

## **ФЕНІЛКЕТОНУРІЯ: МЕХАНІЗМ ВИНИКНЕННЯ, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ**

**Лавриненко В. І.**

*здобувач вищої освіти*

*Національний медичний університет імені О. О. Богомольця  
м. Київ, Україна*

**Погоріла І. О.**

*доцент кафедри біології*

*Національний медичний університет імені О. О. Богомольця  
м. Київ, Україна*

Фенілкетонурія(ФКУ), аутосомно-рецесивне захворювання, є вродженою помилкою метаболізму фенілаланіну, спричиною патогенними варіантами гена фенілаланінгідроксилази, розташованого в короткому плечі 12-ї хромосоми. Дефіцит ферменту фенілаланінгідроксилази або, у рідкісних випадках, кофактора тетрагідробіоптерину(ВН4-кофермент, що бере участь у біохімічних процесах обміну амінокислот) призводить до високої концентрації фенілаланіну в крові, викликаючи дисфункцію мозку. Нелікована ФКУ, призводить до важкої та необоротної інтелектуальної недостатності, епілепсії, поведінкових розладів і таких клінічних ознак, як набута мікроцефалія, судоми, психологічні ознаки та генералізована гіпопігментація шкіри (включаючи волосся та очі).

Мета даної роботи: дослідити поширення, механізм виникнення, діагностику та можливе лікування фенілкетонурії. Питання є цілком актуальним, зважаючи на досить малий рівень дослідженості при тому, що захворювання трапляється з немалою частотою.

Поширеність ФКУ значно відрізняється залежно від етнічної групи та географічного регіону, вражаючи приблизно 1 з 24 000 осіб у всьому світі. Відповідно до статистики в Україні частота прояву фенілкетонурії дорівнює у середньому 1:6000 новонароджених [1]. Тому ця хвороба належить до орфанних – рідкісних вроджених або набутих захворювань, що характеризуються хронічним, тяжким, дистрофічним перебігом патологічного процесу з тенденцією до прогресування, зниження якості та тривалості життя, ранньої інвалідизації дитини та трапляються вкрай рідко (менше, ніж 1 випадок на 2000 населення). Кожного року нараховується більше 1000 хворих у віці до 18 років, після 18 років облік вже не ведеться. Отже реальна кількість людей з діагнозом фенілкетонурії може становити

до 10 000. Порівнюючи світову та українську статистику можна дійти висновку, що ФКУ в Україні зустрічається частіше, ніж у більшості країн світу [2].

Класична форма захворювання з рівнем фенілаланіну  $> 1200$  мкмоль/л у крові називається фенілкетонуриєю (ФКУ). Крім того, рівень фенілаланіну вище терапевтичного діапазону у вагітних жінок призводить до несприятливих наслідків для плода. Зниження рівня фенілаланіну в плазмі запобігає інтелектуальній недостатності, підтримка рівня в терапевтичному діапазоні 120–360 мкмоль/л пов'язана зі сприятливим результатом для пацієнок, а також їхньої вагітності. Фенотиби пацієнтів мають безперервний спектр від легкої гіперфенілаланінемії до легкої ФКУ, помірної ФКУ та важкої класичної ФКУ [3].

Встановленням причини даного орфанного захворювання займалися науковці в Університеті Макгілла (Канада), якими було створено «Базу знань про локус фенілаланінгідроксилази», яка упорядкувала знання про алелі та мутації PAH (ген, що кодує фенілаланінгідроксилазу) та їхні характеристики. Зараз у цій базі даних перераховано 564 мутації PAH, виявлені в усьому світі, а також відомості про відповідну мутацію, включаючи залишкову ферментну активність  $\sim 200$  мутацій. З 564 мутацій 60,5% – це міссенс-мутації, 13,5% – делеції, 11% – мутації сайту сплайсингу (5,7% – мовчазні мутації), 5% – нонсенс-мутації та 1,8% – інсерції. Раніше було очевидно, що більшість мутацій PAH були міссенс-мутаціями, які не перешкоджали транскрипції чи трансляції, і що більшість пацієнтів є складними гетерозиготами, тобто вони несуть різні мутації в кожному зі своїх алелів. Таким чином, дефіцит ФАГ (фенілаланінгідроксилаза) найчастіше є результатом складних взаємодій мутантних алелів або швидкого внутрішньоклітинного руйнування субодиниць мутантного ферменту, що створює складні кореляції генотип/фенотип на основі знань про окремі мутації [4].

Вперше ФКУ була описана у 1934 році Іваром Асб'єрном Феллінгом, який використовував хлорид заліза для виявлення фенілпіровиноградної кислоти в сечі двох норвезьких братів і сестер з інтелектуальною недостатністю. Феллінг зробив висновок, що цей вторинний метаболіт був отриманий з діетичного фенілаланіну, і пізніше цей стан було названо фенілкетонуриєю. ФКУ вперше почали лікувати за допомогою діетичного контролю в 1950-х роках, а потім, у 1963 році, було запроваджено популяційний скринінг новонароджених із застосуванням тестування сухої плями крові для оцінки концентрації фенілаланіну, що дозволило ранню діагностику та початок лікування.

Першим ефективним тестом на гіперфенілаланінемію був аналіз бактеріального інгібування, розроблений Робертом Гатрі. Тест базувався на *Bacillus subtilis*, якому для росту потрібен фенілаланін. Тест Гатрі був

дуже корисним для масового скринінгу, оскільки висушену пляму крові можна отримати в лікарні або в кабінеті лікаря за допомогою стандартизованого фільтрувального паперу («картка Гатрі») і надіслати поштою до референс-лабораторій у конверті. Тандемна мас-спектрометрія була розроблена як швидкий метод для досягнення надійного та кількісного визначення концентрацій амінокислот у малих об'ємах крові чи плазми. Цей метод дає меншу кількість хибнопозитивних результатів шляхом вимірювання рівнів як фенілаланіну, так і тирозину, і визначення співвідношення між ними, і, отже, вимагає менше ресурсів для спостереження за такими випадками. Крім того, одночасно можна виявити інші вроджені порушення метаболізму. Усі немовлята повинні пройти скринінг на ФКУ в перші дні життя, щоб забезпечити своєчасне дієтичне втручання для захисту дітей з ФКУ від неврологічних ушкоджень. Якщо скринінг проводиться в пологових палатах, зразок крові зазвичай беруть між 2 і 5 днями. Деякі немовлята, особливо ті, хто народився передчасно, можуть продемонструвати незрілість ферментних систем, які беруть участь у метаболізмі амінокислот, що призводить до тимчасового підвищення фенілаланіну крові до рівня, достатнього для отримання позитивного результату в скринінговому тесті на ФКУ. Результати раннього скринінгу ФКУ слід також інтерпретувати з обережністю у хворих новонароджених або новонароджених, які перебувають на парентеральному харчуванні чи переливанні крові, і слід надіслати другий скринінговий тест, якщо неясно, чи дитина споживала достатню кількість білка, коли був зібраний перший тест.

Понад чотири десятиліття єдиним доступним лікуванням була дуже обмежувальна дієта з низьким вмістом фенілаланіну. Дієтичне лікування включає три аспекти: обмеження споживання природного білка, доповнення амінокислотою сумішшю, що не містить фенілаланін, і споживання продуктів з низьким вмістом білка. Завдяки обмеженню споживання природного білка зменшується не тільки споживання фенілаланіну, але й інших (незамінних) амінокислот та інших складових природного білка, таких як вітаміни, мінерали та карнітин. Таким чином, природний білок замінюється білковим замінником, який є сумішшю амінокислот, у якій відсутній фенілаланін, збагачений тирозином, щоб замінити тирозин, який у здорових людей виробляється з фенілаланіну, і містить інші мікроелементи, які присутні в стандартній дієті, що містить натуральні білок. Третя частина дієти – це низькобілкові продукти, які складаються з вуглеводів і жирів, які замінюють основні продукти харчування, такі як хліб і макарони.

В 2007 році була схвалена кофакторна терапія, яка виявилась ефективною у 55% пацієнтів. Вона показала більшу ефективність у пацієнтів із легкими формами захворювання та меншу ефективність при класичній

ФКУ. Механізм дії терапії полягає у доставленні кофактору тетрабіоптерину (ВН4) для підвищення активності ФАГ. Дана терапія застосовується перорально або парентерально і може нести наступні побічні реакції: місцеві та більш загальні шкірні реакції, артралгії та анафілактичні реакції. Цей метод лікування досі на етапі вдосконалення [5].

В Україні, згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України 25.09.2013 № 829, єдиним і ефективним методом лікування фенілкетонурії є жорстке обмеження надходження фенілаланіну з продуктами харчування, що містять великий вміст білка- дієтотерапія [6].

Висновок: в ході вивчення даного захворювання було проаналізовано поширення, механізм виникнення, діагностику та можливе лікування фенілкетонурії. Стало зрозуміло, що ця проблема не до кінця досліджена та потребує приділення великої уваги для винайдення нових ефективних методів терапії, що пройдуть клінічні випробування. Зважаючи на статистику захворюваності в Україні, впливає, що цей напрямок досліджень актуальний та не залишається без уваги багатьох науковців.

### Література:

1. Медичний центр Into Sana(<https://into-sana.ua/enc/fenilketonuriya-uditej/>)
2. Інформаційне агентство «Уніан» (<https://press.unian.ua/press/982678-fenilketonuriya-evropa-pidtrimue-initsiativu-ukrajinskoji-gromadskosti.html>)
3. Lichter-Konecki, U., Vockley, J. Phenylketonuria: Current Treatments and Future Developments. *Drugs* 79, 495–500 (2019). <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01079-z>
4. Elhawary NA, AlJahdali IA, Abumansour IS, Elhawary EN, Gaboon N, Dandini M, Madkhali A, Alosaimi W, Alzahrani A, Aljohani F, Melibary EM, Kensara OA. Genetic etiology and clinical challenges of phenylketonuria. *Hum Genomics*. 2022 Jul 19;16(1):22. doi: 10.1186/s40246-022-00398-9. PMID: 35854334; PMCID: PMC9295449.
5. van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. Phenylketonuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 May 20;7(1):36. doi: 10.1038/s41572-021-00267-0. PMID: 34017006; PMCID: PMC8591558.
6. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 25.09.2013 № 829 (<https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0829282-13#Text>)
7. Січняк О. Л. Генетика : навч. посіб. для студ. ступеня «бакалавр» спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія» галузі знань «Хімічна та біоінженерія» денної й заочної форм навчання / О. Л. Січняк, Л. В. Капельянець, О. О. Килименчук. Херсон : Олді-Плюс, 2018. 148 с.