (n = 1 случай) [31]. Не было обнаружено исследований с использованием транилципромина либо фенелзина. В большинстве исследований было описано улучшение как минимум по одной клинической конечной точке (напр., дистония, утомляемость, сон, двигательное развитие либо контроль судорог) либо достижение более низких дозировок L-дофы; также было описано воздействие на колебания двигательных симптомов (феномен «включения-выключения»). В некоторых исследованиях сообщается о неясном результате. Не сообщалось об изолированном проявлении побочных эффектов ингибиторов MAO (диарея либо запор, сонливость либо бессонница, сухость во рту). У одного пациента с Н-СР развилась дискинезия после добавления к схеме терапии селективного ингибитора обратного захвата серотонина [104].

Рекомендация №45 (условная): При AP-Н-ГТФЦГ, АД-Н-ГТФЦГ, Н-ПТПС, Н-ДГПР, и Н-СР может быть рассмотрено назначение ингибиторов MAO в качестве препаратов второй линии в сочетании со средствами первой линии, хотя в отношении этих препаратов имеется мало доказательных данных либо таковые отсутствуют.

Рекомендация №46 (ПНП): По мнению членов группы по созданию руководства, селективные ингибиторы MAO могут быть использованы в случае дозозависимых колебаний симптомов и лекарственной дискинезии либо колебаний двигательных функций. Применение препарата должно основываться на его доступности и на опыте лечащего врача. По мнению членов группы по составлению руководства, ингибиторы MAO обладают меньшим количеством побочных эффектов, нежели агонисты дофамина.

Терапия третьей линии

Фармакотерапия

Холинолитические средства

Холинолитические средства (напр., тригексифенидил) часто используются для лечения двигательных расстройств, особенно дистонии и паркинсонизма. Согласно существующей в настоящее время гипотезе, холинолитические препараты влияют на относительный дисбаланс между дофаминергическими и холинергическими сигнальными путями, однако точный механизм действия препаратов неясен [140]. Действие холинолитических препаратов при недостаточности ВН₄ описано у 17 пациентов с АД-Н-ГТФЦГ в рамках 8 исследований и 4 пациентов с Н-СР в рамках 3 исследований. В литературе не обнаружилось соответствующих сведений относительно AP-ГТФЦГ, Н-ПТПС и Н-ПКД.

Использованными холинолитическими препаратами были тригексифенидил (> 15 случаев), бензатропин (> 2 случаев) и метиксен (> 1 случая) [139]. При АД-Н-ГТФЦГ большинство пациентов сначала получало сочетание L-дофы/ингибитора ДАА. Тригексифенидил добавляли из-за недостаточного контроля симптомов на L-дофе/ингибиторе ДАА и/или вследствие дискинезии, развившейся на высоких дозах L-дофы/ингибитора ДАА [141, 142]. У большинства пациентов с АД-Н-ГТФЦГ было отмечено воздействие на симптомы дистонии и тремора – эффект варьировал от умеренного до отличного; вместе с тем клинические улучшения отмечались не у всех пациентов. При Н-СР описано два случая, при которых супплементация бензотропином оказала положительное воздействие, без указания подробностей. Типичные побочные эффекты холинолитических препаратов (сухость во рту, сухость глаз, затуманивание зрения (расширение зрачков), запор, задержка мочи, уменьшение потоотделения) у пациентов с недостаточностью ВН₄ не описаны.

Рекомендация №47 (условная): Рассмотрите возможность назначения холинолитических препаратов в качестве терапии третьей линии в случае неполного контроля симптомов с помощью L-дофы/ингибитора ДАА у пациентов с АД-Н-ГТФЦГ и, с учетом патофизиологических данных,

также у пациентов с АР-Н-ГТФЦГ, Н-СР, Н-ПТПС, и Н-ДГПР. В отношении Н-ПКД не представляется возможным дать какую-либо рекомендацию из-за недостатка данных.

Ингибиторы КОМТ

Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) нарушают работу данного фермента, участвующего в распаде катехоламинов, и тем самым напрямую воздействуют на фармакодинамические и фармакокинетические свойства и активность леводопы. Посредством этого механизма ингибиторы КОМТ способны повышать доступность катехоламиновых нейромедиаторов в ЦНС, особенно дофамина. Назначение этой дополнительной терапии показано в целях снижения колебаний двигательных симптомов при терапии L-дофой. Единственным препаратом этого типа, об использовании которого при ВН₄ имеются данные в литературе, является энтакапон.

Терапия энтакапоном описана в 4 случаях АД-Н-ГТФЦГ в рамках 3 публикаций, 8 случаях Н-ПТПС в рамках 4 исследований, и у 14 пациентов с Н-ДГПР в рамках 4 исследований. В литературе не содержится сведений относительно АР-Н-ГТФЦГ, Н-ПКД и Н-СР. Описания монотерапии ингибитором КОМТ пациентов с недостаточностью ВН₄ отсутствуют. Терапия в каждом случае включала дополнительно и иные компоненты, например, L-дофу/ингибитор ДАА, агонист дофамина, 5-НТР, сапроптерина дигидрохлорид, диету с ограничением фенилаланина либо фолиевую кислоту.

Оценка клинической эффективности была опять затруднена недостатком информации о клиническом течении болезни после назначения ингибиторов КОМТ. Явных положительных эффектов не удалось достичь при Н-ПТПС и АД-Н-ГТФЦГ. У пациентов с Н-ДГПР после назначения энтакапона было отмечено снижение уровней пролактина. У пациентов с недостаточностью ВН₄ не было описано специфических побочных эффектов, обычно связанных с приемом ингибиторов КОМТ (дискинезия, гипер-/гипокинезия, нарушения работы ЖКТ, сопровождающиеся тошнотой, запором либо диареей). При подборе дозировки можно руководствоваться стандартными рекомендациями.

Рекомендация №48 (условная): Допустимо рассмотрение назначения ингибиторов КОМТ в качестве третьей линии терапии при всех типах недостаточности ВН₄, за исключением Н-ПКД. По мнению членов группы по составлению руководства, ингибиторы КОМТ являются одним из возможных средств терапии пациентов, страдающих от колебаний двигательной симптоматики на фоне лечения L-дофой/ингибитором ДАА.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Действие СИОЗС основано на ингибировании обратного захвата серотонина пресинаптической мембраной, продляющем биодоступность медиатора в синаптической щели и улучшающем оккупацию постсинаптических рецепторов. Основанием для использования этих препаратов при недостаточности ВН₄ является наличие у пациентов симптомов, которые можно объяснить дефицитом серотонина – таких, как психиатрические и поведенческие расстройства и нарушения сна.

Применение СИОЗС (сертралина, флуоксетина и др.) описано у 1 пациента с АР-Н-ГТФЦГ, 11 пациентов с АД-Н-ГТФЦГ в рамках 4 исследований, и 4 пациентов с Н-СР в рамках 5 исследований. В литературе не содержится сведений относительно НПКД, Н-ДГПР и Н-ПТПС.

У всех пациентов с Н-СР было отмечено смягчение симптомов, связанных с заболеванием (включая улучшение внимания, смягчение отклонений длительности сна и дистонии) [96, 104]. У 10 из 11 пациентов с АД-Н-ГТФЦГ было отмечено ослабление депрессии [126, 143]. У одного пациента с АР-Н-ГТФЦГ было отмечено ухудшение депрессии [26], а у одного пациента с Н-СР

развились акатизия и дискинезия/миоклония при терапии совместно с ингибитором МАО (селегилином) [104].

Рекомендация №49 (условная): Дается условная рекомендация на использование препаратов СИОЗС при АД-Н-ГТФЦГ для коррекции психиатрических симптомов.

Рекомендация №50 (условная): На основании имеющихся данных невозможно дать четкую рекомендацию относительно использования СИОЗС при АР-Н-ГТФЦГ, Н-ПТПС, Н-ДГПР, и Н-СР. По мнению членов группы по составлению руководства, препараты СИОЗС можно, с учетом возможных побочных эффектов, рассматривать в качестве средств терапии третьей линии в конкретных случаях, когда все средства первой и второй линии, несмотря на их прием в течение должного промежутка времени, не позволили установить контроль над симптоматикой. В отношении Н-ПКД не представляется возможным дать какую-либо рекомендацию из-за недостатка данных.

Рекомендация №51 (ПНП): Предостережение: По мнению членов группы по составлению руководства, сочетание 5-НТР и СИОЗС, особенно в очень большой дозировке, может вызвать серотониновый синдром.

Мелатонин

С патофизиологической точки зрения супплементация мелатонином при нарушениях индукции сна оправдана, поскольку мелатонин образуется из серотонина, и, следовательно, его содержание может быть снижено при недостаточности 5H_4 .

За исключением описания 2 пациентов с Н-СР, у которых было отмечено снижение ночной дистонии и улучшение перехода ко сну, данные об использовании мелатонина при недостаточности 5H_4 крайне ограничены [21, 104]. В ходе двух исследований, информация которых имеет низкий либо очень низкий уровень доказательности, не было отмечено побочных эффектов терапии.

Рекомендация №52 (условная): Существуют патофизиологические основания для того, чтобы до назначения иных снотворных средств рассмотреть возможность назначения пробной терапии мелатонином пациенту с любой формой недостаточности 5H_4 , испытывающему проблемы с переходом ко сну. Перед этим должен быть достигнут оптимальный уровень супплементации препаратом 5-НТР (за исключением АД-Н-ГТФЦГ и Н-ПКД).

Кратковременная фармакотерапия

Баклофен

Баклофен – депрессант ЦНС и релаксант скелетных мышц, используемый для лечения спастичности. В литературе содержится только одно описание применения баклофена при Н-СР. При этом не представлено четкого описания клинических эффектов от применения препарата [104]. Недостаток данных не позволяет дать какую-либо рекомендацию.

Рекомендация №53 (ПНП): Можно рассмотреть назначение баклофена при наличии у пациента осложнений, вызванных спастичностью. Решение должно опираться на индивидуальную клиническую оценку. Смотри «Руководство по диагностике и лечению церебрального паралича у молодых пациентов» [144].

Бензодиазепины

Бензодиазепины являются одним из компонентов общепринятой обширной схемы лечения дистонии. Вместе с тем отсутствуют удовлетворительные сведения относительно использования

бензодиазепинов при недостаточности ВН₄. Описан один пациент с Н-СР, у которого применение бензодиазепина не вызывало изменения длительности окулогирных кризов [97]. Вместе с тем члены группы по составлению руководства сообщают о положительных эффектах при терапии длительных окулогирных кризов у некоторых пациентов (личное сообщение).

Рекомендация №54 (ПНП): Имеющиеся данные о применении бензодиазепинов при недостаточности ВН₄ очень скудны, однако в определенных условиях можно рассмотреть их применение в качестве пробной терапии, например, при длительных окулогирных или дистонических кризах, каждый раз опираясь на индивидуальную клиническую оценку.

Противоэпилептические препараты

Информация по использованию противоэпилептических препаратов при недостаточности ВН₄, обнаруживаемая в научной литературе, в основном касается применения таких препаратов при Н-ДГПР. Описано использование различных противоэпилептических средств, чаще всего фенобарбитала и фенитоина, у 14 пациентов в рамках 9 исследований, всегда в сочетании с другими препаратами [93, 94, 145]. Примечательно, что также имеются сообщения об ослаблении эпилептических приступов при Н-ДГПР при супплементации фолиевой кислотой [94, 146, 147]. Имеется сообщение об одном пациенте с Н-СР, получавшем вальпроевую кислоту, однако не приводится подробностей течения болезни. При описаниях терапии иных форм недостаточности ВН₄ обычно не упоминаются названия конкретных противоэпилептических препаратов.

Рекомендация №55 (ПНП): Эпилептические приступы не являются одним из основных клинических симптомов недостаточности ВН₄, и их следует дифференцировать от окулогирных кризов или дистонических подергиваний, используя надежные методы диагностики. При необходимости можно применять любую противоэпилептическую терапию в соответствии с конкретными показаниями для различных типов приступов.

Иная поддерживающая терапия Инъекции ботулотоксина

Инъекции ботулотоксина часто применяются для лечения фокальной дистонии. Вместе с тем, поскольку в литературе содержатся упоминания лишь о 3 пациентах с АД-Н-ГТФЦГ, получавших инъекции ботулотоксина, данные об использовании препарата при недостаточности ВН₄ крайне ограничены. Отсутствуют описания пациентов, получавших инъекции ботулотоксина в качестве монотерапии. В одном случае инъекции ботулотоксина были произведены до постановки диагноза недостаточности ВН₄, являвшейся причиной симптомов. В двух других случаях пациенты одновременно получали терапию L-дофой/ингибитором ДАА, а в одном из них – также и тригексифенидилом, и это не привело к полному исчезновению симптомов дистонии (писчий спазм, блефароспазм, ретроколлиз). Состояние всех пациентов улучшилось после инъекций ботулотоксина; однако оценить воздействие ботулотоксина в отдельности невозможно из-за одновременного приема пациентами других препаратов. В литературе отсутствуют сообщения о побочных эффектах. Доза и метод введения препарата должны соответствовать указаниям профильных руководств [149].

Рекомендация №56 (условная): Следует рассмотреть возможность осуществления инъекций ботулотоксина в случае стойкой фокальной дистонии при АД-Н-ГТФЦГ, если все средства терапии первой и второй линии не позволили установить контроль над симптомами за достаточный период времени. Из-за недостатка информации невозможно дать рекомендации в отношении АР-Н-ГТФЦГ, Н-ДГПР, Н-ПТПС, Н-СР, и Н-ПКД.

Мультидисциплинарный подход к терапии

Несмотря на отсутствие достаточного объема исследований либо сообщений, описывающих воздействие мультидисциплинарной терапии при недостаточности ВН₄, привлечение разнопрофильной группы врачей, включающей специалистов по физиотерапии, речевой терапии, эрготерапии, специалистов по оценке проблем с приемом пищи и диетой, и по (нейро-)психологической терапии всегда должно являться частью комплексного подхода при недостаточности ВН₄, призванного улучшить уход за пациентами, предотвратить вторичные осложнения, и способствовать неврологическому развитию.

Психиатрическая терапия

Существует крайне мало информации относительно использования психиатрической терапии в когорте пациентов с недостаточностью ВН₄. Считается, что по крайней мере некоторые из пациентов с психическими нарушениями получали психиатрическую фармакотерапию, но материалы на эту тему скупы. Опубликованы 2 описания взрослых пациентов с АД-Н-ГТФЦГ, получавших электросудорожную терапию (ЭСТ) [150, 151]. У одного из этих пациентов, страдавшего психозом [151], при терапии галоперидолом развился злокачественный нейролептический синдром, за которым последовало длительное кататоническое состояние, потребовавшее применения ЭСТ. У второго пациента применение комбинации СИОЗС и 5-НТР не предотвратило развития депрессии с бредом; ему была назначена ЭСТ. В обоих случаях ЭСТ привела к улучшению состояния пациентов. Побочные эффекты ЭСТ описаны только у одного из пациентов: после третьей и четвертой сессий терапии у пациента развивались постиктальная дезориентация и возбуждение, длившиеся около 30 минут [150]. В целом из-за недостатка данных не представляется возможным дать рекомендацию в отношении какой-либо конкретной формы психиатрической терапии для пациентов с недостаточностью ВН₄, страдающих психиатрическими расстройствами.

Экспериментальные виды терапии

Список новых экспериментальных видов терапии приведен на сайте <https://clinicaltrials.gov>.

Препараты, которых следует избегать при недостаточности ВН₄

При недостаточности ВН₄ следует избегать приема препаратов с противорвотным и антипсихотическим действием, являющихся центральными антагонистами дофамина, поскольку они могут усиливать симптомы недостаточности дофамина [152]. Для купирования тошноты не следует использовать **метоклопрамид**. Следует избегать использования **триметоприма/сульфаметоксазола** ввиду сообщения о развитии симптомов паркинсонизма у пациента с подтвержденной Н-ДГПР при получении этого сочетания препаратов [146]. Данный пациент на момент начала приема триметоприма/сульфаметоксазола также получал L-дофу/карбидопу и 5-НТР (позднее к схеме терапии была добавлена фолиниевая кислота). Нежелательные явления, отмеченные у пациента, были явно связаны с началом приема антибиотика, а их прекращение было связано с отменой препарата [146]. Из-за того, что **метотрексат** ингибирует фермент ДГПР и взаимодействует с дигидрофолатредуктазой (ДГФР), такая терапия может вызывать гиперфенилаланинемию и раннюю нейротоксичность, возможно, в сочетании с недостаточностью фолата [153].

Пренатальная терапия

Дофаминергическая сигнальная активность играет важную роль уже на стадии внутриутробного (церебрального) развития [154]. Было показано, что пероральный прием L-дофы/карбидопы будущей матерью, вынашивающей плод с генетически подтвержденным диагнозом AP-Н-ГТФЦГ, предотвращает развитие тяжелого фенотипа, связанного с биаллельными мутациями гена *GCH1* [68].

Рекомендация №57 (необходимы дальнейшие исследования): Пренатальная терапия леводопой может принести пользу. Существующие данные о пренатальной терапии при недостаточности ВН₄ основаны на единичных описаниях случаев с низким либо очень низким уровнем доказательности, поэтому желательна разработка протокола для будущих попыток применения этой терапии в рамках контролируемого, стандартизованного исследования.

Контроль состояния, перевод на взрослую терапию, и особые ситуации

Контрольные визиты

Отсутствуют сообщения, описывающие стандартизованные контрольные визиты в когорте пациентов с недостаточностью ВН₄. Следовательно, рекомендации могут основываться только на клиническом опыте либо на принципах надлежащей клинической практики. Как и при иных врожденных нарушениях метаболизма [5, 155], при всех видах недостаточности ВН₄, за исключением Н-ПКД, рекомендуется пожизненный систематический контроль состояния для обеспечения оптимального развития пациента, предотвращения либо недопущения побочных эффектов терапии, и оценки качества жизни пациента. Более того, неизвестно, возникают ли у пациентов осложнения в долгосрочной перспективе, и если да, то когда. Регулярное стандартизованное наблюдение за пациентами позволяет на ранних стадиях выявлять подобные осложнения, будь то вызванные заболеванием либо терапией.

Рекомендация №58 (ПНП): Пациентам с недостаточностью ВН₄ следует хотя бы раз в год наблюдаться у (детского) невролога, обладающего опытом в лечении двигательных либо нейрометаболических заболеваний, и предпочтительно являющегося членом многопрофильной команды. Грудным детям и детям раннего возраста, которым необходима более частая коррекция доз препаратов для начального подбора доз и ввиду набора веса, требуются более частое наблюдение врача (например, каждые 3 месяца для грудничков; не реже чем раз в 6 месяцев для более взрослых детей).

В цели контрольного визита должна входить оценка следующих пунктов:

- **Диета с ограничением фенилаланина (если применимо):** Дневной объем потребления фенилаланина, объем потребления аминокислотной смеси, уровень аминокислот в плазме крови, общий анализ крови, ферритин, паратиреоидный гормон, кальций, фосфат, щелочная фосфатаза, витамин В12.
- **Применяемые медикаменты:** Насколько регулярен прием? Есть ли симптомы передозировки/недостаточной дозировки?
- **Неврологические симптомы:** Показатели двигательного развития, наличие эпилептических приступов, окулогирных кризов, вегетативные симптомы (потоотделение, лихорадка, тошнота, рвота, частота стула, частота мочеиспускания, сон, поведение), пищевые привычки, развитие речи.
- **Общий анамнез:** Антропометрические данные? Инфекции? Вакцинации? Злоупотребление наркотиками или алкоголем?
- Меры по интеграции и инклюзии (если применимо)
- Посещение детского сада, школы, обучение, работа
- ЭКГ и/или эхокардиография (при терапии агонистами дофамина)
- Нейропсихологическое развитие

Несмотря на отсутствие исследований либо сообщений относительно необходимости повторного измерения уровней метаболитов в спинномозговой жидкости в рамках контроля за ходом терапии, измерение уровней ГВК, 5-ГИУК и 5-МТГФ в СМЖ может быть полезным при подборе дозы либо при расследовании причин необъяснимых отклонений в клинической картине. Это особенно верно в отношении детей более раннего возраста, у которых спектр (неврологических) симптомов может быть либо богаче, либо представлять повышенную сложность для оценки.

Рекомендация №59 (ПНП): Рассмотрите возможность проведения анализа СМЖ на содержание ГВК, 5-ГИУК и 5-МТГФ в целях титрации дозы либо уточнения причин необъяснимых клинических отклонений при любой форме недостаточности ВН₄, за исключением Н-ПКД. Перерыв в оральном приеме стандартной терапии по причине проведения люмбальной пункции должен быть как можно более коротким.

Возрастной переход

Как и в случае с многими другими врожденными дефектами метаболизма, наблюдается недостаток публикаций, посвященных переходу от детского к взрослому возрасту у пациентов с недостаточностью ВН₄. Вместе с тем для успешного перехода к взрослой терапии требуется скоординированное сотрудничество специалистов разных профилей. При возрастном переходе очень полезно проведение консультации с участием специалистов педиатрических и неврологических заведений [156]. В процессе перехода необходимо учитывать, в ряду прочих, следующие аспекты: изменение ролей пациентов, родителей и лиц, осуществляющих уход за пациентом; активное вовлечение заинтересованных лиц в процессы планирования и принятия решений; получение всесторонних сведений о заболевании и его течении.

Рекомендация №60 (ПНП): Следует заблаговременно планировать процесс перевода пациента с недостаточностью ВН₄ на взрослую терапию в специализированных центрах. Пациент должен продолжить получать многопрофильную помощь.

Анестезия

Сообщений о проведении анестезии у пациентов с недостаточностью ВН₄ в литературе очень мало, и в них нет упоминаний о каких-либо специфических рисках процедуры. С точки зрения метаболизма, пациенты с недостаточностью ВН₄ не нуждаются в соблюдении каких-либо особых мер предосторожности, и возможно проведение анестезии согласно стандартным процедурам. Не следует избегать каких-либо конкретных препаратов для анестезии.

Рекомендация №61 (ПНП): Анестезию при недостаточности ВН₄ можно осуществлять с использованием стандартных протоколов. Оральный прием стандартных препаратов должен быть возобновлен как можно быстрее по завершении оперативного вмешательства.

Генетическая консультация

Ввиду того, что недостаточность ВН₄ представляет собой наследуемое расстройство метаболизма, предоставление генетических консультаций родителям и/или пациентам соответствует принципам надлежащей клинической практики. Более того, молекулярно-генетический анализ является предпочтительным методом тестирования на все типы недостаточности ВН₄ (смотри рекомендацию №29).

Рекомендация №62 (сильная): Всем пациентам либо родителям пациентов с недостаточностью ВН₄ следует предлагать прохождение стандартной генетической консультации, если таковая доступна в одном из местных медицинских учреждений.

Беременность

В литературе представлено малое количество случаев, описывающих акушерские и педиатрические исходы беременности у пациентов с недостаточностью ВН₄ [157]. Важно контролировать симптомы, связанные с заболеванием, при необходимости корректировать терапию, и следить за развитием плода. Ввиду этого крайне необходимо тщательное наблюдение со стороны многопрофильной команды специалистов (диетолог, консультант по (нейро)метаболизму, невролог, гинеколог, генетик) на протяжении беременности и по её завершении.

Рекомендация №63 (сильная): Должно обеспечиваться интенсивное наблюдение многопрофильной бригадой во время и после беременности.

Группы по защите интересов пациентов

В настоящее время существуют следующие некоммерческие добровольческие организации, представляющие детей и семьи, затронутые нейромедиаторными заболеваниями с детским дебютом, включая недостаточность ВН₄:

- Ассоциация детских нейромедиаторных заболеваний (www.pndassoc.org) – США;
- Испанская ассоциация нейромедиаторных заболеваний «De neu» (www.deneu.org) – Испания;
- Германская группа для пациентов с нейромедиаторными заболеваниями всех типов и их родителей (www.dig-pku.de/wcf/index.php?neurotransmitterstoerungen-nts/) – Германия;
- Организация для поддержки семей с детьми, страдающими нейромедиаторными заболеваниями (www.hrabrisa.rs/en/) – Сербия.

Регулярно обновляемая информация про группы по защите интересов пациентов представлена по адресу <https://intd-online.org/patients/>.

Заключение

Это первое консенсусное руководство по диагностике и терапии различных видов недостаточности ВН₄. Все рекомендации основаны на доступных литературных данных и сформулированы в рамках транспарентного процесса достижения консенсуса членами Международной рабочей группы по заболеваниям, связанным с нейромедиаторами (iNTD). Руководство предназначено для врачей, специалистов по биохимии метаболизма, и специалистов-парамедиков, работающих с пациентами с недостаточностью ВН₄. Оно поможет гармонизировать клиническую практику, а также стандартизировать и улучшить лечение пациентов с недостаточностью ВН₄.

Доступность данных и материалов.

Авторы, отвечающие за переписку, готовы предоставить наборы данных, использованные и/или проанализированные в ходе настоящего исследования, в ответ на обоснованный запрос.

История изменений

05 августа 2020 – опубликована поправка к статье, доступная по ссылке из исходной версии статьи.

Сокращения

Русск. сокращение	Расшифровка сокращения	Англ. сокращение
7,8-ВН2:	7,8-дигидробиоптерин	
5-ГИУК:	5-гидроксииндолуксусная кислота	5-HIAA
5-НТР:	5-гидроксиทริปтофан	
5-МТГФ:	5-метилтетрагидрофолат	5-MTHF
3-МТ:	3-метокситирамин	3-MT
3-ОМД:	3-О-метилдопа	3-OMD

6-ПТПС:	6-пирувоилтетрагидроптеринсинтаза	6-PTPS
АК:	Аминокислоты	AA
Н-ДАА	Недостаточность декарбоксилазы ароматических L-аминокислот	AADCD
АД:	Аутосомно-доминантный (тип наследования)	AD
АГМО:	алкилглицеролмонооксигеназа	AGMO
АР:	Аутосомно-рецессивный (тип наследования)	AR
ГЭБ:	Гематоэнцефалический барьер	BBB
Вio:	Биоптерин	Bio
ВН ₂ :	Дигидробиоптерин	BH ₂
ВН ₄ :	Тетрагидробиоптерин	BH ₄
МТ:	Масса тела	BW
ЦНС:	Центральная нервная система	CNS
СМЖ:	Спинальная жидкость, ликвор	CSF
кКТ:	Краниальная компьютерная томография	CCT
кМРТ:	Краниальная магниторезонансная томография	CMRI
КОМТ:	Катехол-О-метилтрансфераза	COMT
АДОФ:	Агонист дофамина	DA
СКК:	Сухая капля крови, метод «сухой капли крови»	DBS
ДК:	Декарбоксилаза	DC
ИДК:	Ингибитор декарбоксилазы	DCI
ДГФР:	Дигидрофолатредуктаза	DHFR
ДГФГ:	3,5-дигидроксифенилглицин	DHPG
ДГПР:	q-дигидроптеридинредуктаза	DHPR
Н-ДГПР:	Недостаточность дигидроптеридинредуктазы	DHPRD
ДГФУК:	3,4-дигидрофенилуксусная кислота	DOPAC
ДЗД:	Дофа-зависимая дистония	DRD
ТД:	Транспортер дофамина	DT
ЭСТ:	Электросудорожная терапия	ECT
ЭЭГ:	Электроэнцефалография	EEG
GRADE:	Методология GRADE ("Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation" – «Классификация, оценка, разработка и экспертиза рекомендаций»).	GRADE
ГТФЦГ:	Гуанозинтрифосфатциклогидролаза I	GTPCH
Н-ГТФЦГ:	Недостаточность гуанозинтрифосфатциклогидролазы I	GTPCHD
ПНП:	Правила надлежащей практики	GPP (Good Practice Point)
ГФА:	Гиперфенилаланинемия	HPA
ГВК:	Гомованилиновая кислота	HVA
iNTD:	Международная рабочая группа по заболеваниям, связанным с нейромедиаторами	iNTD:
L-дофа:	L-3,4-дигидроксифенилаланин	L-dopa
(И)МАО:	(Ингибитор) моноаминоксидазы	MAO(-I)

МГФГ:	3-метокси-4-гидроксифенилгликоль	MHPG
МАЛЗ:	Мультиплексная амплификация лигированных зондов	MLPA
МС:	Масс-спектрометрия	MS
ННС:	Неонатальный скрининг	NBS
СНП:	Секвенирование нового поколения	NGS
Нео:	Неоптерин	Neo
NOS, NO-синтаза	Синтаза оксида азота	NOS
MODY, MODY-диабет:	Сахарный диабет взрослого типа у молодых	MODY
ФАГ:	Фенилаланингидроксилаза	PAH
ПКД:	Птерин-4-альфа-карбиноламиндегидратаза	PCD
Н-ПКД:	Недостаточность птерин-4-альфа-карбиноламиндегидратазы	PCDD
Phe:	Фенилаланин	Phe
ФКУ:	Фенилкетонурия	PKU
Prim:	Примаптерин	Prim
Н-ПТПС:	Недостаточность 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтазы	PTPSD
SAM:	s-аденозилметионин	SAM
SIGN:	Шотландская межуниверситетская коллаборация по разработке клинических руководств	SIGN
СР:	Сепиаптеринредуктаза	SR
Н-СР:	Недостаточность сепиаптеринредуктазы	SRD
СИОЗС:	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	SSRI
ТГ:	Тирозингидроксилаза	TH
ТФГ:	Триптофангидроксилаза	TPH
Тыр:	Тирозин	Tyr
ВМок:	Ванилилмолочная кислота	VLA
ВМик:	Ванилилминдальная кислота	VMA (vanillylmandelic acid)

Список литературы

1. Werner ER, Blau N, Thony B. Tetrahydrobiopterin: biochemistry and pathophysiology. *Biochem J*. 2011;438(3):397–414.
2. Brennenstuhl H, Jung-Klawitter S, Assmann B, Opladen T. Inherited disorders of neurotransmitters: classification and practical approaches for diagnosis and treatment. *Neuropediatrics*. 2019;50(1):2–14.
3. Opladen T, Hoffmann GF, Blau N. An international survey of patients with tetrahydrobiopterin deficiencies presenting with hyperphenylalaninaemia. *J Inher Metab Dis*. 2012;35(6):963–73.
4. Guldberg P, Henriksen KF, Sipila I, Guttler F, de la Chapelle A. Phenylketonuria in a low incidence population: molecular characterisation of mutations in Finland. *J Med Genet*. 1995;32(12):976–8.
5. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Belanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):162.
6. Dobricic V, Tomic A, Brankovic V, Kresojevic N, Jankovic M, Westenberger A, et al. GCH1 mutations are common in Serbian patients with dystonia-parkinsonism: challenging previously reported prevalence rates of DOPA-responsive dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;45:81–4.
7. Furukawa Y. GTP Cyclohydrolase 1-Deficient Dopa-Responsive Dystonia. *GeneReviews*; 2019.
8. Lopez-Laso E, Ochoa-Sepulveda JJ, Ochoa-Amor JJ, Bescansa-Heredero E, Camino-Leon R, Gascon-Jimenez FJ, et al. Segawa syndrome due to mutation Q89X in the GCH1 gene: a possible founder effect in Cordoba (southern Spain). *J Neurol*. 2009;256(11):1816–24.
9. Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N. Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). *Ann Neurol*. 2003;54(Suppl 6):S32–45.
10. Tadic V, Kasten M, Bruggemann N, Stiller S, Hagenah J, Klein C. Dopa-responsive dystonia revisited: diagnostic delay, residual signs, and nonmotor signs. *Arch Neurol*. 2012;69(12):1558–62.
11. Blau N, Martinez A, Hoffmann GF, Thony B. DNAJC12 deficiency: A new strategy in the diagnosis of hyperphenylalaninemia. *Mol Genet Metab*. 2018;123(1):1–5.
12. Anikster Y, Haack TB, Vilboux T, Pode-Shakked B, Thony B, Shen N, et al. Biallelic mutations in DNAJC12 cause Hyperphenylalaninemia, dystonia, and intellectual disability. *Am J Hum Genet*. 2017;100(2):257–66.
13. Shnitko TA, Taylor SC, Stringfield SJ, Zandy SL, Cofresi RU, Doherty JM, et al. Acute phenylalanine/tyrosine depletion of phasic dopamine in the rat brain. *Psychopharmacology*. 2016;233(11):2045–54.
14. Bromberg-Martin ES, Matsumoto M, Hikosaka O. Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. *Neuron*. 2010;68(5):815–34.
15. Berridge CW. Noradrenergic modulation of arousal. *Brain Res Rev*. 2008;58(1):1–17.
16. Borodovitsyna O, Flamini M, Chandler D. Noradrenergic modulation of cognition in health and disease. *Neural Plast*. 2017;2017:6031478.
17. Ng J, Papandreou A, Heales SJ, Kurian MA. Monoamine neurotransmitter disorders--clinical advances and future perspectives. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(10):567–84.
18. SIGN50. SIGN 50 - A guideline developer's handbook. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2014.
19. Blau N, Barnes I, Dhondt JL. International database of tetrahydrobiopterin deficiencies. *J Inher Metab Dis*. 1996;19(1):8–14.
20. Opladen T, Cortes-Saladelafont E, Mastrangelo M, Horvath G, Pons R, Lopez-Laso E, et al. The international working group on neurotransmitter related disorders (iNTD): A worldwide research project focused on primary and secondary neurotransmitter disorders. *Mol Genet Metab Rep*. 2016;9:61–6.
21. Friedman J, Roze E, Abdenur JE, Chang R, Gasperini S, Saletti V, et al. Sepiapterin reductase deficiency: a treatable mimic of cerebral palsy. *Ann Neurol*. 2012;71(4):520–30.
22. Birnbacher R, Scheibenreiter S, Blau N, Bieglmayer C, Frisch H, Waldhauser F. Hyperprolactinemia, a tool in treatment control of tetrahydrobiopterin deficiency: endocrine studies in an affected girl. *Pediatr Res*. 1998;43(4 Pt 1):472–7.

23. Zielonka M, Makhseed N, Blau N, Bettendorf M, Hoffmann GF, Opladen T. Dopamine-responsive growth-hormone deficiency and central hypothyroidism in Sepiapterin Reductase deficiency. *JIMD Rep.* 2015;24:109–13.
24. Jaggi L, Zurfluh MR, Schuler A, Ponzone A, Porta F, Fiori L, et al. Outcome and long-term follow-up of 36 patients with tetrahydrobiopterin deficiency. *Mol Genet Metab.* 2008;93(3):295–305.
25. Leuzzi V, Carducci CA, Carducci CL, Pozzessere S, Burlina A, Cerone R, et al. Phenotypic variability, neurological outcome and genetics background of 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency. *Clin Genet.* 2010;77(3):249–57.
26. Pan L, McKain BW, Madan-Khetarpal S, McGuire M, Diler RS, Perel JM, et al. GTP-cyclohydrolase deficiency responsive to sapropterin and 5-HTP supplementation: relief of treatment-refractory depression and suicidal behaviour. *BMJ Case Rep.* 2011;2011:bcr0320113927.
27. Koht J, Rengmark A, Opladen T, Bjornara KA, Selberg T, Tallaksen CM, et al. Clinical and genetic studies in a family with a novel mutation in the sepiapterin reductase gene. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2014;198:7–12.
28. Lopez-Laso E, Sanchez-Raya A, Moriana JA, Martinez-Gual E, Camino-Leon R, Mateos-Gonzalez ME, et al. Neuropsychiatric symptoms and intelligence quotient in autosomal dominant Segawa disease. *J Neurol.* 2011;258(12):2155–62.
29. Thony B, Neuheiser F, Kierat L, Rolland MO, Guibaud P, Schluter T, et al. Mutations in the pterin-4alpha-carbinolamine dehydratase (PCBD) gene cause a benign form of hyperphenylalaninemia. *Hum Genet.* 1998;103(2):162–7.
30. Ferre S, de Baaij JH, Ferreira P, Germann R, de Klerk JB, Lavrijsen M, et al. Mutations in PCBD1 cause hypomagnesemia and renal magnesium wasting. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(3):574–86.
31. Mencacci NE, Isaias IU, Reich MM, Ganos C, Plagnol V, Polke JM, et al. Parkinson's disease in GTP cyclohydrolase 1 mutation carriers. *Brain.* 2014;137(Pt 9):2480–92.
32. Friedman JR. What is not in the name? Dopa-responsive dystonia may respond to more than L-Dopa. *Pediatr Neurol.* 2016;59:76–80.
33. Lopez-Laso E, Camino R, Mateos ME, Perez-Navero JL, Ochoa JJ, Lao-Villadoniga JJ, et al. Dopa-responsive infantile hypokinetic rigid syndrome due to dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase 1 deficiency. *J Neurol Sci.* 2007;256(1–2):90–3.
34. Robinson R, McCarthy GT, Bandmann O, Dobbie M, Surtees R, Wood NW. GTP cyclohydrolase deficiency; intrafamilial variation in clinical phenotype, including levodopa responsiveness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66(1):86–9.
35. Zirn B, Steinberger D, Troidl C, Brockmann K, von der Hagen M, Feiner C, et al. Frequency of GCH1 deletions in Dopa-responsive dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(2):183–6.
36. Yu L, Zhou H, Hu F, Xu Y. Two novel mutations of the GTP cyclohydrolase 1 gene and genotype-phenotype correlation in Chinese Dopa-responsive dystonia patients. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(7):731–5.
37. Wu-Chou YH, Yeh TH, Wang CY, Lin JJ, Huang CC, Chang HC, et al. High frequency of multiexonic deletion of the GCH1 gene in a Taiwanese cohort of dopa-response dystonia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2010;153B(4):903–8.
38. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria *Lancet.* 2010;376(9750):1417–27.
39. Horvath GA, Stockler-Ipsiroglu SG, Salvarinova-Zivkovic R, Lillquist YP, Connolly M, Hyland K, et al. Autosomal recessive GTP cyclohydrolase I deficiency without hyperphenylalaninemia: evidence of a phenotypic continuum between dominant and recessive forms. *Mol Genet Metab.* 2008;94(1):127–31.
40. Opladen T, Hoffmann G, Horster F, Hinz AB, Neidhardt K, Klein C, et al. Clinical and biochemical characterization of patients with early infantile onset of autosomal recessive GTP cyclohydrolase I deficiency without hyperphenylalaninemia. *Mov Disord.* 2011;26(1):157–61.
41. Dhondt JL. Tetrahydrobiopterin deficiencies: preliminary analysis from an international survey. *J Pediatr.* 1984;104(4):501–8.
42. Pogson D. Issues for consideration in dihydropteridine reductase (DHPR) deficiency: a variant form of hyperphenylalaninaemia. *J Intellect Disabil Res.* 1997;41(Pt 3):208–14.

43. Demos MK, Waters PJ, Vallance HD, Lillquist Y, Makhseed N, Hyland K, et al. 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency with mild hyperphenylalaninemia. *Ann Neurol*. 2005;58(1):164–7.
44. Dudsek A, Roschinger W, Muntau AC, Seidel J, Leupold D, Thony B, et al. Molecular analysis and long-term follow-up of patients with different forms of 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency. *Eur J Pediatr*. 2001;160(5):267–76.
45. Stroup BM, Held PK, Williams P, Clayton MK, Murali SG, Rice GM, et al. Clinical relevance of the discrepancy in phenylalanine concentrations analyzed using tandem mass spectrometry compared with ion-exchange chromatography in phenylketonuria. *Mol Genet Metab Rep*. 2016;6:21–6.
46. Groselj U, Murko S, Zerjav Tansek M, Kovac J, Trampus Bakija A, Repic Lampret B, et al. Comparison of tandem mass spectrometry and amino acid analyzer for phenylalanine and tyrosine monitoring--implications for clinical management of patients with hyperphenylalaninemia. *Clin Biochem*. 2015;48(1–2):14–8.
47. Blau N, van Spronsen FJ. Disorders of Phenylalanine and Tetrahydrobiopterin Metabolism. In: DM BN, Dionisi-Vici C, editors. *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-up of Inherited Metabolic Diseases*. Heidelberg: Springer; 2014. p. 3–21.
48. Leuzzi V, Carducci C, Chiarotti F, D'Agnano D, Giannini MT, Antonozzi I, et al. Urinary neopterin and phenylalanine loading test as tools for the biochemical diagnosis of segawa disease. *JIMD Rep*. 2013;7:67–75.
49. Carducci C, Santagata S, Friedman J, Pasquini E, Carducci C, Tolve M, et al. Urine sepiapterin excretion as a new diagnostic marker for sepiapterin reductase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2015;115(4):157–60.
50. Opladen T, Abu Seda B, Rassi A, Thony B, Hoffmann GF, Blau N. Diagnosis of tetrahydrobiopterin deficiency using filter paper blood spots: further development of the method and 5 years experience. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(3):819–26.
51. Burlina A, Blau N. Tetrahydrobiopterin disorders presenting with hyperphenylalaninemia. In: Hoffmann GF, Blau N, editors. *Congenital Neurotransmitter Disorders - A clinical approach*: Nova Publisher; 2014.
52. Cao YY, Qu YJ, Song F, Zhang T, Bai JL, Jin YW, et al. Fast clinical molecular diagnosis of hyperphenylalaninemia using next-generation sequencing-based on a custom AmpliSeq panel and ion torrent PGM sequencing. *Mol Genet Metab*. 2014;113(4):261–6.
53. Blau N, de Klerk JB, Thony B, Heizmann CW, Kierat L, Smeitink JA, et al. Tetrahydrobiopterin loading test in xanthine dehydrogenase and molybdenum cofactor deficiencies. *Biochem Mol Med*. 1996;58(2):199–203.
54. Hanihara T, Inoue K, Kawanishi C, Sugiyama N, Miyakawa T, Onishi H, et al. 6-Pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency with generalized dystonia and diurnal fluctuation of symptoms: a clinical and molecular study. *Mov Disord*. 1997;12(3):408–11.
55. Hyland K. Clinical utility of monoamine neurotransmitter metabolite analysis in cerebrospinal fluid. *Clin Chem*. 2008;54(4):633–41.
56. Dhondt JL, Meyer M, Malpuech G. Problems in the diagnosis of tetrahydrobiopterin deficiency. *Eur J Pediatr*. 1988;147(3):332–3.
57. Blau N, Heizmann CW, Sperl W, Korenke GC, Hoffmann GF, Smooker PM, et al. Atypical (mild) forms of dihydropteridine reductase deficiency: neurochemical evaluation and mutation detection. *Pediatr Res*. 1992;32(6):726–30.
58. Brewster TG, Moskowitz MA, Kaufman S, Breslow JL, Milstien S, Abroms IF. Dihydropteridine reductase deficiency associated with severe neurologic disease and mild hyperphenylalaninemia. *Pediatrics*. 1979;63(1):94–9.
59. Ohta E, Funayama M, Ichinose H, Toyoshima I, Urano F, Matsuo M, et al. Novel mutations in the guanosine triphosphate cyclohydrolase 1 gene associated with DYT5 dystonia. *Arch Neurol*. 2006;63(11):1605–10.
60. Hahn H, Trant MR, Brownstein MJ, Harper RA, Milstien S, Butler IJ. Neurologic and psychiatric manifestations in a family with a mutation in exon 2 of the guanosine triphosphate-cyclohydrolase gene. *Arch Neurol*. 2001;58(5):749–55.

61. Pope S, Artuch R, Heales S, Rahman S. Cerebral folate deficiency: Analytical tests and differential diagnosis. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42:655–72.
62. Xu F, Sudo Y, Sanechika S, Yamashita J, Shimaguchi S, Honda S, et al. Disturbed biopterin and folate metabolism in the Qdpr-deficient mouse. *FEBS Lett.* 2014;588(21):3924–31.
63. Smith I, Hyland K, Kendall B. Clinical role of pteridine therapy in tetrahydrobiopterin deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 1985;8(Suppl 1):39–45.
64. Brautigam C, Wevers RA, Hyland K, Sharma RK, Knust A, Hoffman GF. The influence of L-dopa on methylation capacity in aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: biochemical findings in two patients. *J Inherit Metab Dis.* 2000;23(4):321–4.
65. Jung-Klawitter S, Kuseyri HO. Analysis of catecholamines and pterins in inborn errors of monoamine neurotransmitter metabolism—from past to future. *Cells.* 2019;8:867.
66. Ichinose H, Ohye T, Matsuda Y, Hori T, Blau N, Burlina A, et al. Characterization of mouse and human GTP cyclohydrolase I genes. Mutations in patients with GTP cyclohydrolase I deficiency. *J Biol Chem.* 1995;270(17):10062–71.
67. Hagenah J, Saunders-Pullman R, Hedrich K, Kabakci K, Habermann K, Wiegers K, et al. High mutation rate in dopa-responsive dystonia: detection with comprehensive GCHI screening. *Neurology.* 2005;64(5):908–11.
68. Bruggemann N, Spiegler J, Hellenbroich Y, Opladen T, Schneider SA, Stephani U, et al. Beneficial prenatal levodopa therapy in autosomal recessive guanosine triphosphate cyclohydrolase 1 deficiency. *Arch Neurol.* 2012;69(8):1071–5.
69. Thony B, Blau N. Mutations in the BH₄-metabolizing genes GTP cyclohydrolase I, 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase, sepiapterin reductase, carbinolamine-4a-dehydratase, and dihydropteridine reductase. *Hum Mutat.* 2006;27(9):870–8.
70. Spada M, Ferraris S, Ferrero GB, Sartore M, Lanza C, Perfetto F, et al. Monitoring treatment in tetrahydrobiopterin deficiency by serum prolactin. *J Inherit Metab Dis.* 1996;19(2):231–3.
71. Ogawa A, Kanazawa M, Takayanagi M, Kitani Y, Shintaku H, Kohno Y. A case of 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency demonstrates a more significant correlation of L-Dopa dosage with serum prolactin levels than CSF homovanillic acid levels. *Brain and Development.* 2008;30(1):82–5.
72. Concolino D, Muzzi G, Rapsomaniki M, Moricca MT, Pascale MG, Strisciuglio P. Serum prolactin as a tool for the follow-up of treated DHPD-deficient patients. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31(Suppl 2):S193–7.
73. Furukawa Y, Guttman M, Wong H, Farrell SA, Furtado S, Kish SJ. Serum prolactin in symptomatic and asymptomatic dopa-responsive dystonia due to a GCHI mutation. *Neurology.* 2003;61(2):269–70.
74. Kusmierska K, Jansen EE, Jakobs C, Szymanska K, Malunowicz E, Meilei D, et al. Sepiapterin reductase deficiency in a 2-year-old girl with incomplete response to treatment during short-term follow-up. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(Suppl 1):S5–10.
75. Banerjee S, Paul P, Talib VJ. Serum prolactin in seizure disorders. *Indian Pediatr.* 2004;41(8):827–31.
76. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2013;382(9896):951–62.
77. Echenne B, Roubertie A, Assmann B, Lutz T, Penzien JM, Thony B, et al. Sepiapterin reductase deficiency: clinical presentation and evaluation of long-term therapy. *Pediatr Neurol.* 2006;35(5):308–13.
78. Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH₄) deficiencies. *Mol Genet Metab.* 2011;104(Suppl):S2–9.
79. Blau N, Belanger-Quintana A, Demirkol M, Feillet F, Giovannini M, MacDonald A, et al. Optimizing the use of sapropterin (BH₄) in the management of phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2009;96(4):158–63.
80. Singh RH, Quirk ME. Using change in plasma phenylalanine concentrations and ability to liberalize diet to classify responsiveness to tetrahydrobiopterin therapy in patients with phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2011;104(4):485–91.

81. Shintaku H. Disorders of tetrahydrobiopterin metabolism and their treatment. *Curr Drug Metab.* 2002;3(2):123–31.
82. Ye J, Yang Y, Yu W, Zou H, Jiang J, Yang R, et al. Demographics, diagnosis and treatment of 256 patients with tetrahydrobiopterin deficiency in mainland China: results of a retrospective, multicentre study. *J Inher Metab Dis.* 2013;36(5):893–901.
83. Blau N, Thony B, Renneberg A, Penzien JM, Hyland K, Hoffmann GF. Variant of dihydropteridine reductase deficiency without hyperphenylalaninaemia: effect of oral phenylalanine loading. *J Inher Metab Dis.* 1999;22(3):216–20.
84. Hyland K, Nygaard TG, Trugman JM, Swoboda KJ, Arnold LA, Sparagana SP. Oral phenylalanine loading profiles in symptomatic and asymptomatic gene carriers with dopa-responsive dystonia due to dominantly inherited GTP cyclohydrolase deficiency. *J Inher Metab Dis.* 1999;22(3):213–5.
85. Bandmann O, Goertz M, Zschocke J, Deuschl G, Jost W, Hefter H, et al. The phenylalanine loading test in the differential diagnosis of dystonia. *Neurology.* 2003;60(4):700–2.
86. Opladen T, Okun JG, Burgard P, Blau N, Hoffmann GF. Phenylalanine loading in pediatric patients with dopa-responsive dystonia: revised test protocol and pediatric cutoff values. *J Inher Metab Dis.* 2010;33(6):697–703.
87. Arrabal L, Teresa L, Sanchez-Alcudia R, Castro M, Medrano C, Gutierrez-Solana L, et al. Genotype-phenotype correlations in sepiapterin reductase deficiency. A splicing defect accounts for a new phenotypic variant. *Neurogenetics.* 2011;12(3):183–91.
88. Opladen T, Hoffmann GF, Kuhn AA, Blau N. Pitfalls in phenylalanine loading test in the diagnosis of dopa-responsive dystonia. *Mol Genet Metab.* 2013;108(3):195–7.
89. Maas R, Wassenberg T, Lin JP, van de Warrenburg BPC, Willemsen M. L-Dopa in dystonia: A modern perspective. *Neurology.* 2017;88(19):1865–71.
90. Leuzzi V, Carducci C, Tolve M, Giannini MT, Angeloni A, Carducci C. Very early pattern of movement disorders in sepiapterin reductase deficiency. *Neurology.* 2013;81(24):2141–2.
91. Blau N, Opladen T. Tetrahydrobiopterin Deficiencies and Epilepsy. In: Pearl P, editor. *Inherited Metabolic Epilepsies.* 2. New York: demos MEDICAL; 2018. p. 293–300.
92. Zorzi G, Thony B, Blau N. Reduced nitric oxide metabolites in CSF of patients with tetrahydrobiopterin deficiency. *J Neurochem.* 2002;80(2):362–4.
93. Butler IJ, O'Flynn ME, Seifert WE Jr, Howell RR. Neurotransmitter defects and treatment of disorders of hyperphenylalaninemia. *J Pediatr.* 1981;98(5):729–33.
94. Irons M, Levy HL, O'Flynn ME, Stack CV, Langlais PJ, Butler IJ, et al. Folinic acid therapy in treatment of dihydropteridine reductase deficiency. *J Pediatr.* 1987;110(1):61–7.
95. Abeling NG, Duran M, Bakker HD, Stroomer L, Thony B, Blau N, et al. Sepiapterin reductase deficiency an autosomal recessive DOPA-responsive dystonia. *Mol Genet Metab.* 2006;89(1–2):116–20.
96. Mazzuca M, Maubert MA, Damaj L, Clot F, Cadoudal M, Dubourg C, et al. Combined Sepiapterin Reductase and Methylmalonyl-CoA Epimerase deficiency in a second patient: cerebrospinal fluid polyunsaturated fatty acid level and follow-up under L-DOPA, 5-HTP and BH₄ trials. *JIMD Rep.* 2015;22:47–55.
97. Verbeek MM, Willemsen MA, Wevers RA, Lagerwerf AJ, Abeling NG, Blau N, et al. Two Greek siblings with sepiapterin reductase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2008;94(4):403–9.
98. Goldstein DS, Hahn SH, Holmes C, Tiffet C, Harvey-White J, Milstien S, et al. Monoaminergic effects of folinic acid, L-DOPA, and 5-hydroxytryptophan in dihydropteridine reductase deficiency. *J Neurochem.* 1995;64(6):2810–3.
99. Danks DM, Schlesinger P, Firgaira F, Cotton RG, Watson BM, Rembold H, et al. Malignant hyperphenylalaninemia--clinical features, biochemical findings, and experience with administration of biopterins. *Pediatr Res.* 1979;13(10):1150–5.
100. Giudici T, Blaskovics M, Lim B, Gambetta R, Curtius HC, Blau N. Excretion of 7-substituted pterins by a hyperphenylalaninemic variant (primaapterinuria): administration of tetrahydrobiopterin and sepiapterin. In: Blau N, Curtius HC, Levine RA, Cotton RGH, editors. *Grosse Pointe: Pterins and biogenic amines in neurology, pediatrics and immunology: Lakeshore Publishing; 1991.* p. 149–64.
101. Bonafe L, Blau N, Burlina AP, Romstad A, Guttler F, Burlina AB. Treatable neurotransmitter deficiency in mild phenylketonuria. *Neurology.* 2001;57(5):908–11.

102. Blau N, Bonafe L, Thony B. Tetrahydrobiopterin deficiencies without hyperphenylalaninemia: diagnosis and genetics of dopa-responsive dystonia and sepiapterin reductase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2001;74(1–2):172–85.
103. Dhondt JL, Hayte JM. Screening of tetrahydrobiopterin deficiency among hyperphenylalaninemic patients. *Ann Biol Clin (Paris).* 2002;60(2):165–71.
104. Friedman J, Hyland K, Blau N, MacCollin M. Dopa-responsive hypersomnia and mixed movement disorder due to sepiapterin reductase deficiency. *Neurology.* 2006;67(11):2032–5.
105. Thoeny B, Neuheiser F, Kierat L, Rolland MO, Guibaud P, Schlüter T, Germann R, Heidenreich RA, Duran M, de Klerk JBC, Ayling JE, Blau N. Mutations in the pterin-4a-carbinolamine dehydratase (PCBD) gene cause a benign form of hyperphenylalaninemia. *Hum Genet.* 1998;103:162–7.
106. Longhi R, Valsasina R, Butte C, Paccanelli S, Riva E, Giovannini M. Cranial computerized tomography in dihydropteridine reductase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 1985;8(3):109–12.
107. Miladi N, Larnaout A, Dhondt JL, Vincent MF, Kaabachi N, Hentati F. Dihydropteridine reductase deficiency in a large consanguineous Tunisian family: clinical, biochemical, and neuropathologic findings. *J Child Neurol.* 1998;13(10):475–80.
108. Coskun T, Besim A, Ozalp I, Eryilmaz M. Intracranial calcification in dihydropteridine reductase deficiency. *Turk J Pediatr.* 1990;32(4):259–64.
109. Karam PE, Daher RT, Moller LB, Mikati MA. Experience with hyperphenylalaninemia in a developing country: unusual clinical manifestations and a novel gene mutation. *J Child Neurol.* 2011;26(2):142–6.
110. Erdem E, Agildere M, Eryilmaz M, Ozdirim E. Intracranial calcification in children on computed tomography. *Turk J Pediatr.* 1994;36(2):111–22.
111. Farrugia R, Scerri CA, Montalto SA, Parascandolo R, Neville BG, Felice AE. Molecular genetics of tetrahydrobiopterin (BH₄) deficiency in the Maltese population. *Mol Genet Metab.* 2007;90(3):277–83.
112. Furujo M, Kinoshita M, Ichiba Y, Romstad A, Shintaku H, Kubo T. Clinical characteristics of epileptic seizures in a case of dihydropteridine reductase deficiency. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2014;2:37–9.
113. Wang L, Yu WM, He C, Chang M, Shen M, Zhou Z, et al. Long-term outcome and neuroradiological findings of 31 patients with 6-pyruvoyltetrahydropterin synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(1):127–34.
114. al Aqeel A, Ozand PT, Gascon G, Nester M, al Nasser M, Brismar J, et al. Biopterin-dependent hyperphenylalaninemia due to deficiency of 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase. *Neurology.* 1991;41(5):730–7.
115. Blau N, Thony B, Spada M, Ponzzone A. Tetrahydrobiopterin and inherited hyperphenylalaninemias. *Turk J Pediatr.* 1996;38(1):19–35.
116. Nardocci N, Zorzi G, Blau N, Fernandez Alvarez E, Sesta M, Angelini L, et al. Neonatal dopa-responsive extrapyramidal syndrome in twins with recessive GTPCH deficiency. *Neurology.* 2003;60(2):335–7.
117. Kalkanoglu HS, Romstad A, Coskun T, Guttler F. Evaluation of a fetus at risk for dihydropteridine reductase deficiency by direct mutation analysis using denaturing gradient gel electrophoresis. *Prenat Diagn.* 2001;21(10):868–70.
118. Dhondt JL, Tilmont P, Ringel J, Farriaux JP. Pterins analysis in amniotic fluid for the prenatal diagnosis of GTP cyclohydrolase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 1990;13(6):879–82.
119. Wassenberg T, Molero-Luis M, Jeltsch K, Hoffmann GF, Assmann B, Blau N, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):12.
120. de Groot MJ, Hoeksma M, Blau N, Reijngoud DJ, van Spronsen FJ. Pathogenesis of cognitive dysfunction in phenylketonuria: review of hypotheses. *Mol Genet Metab.* 2010;99(Suppl 1):S86–9.
121. Thony B, Calvo AC, Scherer T, Svebak RM, Haavik J, Blau N, et al. Tetrahydrobiopterin shows chaperone activity for tyrosine hydroxylase. *J Neurochem.* 2008;106(2):672–81.
122. Winn SR, Scherer T, Thony B, Harding CO. High dose sapropterin dihydrochloride therapy improves monoamine neurotransmitter turnover in murine phenylketonuria (PKU). *Mol Genet Metab.* 2016;117(1):5–11.

123. Ponzzone A, Blau N, Guardamagna O, Ferrero GB, Dianzani I, Endres W. Progression of 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency from a peripheral into a central phenotype. *J Inherit Metab Dis.* 1990;13(3):298–300.
124. Crabtree MJ, Tatham AL, Al-Wakeel Y, Warrick N, Hale AB, Cai S, et al. Quantitative regulation of intracellular endothelial nitric-oxide synthase (eNOS) coupling by both tetrahydrobiopterin-eNOS stoichiometry and biopterin redox status: insights from cells with tet-regulated GTP cyclohydrolase I expression. *J Biol Chem.* 2009;284(2):1136–44.
125. Coughlin CR 2nd, Hyland K, Randall R, Ficicioglu C. Dihydropteridine reductase deficiency and treatment with tetrahydrobiopterin: a case report. *JIMD Rep.* 2013;10:53–6.
126. Van Hove JL, Steyaert J, Matthijs G, Legius E, Theys P, Wevers R, et al. Expanded motor and psychiatric phenotype in autosomal dominant Segawa syndrome due to GTP cyclohydrolase deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(1):18–23.
127. Liu KM, Liu TT, Lee NC, Cheng LY, Hsiao KJ, Niu DM. Long-term follow-up of Taiwanese Chinese patients treated early for 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency. *Arch Neurol.* 2008;65(3):387–92.
128. Smith I, Leeming RJ, Cavanagh NP, Hyland K. Neurological aspects of biopterin metabolism. *Arch Dis Child.* 1986;61(2):130–7.
129. Woody RC, Brewster MA, Glasier C. Progressive intracranial calcification in dihydropteridine reductase deficiency prior to folinic acid therapy. *Neurology.* 1989;39(5):673–5.
130. Narisawa K, Arai N, Ishizawa S, Ogasawara Y, Onuma A, Iinuma K, et al. Dihydropteridine reductase deficiency: diagnosis by leukocyte enzyme assay. *Clin Chim Acta.* 1980;105(3):335–42.
131. Andersohn F, Garbe E. Cardiac and noncardiac fibrotic reactions caused by ergot- and nonergot-derived dopamine agonists. *Mov Disord.* 2009;24(1):129–33.
132. Kondo T. Initial therapy for Parkinson's disease: levodopa vs. dopamine receptor agonists. *J Neurol.* 2002;249(Suppl 2):II25–9.
133. Lohmann E, Koroglu C, Hanagasi HA, Dursun B, Tasan E, Tolun A. A homozygous frameshift mutation of sepiapterin reductase gene causing parkinsonism with onset in childhood. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(2):191–3.
134. Porta F, Mussa A, Concolino D, Spada M, Ponzzone A. Dopamine agonists in 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase deficiency. *Neurology.* 2009;73(8):633–7.
135. Porta F, Mussa A, Concolino D, Spada M, Ponzzone A. Dopamine agonists in dihydropteridine reductase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2012;105(4):582–4.
136. Porta F, Ponzzone A, Spada M. Long-term safety and effectiveness of pramipexole in tetrahydrobiopterin deficiency. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016;20(6):839–42.
137. Romagnolo A, Merola A, Porta F, Spada M, Lopiano L, Rizzone MG. Transdermal rotigotine in dihydropteridine reductase deficiency. *J Neurol Sci.* 2016;367:237–8.
138. Shalash AS, Rosler TW, Muller SH, Salama M, Deuschl G, Muller U, et al. c.207C>G mutation in sepiapterin reductase causes autosomal dominant dopa-responsive dystonia. *Neurol Genet.* 2017;3(6):e197.
139. Trender-Gerhard I, Sweeney MG, Schwingenschuh P, Mir P, Edwards MJ, Gerhard A, et al. Autosomal-dominant GTPCH1-deficient DRD: clinical characteristics and long-term outcome of 34 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(8):839–45.
140. Jankovic J. Medical treatment of dystonia. *Mov Disord.* 2013;28(7):1001–12.
141. Liu X, Zhang SS, Fang DF, Ma MY, Guo XY, Yang Y, et al. GCH1 mutation and clinical study of Chinese patients with dopa-responsive dystonia. *Mov Disord.* 2010;25(4):447–51.
142. Lopez-Laso E, Beyer K, Opladen T, Artuch R, Saunders-Pullman R. Dyskinesias as a limiting factor in the treatment of Segawa disease. *Pediatr Neurol.* 2012;46(6):404–6.
143. Dale RC, Melchers A, Fung VS, Grattan-Smith P, Houlden H, Earl J. Familial paroxysmal exercise-induced dystonia: atypical presentation of autosomal dominant GTP-cyclohydrolase 1 deficiency. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(6):583–6.
144. Shaunak M, Kelly VB. Cerebral palsy in under 25 s: assessment and management (NICE guideline NG62). *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2018;103(4):189–93.
145. Larnaout A, Belal S, Miladi N, Kaabachi N, Mebazza A, Dhondt JL, et al. Juvenile form of dihydropteridine reductase deficiency in 2 Tunisian patients. *Neuropediatrics.* 1998;29(6):322–3.

146. Woody RC, Brewster MA. Adverse effects of trimethoprim-sulfamethoxazole in a child with dihydropteridine reductase deficiency. *Dev Med Child Neurol.* 1990;32(7):639–42.
147. Zammarchi E, Donati MA, Pasquini E, Ciani F, Lori S, Fonda C. Electromyographic alterations in hyperphenylalaninemia due to dihydropteridine reductase deficiency. *J Child Neurol.* 1997;12(2):137–9.
148. Nitschke M, Steinberger D, Heberlein I, Otto V, Muller U, Vieregge P. Dopa responsive dystonia with Turner's syndrome: clinical, genetic, and neuropsychological studies in a family with a new mutation in the GTP-cyclohydrolase I gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64(6):806–8.
149. National Guideline A. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. Cerebral palsy in under 25s: assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) Copyright National Institute for Health and Care Excellence 2017; 2017.
150. Sienaert P, Rooseleer J, Peuskens J. Uneventful electroconvulsive therapy in a patient with dopa-responsive dystonia (Segawa syndrome). *J ECT.* 2009;25(4):284–6.
151. Ihara M, Kohara N, Urano F, Ichinose H, Takao S, Nishida T, et al. Neuroleptic malignant syndrome with prolonged catatonia in a dopa-responsive dystonia patient. *Neurology.* 2002;59(7):1102–4.
152. Duma SR, Fung VS. Drug-induced movement disorders. *Aust Prescr.* 2019;42(2):56–61.
153. Netter JC, Dhondt JL, Rance F, Petrus M. Early neurotoxicity of high-dose of methotrexate and tetrahydrobiopterin deficiency. *Arch Fr Pediatr.* 1991;48(10):719–22.
154. Douglas G, Hale AB, Crabtree MJ, Ryan BJ, Hansler A, Watschinger K, et al. A requirement for Gch1 and tetrahydrobiopterin in embryonic development. *Dev Biol.* 2015;399(1):129–38.
155. Baumgartner MR, Horster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:130.
156. Schara U, Fink GR, von Moers A. Transition from neuropediatrics to neurology in neuromuscular diseases. *Nervenarzt.* 2018;89(10):1123–30.
157. Kuseyri O, Weissbach A, Bruggemann N, Klein C, Gizewska M, Karall D, et al. Pregnancy management and outcome in patients with four different tetrahydrobiopterin disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(5):849–63.

Благодарности

Мы благодарим всех наших пациентов и их родителей за полученные нами знания о заболеваниях. Мы благодарим Кита Хайланда (Keith Hyland) и Никола Лонго (Nicola Longo) за осуществление внешней рецензии. Мы также благодарим Полин Шлейхер, Мелани Кало и Ивану Бадняревич (Pauline Schleicher, Melanie Kahlo and Ivana Badnjarevic) за их вклад с позиции родителей/пациентов. Благодарим Мишель Дрессел (Michele Dressel) за лингвистические поправки и Хейко Бренненштуль (Heiko Brennenstuhl) за создание рисунка 1. Благодарим Европейскую информационно-справочную сеть по наследственным метаболическим заболеваниям (MetabERN) за оказание поддержки в разработке руководства.

Финансирование

Авторы ТО и КJ получили частичную поддержку от Фонда Дитмара Хоппа (Dietmar Hopp Foundation) (Санкт-Леон-Рот, Германия). Автор МАК получает финансирование в рамках программы NIHR Professorship, а также является получателем гранта на биомедицинские исследования «Sir Jules Thorn Award for Biomedical Research».

Информация об авторах

Томас Опладен, Эдуардо Лопес-Ласо и Элисенда Кортес-Саладелафонт (Thomas Opladen, Eduardo López-Laso, Elisenda Cortès-Saladelafont) – ведущие авторы, внесшие равный вклад в публикацию.

Катрин Ельч, Ян Кулганек и Оя Кусейри Хюбшман (Kathrin Jeltsch, Jan Kulhánek, Oya Kuseyri Hübschmann) – второстепенные авторы, внесшие равный вклад в публикацию.

Аффилиация авторов

Отделение детской неврологии и метаболических заболеваний, Университетская детская больница, Гейдельберг, Германия.

Томас Опладен, Биргит Ассман, Георг Ф. Хоффманн, Катрин Ельч, Оя Кусейри Хюбшман

Детское неврологическое отделение, Департамент педиатрии, Университетская больница королевы Софии, IMIBIC (Институт биомедицинских исследований им. Маймонида) и CIBERER (Центр исследования редких заболеваний), Кордова, Испания.

Эдуардо Лопес-Ласо

Отделение врожденных нарушений метаболизма, Исследовательский институт при больнице Hospital Sant Joan de Déu и исследовательские центры CIBERER и ISCIII, Барселона, Испания.

Элисенда Кортес-Саладелафонт и Анжелс Гарсия-Касорла

Отделение детской неврологии и метаболических заболеваний, Департамент педиатрии, Больница Germans Trias i Pujol, и Факультет медицины в Автономном университете Барселоны, Бадалона, Испания.

Элисенда Кортес-Саладелафонт

Департамент неврологии, Медицинская школа Вашингтонского университета, Сент-Луис, США

Тони С. Пирсон

Департамент педиатрии, Отделение метаболизма, Университет Хаджеттепе, Факультет медицины, 06100, Анкара, Турция

Х. Серап Сиври & Йылмаз Йылдыз (H. Serap Sivri & Yilmaz Yildiz)

Отделение нейробиологии развития, Институт детского здоровья Грейт-Ормонд-стрит при Университетском колледже Лондона, Лондон, Великобритания

Манджу А. Куриан (Manju A. Kurian)

Департамент неврологии, Больница Грейт-Ормонд-стрит, Лондон, Великобритания

Манджу А. Куриан (Manju A. Kurian)

Отделение детской неврологии и психиатрии, Департамент нейробиологии человека, Римский университет Сапиенца, Рим, Италия

Винченцо Леуцци и Марио Мастранджело (Vincenzo Leuzzi & Mario Mastrangelo)

Отделение нейрометаболизма, Национальный госпиталь, Куин-сквер, Лондон, Великобритания

Саймон Хилс и Саймон Поуп (Simon Heales & Simon Pope)

Департамент педиатрии, Научно-медицинский городок, Турин, Италия

Франческо Порта (Francesco Porta)

Департамент детской и подростковой медицины, Первый медицинский факультет, Карлов университет и Университетская больница общего профиля в Праге, Прага, Чешская республика

Томаш Гонзик и Ян Кулганек (Tomáš Honzík & Jan Kulhánek)

Первый департамент педиатрии Афинского университета, Больница «Агия София», Афины, Греция

Розер Понс (Roser Pons)

Департамент педиатрии, Отделение детской неврологии и метаболизма, Университетская больница Брюсселя, Брюссель, Бельгия

Люк Регаль и Тесса Вассенберг (Luc Regal & Tessa Wassenberg)

Департамент педиатрии, Реабилитационная больница Гленроуз при Альбертском университете, Эдмонтон, Канада

Хелли Гоэс (Helly Goez)

Департамент клинической биохимии, Исследовательский институт Сант Жуан де Деу, Центр исследования редких заболеваний CIBERER и Европейская информационно-справочная сеть по наследственным метаболическим заболеваниям MetabERN, Больница Сант Жуан де Деу, Барселона, Испания

Рафаэль Артуч (Rafael Artuch)

Департамент педиатрии, Отделение биохимической генетики, Детская больница Британской Колумбии, Университет Британской Колумбии, Ванкувер, провинция Британская Колумбия, Канада

Габриэлла Хорват (Gabriella Horvath)

Отделение метаболизма, Университетская детская больница города Цюрих, Цюрих, Швейцария
Беат Тёни

Детская больница I, Инсбрукский медицинский университет, Анихштрассе, 35, Инсбрук, Австрия
Сабин Шолль-Бюрги (Sabine Scholl-Bürgi)

Единое отделение наследственных заболеваний метаболизма, Департамент здоровья матери и ребенка, Университетская клиника Падуи - Биомедицинский кампус им. Пьетро д'Абано, Падуя, Италия

Альберто Бурлина (Alberto Burlina)

Департаменты неврологии и лабораторной медицины, Центр болезни Альцгеймера, Медицинский центр при Университете им. Радбода, Институт мозга, мышления и поведения им. Дондерса, Неймеген, Нидерланды

Марсел М. Вербек (Marcel M. Verbeek)

Департаменты нейробиологии и педиатрии Калифорнийского университета в Сан-Диего, Отделение неврологии Детской больницы им. Рейди; Институт геномной медицины при Детской больнице им. Рейди, Сан-Диего, США

Дженнифер Фридман

Консорциумы

от имени Международной рабочей группы по заболеваниям, связанным с нейромедиаторами (iNTD)

Вклад

Концепция и план статьи: авторы ТО, ELL, ECS, KJ, JK, и ОКН. Поиском литературы занимался автор KJ. Авторы ТО, ELL, ECS, KJ, JK, ОКН писали рукопись статьи и занимались координацией членов группы (подгрупп). Авторы ТО, ELL, ECS, KJ, JK, ОКН выполняли роль руководящего комитета в рамках рабочей группы по составлению руководства. Автор ТО возглавлял рабочую группу по

составлению руководства. Все авторы были активными членами сети iNTD. Все авторы ознакомились с окончательным вариантом рукописи, предоставили свои комментарии, и одобрили его.

Авторы, осуществляющие корреспонденцию

Направляйте корреспонденцию Томасу Опладену либо Яну Кулганеку (Thomas Opladen, Jan Kulhánek).

Декларация по соблюдению этических норм

Соответствие этическим нормам и получение согласия на участие
Неприменимо.

Согласие на публикацию
Неприменимо.

Конфликт интересов
Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Дополнительная информация

Комментарий издателя
Издательство Springer Nature придерживается нейтральности в отношении утверждений о границах юрисдикций на публикуемых картах, а также в отношении утверждений о принадлежности авторов к институтам.

Дополнительная информация

Дополнительный файл 1: Таблица S1.
Ключевые вопросы, рассмотренные при составлении «Руководства по диагностике и терапии недостаточности тетрагидробиоптерина (BH₄) различных типов»

Дополнительный файл 2: Рисунок S2.
Блок-схема, отражающая процесс систематического поиска публикаций, а также число и типы отобранных литературных источников.

Права и разрешения

Открытый доступ. Настоящая статья опубликована по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International License, позволяющей использовать, делиться, адаптировать, распространять и воспроизводить материал с использованием любого носителя и в любом формате при условии включения надлежащей ссылки на исходный материал и указания авторства исходного материала, предоставления ссылки на текст используемой лицензии Creative Commons, и обозначения факта внесения изменений в материал. Лицензия Creative Commons, по которой опубликована статья, распространяется на все изображения и иные материалы данной статьи, созданные третьими сторонами, за исключением случаев, когда обратное указано в пояснении к конкретному материалу. Если на материал не распространяется лицензия Creative Commons, распространяющаяся на статью, и планируемое вами использование материала противоречит существующим нормативным правовым актам либо выходит за рамки допустимого использования, вам следует обратиться за разрешением напрямую к правообладателю. Ознакомиться с текстом лицензии можно по следующему адресу:

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. На все данные, приведенные в настоящей статье, распространяется заявление об отказе от авторских прав (Creative Commons Public Domain Dedication, доступно по адресу <http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>), если иное не указано в пояснении к конкретному набору данных.