

ВРОДЖЕНІ ПОРУШЕННЯ МЕТАБОЛІЗМУ ФЕНІЛАЛАНІНУ ЯК СУЧАСНА МЕДИКО-СОЦІАЛЬНА ПРОБЛЕМА

Тутук В. В., Назаркіна В. М., Подольський І. М.

Національний фармацевтичний університет,

м. Харків, Україна

tvv1@ukr.net

Вступ. Рідкісні захворювання (*англ.* rare diseases – RDs) визнані новим пріоритетом охорони здоров'я як на національному, так і на глобальному рівні, зважаючи на значні медичні потреби і відносно великий вплив цих хвороб та їхнього лікування на бюджети країн. Однією з ключових проблем сучасної охорони здоров'я є відсутність затверджених і доступних за ціною технологій лікування та діагностики RDs. Уряди країн та міжнародні організації спрямовують значні зусилля на вирішення проблеми забезпечення надання пацієнтам належної медичної допомоги, розробку інноваційних технологій лікування та діагностики RDs, зокрема, засобів прогресивної терапії, так званих «advanced therapy medicinal products», ATMPs, заснованих на генній інженерії, використанні клітин і тканин. Заохочується застосування відомих лікарських засобів (ЛЗ) за іншими показаннями (перепрофілювання ЛЗ, off-label use). У цьому контексті важливим є розуміння механізмів патогенезу, факторів ризику розвитку та можливих наслідків цих захворювань.

Фенілкетонурія (ФКУ) відноситься до рідкісних спадкових порушень метаболізму фенілаланіну (Phe). В Україні за даними неонатального скринінгу поширеність ФКУ в різних регіонах коливається від 1:6000 до 1:10000, середня захворюваність становить 1:7697 – 1:7027 немовлят, за рік народжується від 65 до 75 дітей з ФКУ. Частіше зустрічається класична форма ФКУ, при якій єдиним ефективним методом лікування є дієтотерапія (diet-for-life), на частку «атипових» форм захворювання припадає 1-3 % випадків.

Мета – дослідження етіологічних та патофізіологічних аспектів фенілкетонурії та технологій досягнення цільового метаболічного статусу пацієнтів, що страждають на ці рідкісні порушення амінокислотного обміну.

Матеріали та методи. У процесі дослідження були використані методи аналізу, порівняння, систематизації та узагальнення; об'єктами дослідження були наукові публікації, клінічні настанови та протоколи лікування, статистичні дані, епідеміологічні показники, дані мережі Орфанет.

Результати та їх обговорення. ФКУ – це дефіцит печінкового ферменту фенілаланінгідроксилази (ФАГ), поширеність патології становить 1 випадок на 24 000 населення. За даними Орфанет, міжнародного порталу рідкісних захворювань і орфанних ЛЗ, в усьому світі на ФКУ страждають 450 000 осіб.

Фермент ФАГ, що експресується переважно в печінці (а також у нирках і підшлунковій залозі), відповідає за перетворення Phe на тирозин (Tyr) у реакції, яка вимагає ко-субстрату тетрагідробіоптерину (BH₄). Встановлено, що 10–20 % типового споживання Phe з їжею утилізується під час нормального білкового обміну, а решта перетворюється на Tyr за допомогою ферменту ФАГ. Дефіцит ФАГ призводить до накопичення Phe у крові й тканинах організму і

дефіциту Туг. ГФА є основною біохімічною аномалією ФКУ, при якій концентрація Phe в крові перевищує нормальний діапазон 35–120 мкмоль/л.

Залежно від концентрації Phe до початку терапії ФКУ можна розділити на типи: «класична» ФКУ з рівнем Phe >1200 мкмоль/л, тобто > 20 мг/дл, при цьому залишкова активність ФАГ менше 1%; помірна гіперфенілаланіємія (ГФА) – рівень Phe становить від 600 до 1200 мкмоль/л (10-20 мг/дл), а залишкова активність ФАГ – від 1 до 5%; м'яка (не ФКУ) ГФА – рівень Phe – 120-600 мкмоль/л (<10 мг/дл), залишкова активність ФАГ більше 5%.

При ГФА Phe-опосередкована конкуренція за зв'язування з амінокислотним транспортером LAT1 (відомим як SLCA7A5) може порушувати проникнення ароматичних кислот (Phe, Туг і Trp) та інших замінних амінокислот (лейцину, ізолейцину, валіну, метіоніну, треоніну та гістидину) в мозок через гематоенцефалічний бар'єр шляхом натрій-незалежного переносу. Дефіцит, що виникає внаслідок цього, є причиною зниженого синтезу церебральних білків у дорослих з ФКУ і сприяє дефіциту нейромедіаторів у мозку. Окремі натрій-залежні транспортери амінокислот можуть перекачувати амінокислоти ззовні мозку назад у циркуляцію і можуть модулювати будь-які порушення амінокислотного гомеостазу в мозку. Таким чином, пероральні добавки великих нейтральних амінокислот (*англ.* Large neutral amino acids – LNAA), крім Phe, можуть бути корисними для корекції амінокислотного дисбалансу в головному мозку.

Оскільки Туг є попередником нейромедіаторів у префронтальній корі головного мозку, дефіцит Туг асоціюється з когнітивною дисфункцією та синдромом дефіциту уважності та гіперактивності (СДУГ) у пацієнтів з ФКУ, а також зі зниженням синтезу меланіну, що сприяє світлій шкірі та волоссю. Дефіцит моноамінових нейромедіаторів (серотоніну та норадреналіну) у мозку пацієнтів з ФКУ асоціюється з деякими когнітивними та нервово-психічними симптомами. Нелікована ФКУ асоціюється з мікроцефалією, розумовою відсталістю, епілепсією, гіпопигментацією, затримкою росту та екземою. Зниження рівня ВН4 у префронтальній корі головного мозку також відіграє центральну роль у розвитку когнітивної дисфункції при ФКУ.

Слід зазначити, що ВН4 і білок DNAJC12 можуть також виступати в ролі шаперонів, які сприяють правильному згортанню (фолдінгу) мономеру ФАГ. Таким чином, невелика кількість випадків ГФА спричинена дефектами метаболізму ВН4 або патогенетичними варіантами гена DNAJC12. Успадкована недостатність ВН4 є причиною ФКУ в 2 % випадків, виявлених під час скринінгу новонароджених, що вимагає призначення ВН4 та дієтичного обмеження Phe в якості лікувального курсу.

Висновки. Патогенетично обґрунтованим ефективним методом лікування фенілкетонурії є дієтотерапія із застосуванням амінокислотних сумішей без фенілаланіну та пероральні добавки великих нейтральних амінокислот. Своєчасна діагностика та лікування дозволяє уникати тяжких наслідків та ранньої інвалідизації пацієнтів з фенілкетонурією.

Ключові слова: рідкісні спадкові захворювання, фенілкетонурія, гіперфенілаланіємія, дієтотерапія, порушення амінокислотного обміну.