დოდო აგლაძე

ჰიპერფენილალანინემიების კვლევა ქართულ პოპულაციაში PAH გენის დიაგნოსტიკის საფუძველზე

ნიუ ვიჟენ უნივერსიტეტის გამომცემლობა
თბილისი
2021

დოდო აგლაძე

ჰიპერფენილალანინემიების კვლევა ქართულ პოპულაციაში PAH გენის დიაგნოსტიკის საფუძველზე

ნიუ ვიჟენ უნივერსიტეტის გამომცემლობა

მედიცინის სადოქტორო პროგრამა
ხელმძღვანელები: ეკატერინე კლდიაშვილი, ოლეგ ქვლივიძე

სარჩევი

1. შესავალი 8

2. კვლევის მიზანი 11

3. კვლევის ამოცანები და ინსტრუმენტები 11

4. კვლევის სამეცნიერო სიახლე 12

5. დისერტაციაში დაცული საკითხები 13

6. ლიტერატურის მიმოხილვა 14

6.1. ადამიანის მეტაბოლური დაავადებების განმსაზღვრელი ფაქტორი და მექანიზმი 14
6.1.1. მეტაბოლური დაავადებების დამემკვიდრების ფორმები 17
6.1.2. ფენოტიპისა და გენოტიპის კორელაცია თანდაყოლილი მეტაბოლური დაავადების დროს 19
6.2. ფენილალანინი 19
6.2.1. ფენილალანინის მეტაბოლიზმი 20
6.2.2. ფენილალანინ ჰიდროქსილაზის ფერმენტი 22
6.3. ფენილკეტონურია 23
6.3.1. კლინიკური სურათი 23
6.3.2. ფენილკეტონურიასთან ასოცირებული ვიტამინების და მინერალების ნაკლებობა 25
6.3.3. დიაგნოზი 26
6.3.4. ფორმები და კლასიფიკაცია 27
6.3.5. კეთილთვისებიანი ჰიპერფენილალანინემია (HPA) 28
6.3.6. მკურნალობის მეთოდები 29
6.3.7. კლინიკური კვლევის ფაზაში არსებული მკურნალობის და ფენილალანინის მონიტორინგის სტრატეგიები 32
6.3.8. ეპიდემიოლოგია 35
6.4. ფენილალანინ ჰიდროქსილაზის (PAH) გენი 36
6.4.1. PAH გენის ლოკაცია და სტრუქტურა 36
6.4.2. PAH გენის აღწერილი მუტაციები 38
6.4.3. მუტაციის მოქმედება ფერმენტის სინთეზზე 39
6.5. გენოტიპისა და ფენოტიპის კორელაცია ფენილკეტონურიის დროს 41
6.5.1. ტეტრაჰიდრობიოპტერინით მკურნალობაზე დადებითი პასუხის მქონე მუტაციები 42
6.6. PAH გენის მუტაციის სიხშირე სხვადასხვა პოპულაციაში 43
6.6.1. ევროპაში გავრცელებული PAH მუტაციები 52
7. კვლევის მეთოდები 53

7.1. დაავადების სკრინინგი საქართველოში 53
7.2. მასალა, მასალის შეგროვება და ინფორმირებული თანხმობა 55
7.3. დნმ-ის ექსტრაქცია 56
7.4. PAH გენის მოლეკულური დიაგნოსტიკისთვის გამოყენებული მეთოდების ოპტიმიზაცია 57
7.5. MLPA მრავლობით ლიგირებაზე დამოკიდებული სინჯის ამპლიფიკაცია 58
7.6. NGS შემდეგი თაობის სექვენირება 60
7.7 სენგერის სექვენირება 61
7.8. სტატისტიკური ანალიზისთვის გამოყენებული მეთოდები 61
8. შედეგების ანალიზი და რეკომენდაციები 61

8.1. ქართული პოპულაციისთვის დამახასიათებელი მუტაციები 61
8.2. ტეტრაჰიდრობიოპტერინით მკურნალობაზე დადებითი პასუხის მქონე მუტაციები და მათი სიხშირე საქართველოში 63
8.3. კეთილთვისებიანი ჰიპერფენილალანინიემიები და მტარებლობა 64
8.4. დაავადების ჰომოზიგოტური შემთხვევები და მათი სიხშირე 64
8.5. მუტაციები ფენილალანინის მიმართ ტოლერანტობის მიხედვით 65
8.6. PAH გენის მუტაციების განაწილება გენური ლოკაციის მიხედვით. 66

8.7. დაავადების განაწილება რეგიონების მიხედვით 67
8.8. დაავადების განაწილება ეთნიკური ჯგუფების მიხედვით 67
8.9. ევროპაში გამოვლენილი ყველაზე ხშირი PAH მუტაციების სიხშირის შეფასება ქართულ PKU პოპულაციაში 67
8.10. ეფექტური მოლეკულური დიაგნოსტიკის სტრატეგია საქართველოს პოპულაციისთვის 70
8.11. პერსონალიზებული მიდგომების დანერგვა ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტებისთვის 74
8.11.1. გენოტიპზე დამოკიდებული D ვიტამინის ნაკლებობა ქართულ პოპულაციაში 77
8.11.2. ეროვნული გაიდლაინი – ფენილკეტონურიის მართვა ბავშვებსა და ზრდასრულებში 80
8.11.3. ეროვნული გაიდლაინი – ფენილკეტონურიით დაავადებული ორსულის მართვა 104
9. დასკვნები 117
10. პუბლიკაციები 119
11. გამოსახულებები და ცხრილები 120
12. ბიბლიოგრაფია 121
13. დანართი 142

გამოყენებული შემოკლებების (აბრავიატურების) ჩამონათვალი:

PKU ფენილკეტონურია
PAH ფენილალანინ ჰიდროქსილაზა
Phe ფენილალანინი
Tyr თიროზინი
BH4 ტეტრაჰიდრობიოპტერინი
პჯრ პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია
MLPA მრავლობით ლიგირებაზე დამოკიდებული სინჯის ამპლიფიკაცია
IEM თანდაყოლილი მეტაბოლური დარღვევა
AAF ამინოჟავური ფორმულა
HPA კეთილთვისებიანი ჰიპერფენილალანინემია
NGS შემდეგი თაობის სექვენირება
FDA აშშ-ს საკვებისა და წამლის ადმინისტრირების ფედერალური სააგენტო

შეჯამება

ფენილკეტონურია (PKU) არის ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი თანდაყოლილი მეტაბოლური დარღვევა ახალშობილებში, ის აღწერილია როგორც ყველაზე მაღალი პრევალენტობის მქონე მეტაბოლური დაავადება ევროპულ პოპულაციაში. საქართველოში ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტების სიხშირე არის 1:6060 ცოცხალ ახალშობილზე. ამ ნოზოლოგიის დროს აღინიშნება ფენილალანინ ჰიდროქსილაზას (PAH) გენში განვითარებული სხვადასხვა ტიპის დეფექტი (მუტაცია), რის შედეგადაც ორგანიზმში ან არ ხდება ფერმენტ ფენილალანინ ჰიდროქსილაზას წარმოქმნა, ან ხდება მისი მცირე რაოდენობით სინთეზი, რაც არ არის საკმარისი მეტაბოლური პროცესების სრულად წარმართვისათვის. ფენილალანინ ჰიდროქსილაზას ფერმენტმა, თავისთავად, ამინომჟავა ფენილალანინი (Phe) უნდა გარდაქმნას თიროზინად (Tyr). ამ მეტაბოლური ფუნქციის დარღვევის შედეგად იმატებს ფენილალანინის კონცენტრაცია სისხლში. ფენილალანინის კონცენტრაცია ზოგ შემთხვევაში რამდენიმე ათეულით აღემატება დასაშვებ ნორმას. აღნიშნული მეტაბოლური პროცესების დარღვევა პაციენტებში გონებრივი გავითარების ეტაპების შეფერხებას და ასევე ცენტრალური ნერვული სისტემის სხვა მნიშვნელოვანი ფუნქციების დარღვევას განაპირობებს.

ამ ეტაპზე, 2019 წ 10 ნოემბერის მდგომარეობით განახლებულ მონაცემთა ბაზაში აღწერილია ფენილალანინ ჰიდროქსილაზას გენის 1184 სხვადასხვა ტიპის მუტაცია, რომელიც იწვევს დაავადება ფენილკეტონურიის კლასიკურ ფორმებს და ჰიპერფენილალანინემიას. PAH გენის აღმოჩენის შემდეგ კლინიკური კვლევებით გამოვლინდა კორელაციები დაავადების გენოტიპსა და ფენოტიპს შორის.

კვლევის ,,ჰიპერფენილალანინემიების კვლევა ქართულ პოპულაციაში PAH გენის დიაგნოსტიკის საფუძველზე“ მიზანს წარმოადგენს ქართულ პოპულუაციაში PAH გენის ხშირი მუტაციების დადგენა. ის წარმოადგენს პოპულაციურ კვლევას და

ასევე გამოავლენს ქართულ პოპულაციაში ტეტრაჰიდრობიოპტერინით (BH4) მკურნალობის მიმართ დადებითი პასუხის მქონე პაციენტებს, მათი PAH მუტაციების გამოვლენის გზით. არანაკლებ მნიშვნელოვანი ასპექტია მოლეკულური დიაგნოსტიკის ეფექტური სტრატეგიის შემუშავება ქართული პოპულაციისთვის და პერსონალიზებული მკურნალობის მეთოდების დახვეწა საქართველოში ფენილკეტონურიის სახელმწიფო პროგრამაში აღრიცხული პაციენტებისათვის. საქართველოს ფენილკეტონურიით დაავადებულ პაციენტთა უფასო სახელმწიფო პროგრამაში აღრიცხვაზე მყოფ ფენილკეტონურიით დაავადებულ 149 პაციენტში მოლეკულური დიაგნოსტიკის მეთოდით გამოვლინდა 40 სხვადასხვა ტიპის მუტაცია. დაავადების ჰომოზიგოტური შემთხვევა 21.5%-ში გამოვლინდა. 149 გამოკვლეული პაციენტიდან დაავადების კლასიკური ფორმა პაციენტთა 75.8%-ში აღინიშნა. ფენილკეტონურიით დაავადებულ პაციენტთა მოლეკულური დიაგნოსტიკით გამოვლინდა, რომ შემთხვევათა 20.1%-ში პაციენტები პოტენციურად დაექვემდებარებიან ტეტრაჰიდობიოპტერინით მკურნალობას. ასევე გამოვლინდა საქართველოს პოპულაციისათვის დამახასიათებელი ყველაზე ხშირი 5 მუტაცია: 1. P281L 33.8%, 2. IVS10-11G>A 21.5%, 3. R261X 8.2%, 4. L48S 4.1%, 5. R261Q 3.4%. დანარჩენი მუტაციების (R408W, E390G, R270K, IVS2+5G>C, c.591del22bp, R252W, E280K, R243X, A300S, c.1089delG, V388M, IVS4+5G>T, Y204C, Y417N, EX5del, IVS7-5T>C, E178G, IVS4+1G>A, c.165delT, R111X, Y387H, IVS12+1G>A, R243Q, G171R, S349P, R241H, R158Q, P119S, P211T, IVS9-1G>T, Y343C, F331S, T380M, S70P, V177M) სიხშირე მთლიანობაში 20.8%-ს არ აღემატება.

კეთილთვისებიანი ჰიპერფენილალანინიემიები და მტარებლობა შემთხვევათა 3.35%-ში გამოვლინდა, ხოლო დაავადების ჰომოზიგოტური შემთხვევები ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტების მხოლოდ 22%-ში. საქართველოში აღრიცხვაზე მყოფი ფენილკეტონურიით დაავადებული

პაციენტების უმრავლესობას აღენიშნება მუტაციები, რომელთაც ფენილალანინის მიმართ ნულოვანი ტოლერანტობა ახასიათებს. ასეთი პაციენტების საერთო რაოდენობა 72.5%-ს შეადგენს.
პოპულაციური კვლევის შედეგები შედარდა მეზობელი და სხვა ევროპული ქვეყნების მსგავსი კვლევების შედეგებს, რამაც გამოავლინა, რომ ქართული პოპულაციისთვის დამახასიათებელი ყველაზე ხშირი მუტაცია P281L, ასევე ყველაზე ხშირად გამოვლენილ მუტაციას წარმოადგენს ისეთ ევროპულ ქვეყნებში, როგორებიცაა ხორვატია, უკრაინა, სერბეთი, საბერძნეთი, რუსეთი და სომხეთი, ხოლო მეორე ყველაზე ხშირი მუტაცია IVS10-11G>A პრედომინანტურია ისეთ ევროპულ ქვეყნებში, როგორებიცაა საბერძნეთი, იტალია, ესპანეთი, პორტუგალია, აზერბაიჯანი და თურქეთი.

ყველაზე ოპტიმალური დიაგნოსტიკური პანელი საქართველოს პოპულაციისთვის უნდა შეადგენდეს 13 წერტილოვან მუტაციას: P281L, IVS10-11G>A, R261X, L48S, R261Q, R408W, E390G, R270K, IVS2+5G>C, c.591del22bp, R252W, E280K, R243X. ან ეგზონ 7-ის და ინტრონ 10-ის სექვენირებას. რეგიონების მიხედვით, ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტების გადანაწილება შემდეგია: სამეგრელო 6.0%, რაჭა-ლეჩხუმი 1.4%, აჭარა 3.3%, კახეთი 4.6%, შიდა ქართლი 4.6%, ქვემო ქართლი 6.7%, სამცხე-ჯავახეთი 3.3%, მცხეთა-მთიანეთი 3.3%, იმერეთი 16.5%, გურია 3.3%, ცხინვალის რეგიონი 1.4%. დიდ ქალაქებში შემთხვევები შემდეგნაირად გადანაწილდა: თბილისი 31.7%, ქუთაისი 6.0%, ბათუმი 8.0%. ასევე არსებობს შესამჩნევი კორელაცია ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტების გენოტიპსა და D ვიტამინის ნაკლებობას შორის. აუცილებელია პაციენტების საპლემენტაცია მათი გენოტიპის გათვალისწინებით და პერსონალიზებული მიდგომების გამოყენებით. მნიშვნელოვანია პაციენტების მიერ D ვიტამინის მიღების სქემების განახლება, როგორც სხვადასხვა სავალდებულო კვლევის დანერგვა, როგორიცაა ძვლის სიმკვრივის დადგენა.

1 შესავალი

მეტაბოლური დაავადება არის მემკვიდრული ტიპის, სიცოცხლისათვის საშიში მდგომარეობა, რომლის დროსაც, ხშირ შემთხვევაში, გვხვდება ფერმენტის ნაკლებობა ან ფერმენტის არარსებობა მისი სინთეზის დარღვევის გამო. მეტაბოლური დაავადებების ძირითადი ნაწილი გამოწვეულია ამინომჟავების მეტაბოლიზმის დარღვევით, ორგანული მჟავების მეტაბოლიზმის დარღვევით, შარდოვანას ციკლის მეტაბოლიზმის დარღვევით, ასევე გალაქტოზემიით, პირველადი რძემჟავა აციდოზით, გლიკოგენის დაგროვების დარღვევით, ლიზოსომური დაგროვების დარღვევით და მიტოქონდრიული რესპირატორული ჯაჭვის დისფუნქციით [1],[2].

მეტაბოლურ დარღვევებს ახასიათებს სხვადასხვა დამემკვიდრების ტიპი. მეტაბოლური დარღვევების სიხშირე, ზოგად, პოპულაციაში მერყეობს და შესაძლოა იყოს 1:10000-დან 1:100000-მდე ან ნაკლები [3].

ფენილკეტონურია არის ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი მეტაბოლური დაავადება როგორც ევროპულ ქვეყნებში, ასევე მსოფლიოში. მისი სიხშირე მერყეობს და სხვადასხვა პოპულაციისთვის შეიძლება იყოს განსხვავებული. საქართველოს პოპულაციაში ეს ციფრი ცოცხალ ახალშობილზე 1:6060-ს შეადგენს, ევროპის ქვეყნებისთვის - საშუალოდ ცოცხალ ახალშობილზე 1:10000-ს [4],[5].

არანამკურნალები პაციენტების უმეტეს ნაწილს განუვითარდება გონებრივი განვითარების ეტაპების შეფერხება ან/და სხვა ტიპის ნევროლოგიური სიმპტომატიკა, რომელიც, უმეტესწილად, შეუქცევადი ხასიათისაა. მრავალ ქვეყანაში ფენილკეტონურიის დიაგნოსტიკა ახალშობილობის პერიოდში წარმოებს, რაც გულისხმობს სამშობიარო სახლში აღებული სისხლის ნიმუშის ტესტირებას ახალშობილთა სავალდებულო მეტაბოლური სკრინინგის ფარგლებში [6],[7].

პაციენტებს, რომელთაც აქვთ დაავადება და არ უტარდებათ მკურნალობა ფენილალანინის შემზღუდველი დიეტოთერაპიით, გამოუვლინდებათ ჯანმრთელობის სხვადასხვა მდგომარეობა, როგორიცაა: კანის და თვალის პიგმენტის ნაკლებობა, მიკროცეფალია, კრუნჩხვა, ზრდისა და განვითარების ეტაპების ჩამორჩენა, შარდისა და კანის სპეციფიკური სუნი. ახალშობილთა მეტაბოლური სკრინინგი განაპირობებს დაავადების ადრეულ სტადიაზე დიაგნოსტიკას და პირველადი სიმპტომების გამოვლენამდე მკურნალობის დაწყებას, რაც მნიშვნელოვანია აღნიშნული დაავადების წარმატებული მართვისა და დადებითი გამოსავალის თვალსაზრისით [8],[9].

დაავადების დიაგნოსტიკისთვის მნიშვნელოვანი და გარდამტეხი ასპექტი იყო ფენილალანინ ჰიდროქსილაზას გენის აღმოჩენა, რამაც საშულება მისცა მეცნიერებს, განესაზღვრათ აღნიშნული გენის სხვადასხვა მუტაცია და ასევე ჩაეტარებინათ პოპულაციური ტიპის კვლევები, რათა დაედგინათ ამა თუ იმ პოპულაციისთვის დამახასიათებელი მუტაციები. თუკი დასაწყისში დაავადების დიაგნოზი სისხლში ფენილალანინის მაღალი მაჩვენებელის საფუძველზე ისმებოდა, ფენილალანინ ჰიდროქსილაზას გენის აღმოჩენის შემდეგ დაავადების დიაგნოსტიკა მოლეკულური მეთოდების გამოყენებით წარმოებს. კვლევების შედეგედ აღწერილია >900 სხვადასხვა მუტაცია. მუტაციები განსხვავდება ერთმანეთისგან როგორც სახეობის მიხედვით, ასევე სიმწვავის მიხედვით და დაკავშირებულია დაავადების კლინიკურ მიმდინარეობასთან, რომელიც, თავის მხრივ, პირდაპირ კავშირშია ფერმენტის აქტივობასა და მის რაოდენობასთან [10].

დღეისათვის დაავადების მკურნალობის ძირითად მეთოდს ფენილალანინის შემზღუდველი დიეტოთერაპია და დიეტოთერაპიასთან კომბინაციაში ამინომჟავური ფორმულის გამოყენება წარმოადგენს. ზოგიერთ ქვეყანაში წარმატებით გამოიყენება ტეტრაჰიდრობიოპტერინის პრეპარატი, თუმცა მისი მოქმედება ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტების

მხოლოდ 30%-ში (ძირითადათ მსუბუქი ფორმის მუტაციების დროს) არის აღწერილი. პარალელურად აქტიურად მიმდინარეობს კლინიკური კვლევები ფენილალანინის დამშლელი სხვადასხვა პრეპარატის შესაქმნელად და, რაც მთავარია, მიმდინარეობს გენური თერაპიის მიდგომების გამოყენება ფენილკეტონურიით დაავადებულ პაციენტებში, რათა მოხდეს ფერმენტის დეფიციტით გამოწვეული სიმპტომების შეჩერება. აღნიშნულის მიღწევას მეცნიერები ცდილობენ პრეპარატით, რომლისთვისაც გამოყენებულია ვირუსული რნმ-ის საფუძველი [11],[12].

რიგი მსუბუქი მუტაციების დროს ასევე გამოიყენება პრეპარატი ტეტრაჰიდრობიოპტერინი (BH4). ლიტერატურაში აღწერილია ტეტრაჰიდრობიოპტერინით მკურნალობაზე დადებითი პასუხის მქონე ფენილალანინ ჰიდროქსილაზას გენის მრავალი მუტაცია [13].

ფენილალანინ ჰიდროქსილაზას გენის დიაგნოსტიკის მეთოდები განსხვავებულია, თუმცა მათი უმეტესობა ეფუძნება პოლიმერაზულ ჯაჭვურ რეაქციას (პჯრ). კვლევაში გამოყენებულია მრავლობით ლიგირებაზე დამოკიდებული სინჯის ამპლიფიკაცია (MLPA), შემდეგი თაობის სექვენირება (NGS) და სენგერის სექვენირების მეთოდები.

კვლევის შედეგად დადასტურდა, რომ საქართველოს პოპულაციის ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტების 75.8%-ში გამოვლენილია დაავადების კლასიკური ფორმები. ჰომოზიგოტური გენოტიპი P281L/P281L გვხვდება შემთხვევათა 11.7%-ში, IVS10-11G>A/IVS10-11G>A გვხვდება შემთხვევათა 7.6%-ში, IVS2+5G>C/IVS2+5G>C – შემთხვევათა 0.7%-ში, c.165delT/c.165delT – შემთხვევათა 0.7%-ში, R261X/R261X – შემთხვევათა 0.7%-ში, ხოლო E280K/E280K – შემთხვევათა 0.7%-ში. შესაბამისად, გამოვლენილი ჰომოზიგოტური შემთხვევების მთლიანი რაოდენობა 22.1%-ს შეადგენს.

2 კვლევის მიზანი

კვლევის მიზანს წარმოადგენს ქართული პოპულაციისთვის დამახასიათებელი PAH გენის ყველაზე ხშირი მუტაციების აღწერა და მათი სიხშირის გამოვლენა. ასევე მნიშვნელოვანია, დადგინდეს იმ პაციენტთა ნუსხა, რომელთაც ექნებათ ტეტრაჰიდრობიოპტერინით მკურნალობაზე დადებითი პასუხი. წინამდებარე კვლევა და მისი შედეგები პაციენტებისათვის ხელმისაწვდომი, საქართველოს პოპულაციისთვის მოლეკულური დიაგნოსტიკის ეფექტური სტრატეგიის შემუშავების მნიშვნელოვან წინაპირობას წარმოადგენს. კვლევის შედეგები საშუალებას მისცემს გენეტიკოსებს, მეტაბოლური დაავადებების სპეციალისტებს, ნუტრიციოლოგებს, ფსიქოლოგებს, პაციენტთა ორგანიზაციებს, განავითარონ ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტებისთვის პერსონალიზირებული მიდგომები და გადავიდნენ დაავადების პერსონალიზირებულ მართვაზე. აუცილებელია, პაციენტებში PAH გენის დიაგნოსტიკის საფუძველზე გამოვლენილი მუტაციები მიეკუთვნოს ფენილალანინის მიმართ ტოლერანტობის სხვადასხვა ხარისხის მქონე მუტაციებს ქართული ფენილკეტონურიით დაავადებული პოპულაციის შემთხვევაში, რაც განაპირობებს ცილებით დატვირთვას პერსონალიზებულად, ინდივიდუალურად, ყველა პაციენტისთვის თავისივე გენოტიპის გათვალისწინებით.

3 კვლევის ამოცანები და ინსტრუმენტები

1. საქართველოში აღრიცხვაზე მყოფ ფენილკეტონურიით დაავადებულ პაციენტთა მოლეკულურ დიაგნოსტიკური კვლევა. კვლევა ჩატარდა ფენილალანინ ჰიდროქსილაზას გენის მუტაციების გამოსავლენად. გამოყენებულ მეთოდებს წარმოადგენს მრავლობით ლიგირებაზე დამოკიდებული სინჯის ამპლიფიკაცია, შემდეგი თაობის სექვენირება და სენგერის სექვენირება.

2. საქართველოს პოპულაციისთვის დამახასიათებელი ყველაზე ხშირი მუტაციების დადგენა.
3. საქართველოს პოპულაციისთვის PAH გენის მუტაციების ჰომოზიგოტური ფორმების და მათი სიხშირის გამოვლენა.
4. დაავადების განაწილების განსაზღვრა საქართველოს სხვადასხვა რეგიონის მიხედვით.
5. ტეტრაჰიდრობიოპტერინით მკურნალობაზე დადებითი პასუხის მქონე მუტაციების და მათი სიხშირის გამოვლენა.
6. დიაგნოსტიკური პანელის შემუშავება ქართული პოპულაციისთვის, რომელიც უზრუნველყოფს პაციენტებისთვის ხელმისაწვდომი და იაფი ტესტირების ჩატარებას.
7. კვლევის შედეგების გამოქვეყნება.

4 კვლევის სამეცნიერო სიახლე

კვლევის სამეცნიერო სიახლეს წარმოადგენს მუტაციების სპექტრის იდენტიფიცირება მთლიანი ფენილკეტონურიით დაავადებული პოპულაციისთვის, რომელსაც დაავადება ფენილკეტონურია დიაგნოსტირებული აქვს ფენილალანინის მაღალი მაჩვენებელის განსაზღვრის საფუძველზე, მაგრამ არ ჩატარებია კვლევა მოლეკულური მეთოდების გამოყენებით. აღნიშნული პაციენტები რეგისტრირებული არიან და მკურნალობენ ფენილკეტონურიის სახელწიფო პროგრამის ფარგლებში. პოპულაციისთვის დამახასიათებელი PAH გენის მუტაციების კვლევა და ისეთი მუტაციების (მათი არსებობის შემთხვევაში) გამოვლენა, რომელიც სხვა პოპულაციებში არ არის აღწერილი, კვლევის სიახლეს და ინოვაციურობას განსაზღვრავს. კვლევის სიახლეს ასევე განაპირობებს სხვადასხვა ეთნიკური ჯგუფებისათვის დამახასიათებელი PAH გენის მუტაციების ჰომოზიგოტური ფორმების აღწერა. აუცილებელია პოპულაციური კვლევის გზით გენოტიპისა და ფენოტიპის კორელაციის დადგენა და სამკურნალო მიზნებისთვის, სამკურნალო-დიაგნოსტიკური მეთოდების შემუშავებისათვის მისი გამოყენება.

5 დისერტაციაში დაცული საკითხები

1. ყველაზე ხშირი 5 მუტაცია ქართულ პოპულაციაში არის: 1. P281L 33.8%, 2. IVS10-11G>A 21.5%, 3. R261X 8.2%, 4. L48S 4.1%, 5. R261Q 3.4%.

2. ყველაზე ოპტიმალური დიაგნოსტიკური პანელი საქრთველოს პოპულაციისთვის უნდა შეადგენდეს: 1. 13 წერტილოვან მუტაციას: P281L, IVS10-11G>A, R261X, L48S, R261Q, R408W, E390G, R270K, IVS2+5G>C, c.591del22bp, R252W, E280K, R243X. 2. ეგზონ 7-ის და ინტრონ 10-ის სექვენირება.

3. ქართული პოპულაციის ფენილკეტონურიით დაავადებულ პაციენტთა 20.1%-ის ტესტირება შესაძლებელია ტეტრაჰიდრობიოპტერინით მკურნალობაზე.

4. კეთილთვისებიანი ჰიპერფენილალანინიემიები და მტარებლობა შემთხვევათა 3.35%-ში გამოვლინდა.

5. დაავადების ჰომოზიგოტური შემთხვევები ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტების 22%-ში გამოვლინდა.

6. საქართველოში აღრიცხვაზე მყოფი ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტების უმრავლესობას აღენიშნება მუტაციები, რომელთაც ფენილალანინის მიმართ ნულოვანი ტოლერანტობა ახასიათებს. ასეთი პაციენტების საერთო რაოდენობა 72.5%-ს შეადგენს.

7. PAH გენის მუტაციები საქართველოში აღრიცხვაზე მყოფ ფენილკეტონურიით დაავადებულ პაციენტებში ყველაზე ხშირად (შემთხვევათა 90.8%) განთავსებულია ეგზონ 7-ზე და ინტრონ 10-ზე.

8. რეგიონების მიხედვით, ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტების გადანაწილება შემდეგია: სამეგრელო 6.0%, რაჭა-ლეჩხუმი 1.4%, აჭარა 3.3%, კახეთი 4.6%, შიდა ქართლი 4.6%, ქვემო ქართლი 6.7%, სამცხე-ჯავახეთი 3.3%, მცხეთა-მთიანეთი 3.3%, იმერეთი 16.5%, გურია 3.3%, ცხინვალის რეგიონი 1.4%.

დიდ ქალაქებში შემთხვევები შემდეგნაირად გადანაწილდა: თბილისი 31.7%, ქუთაისი 6.0%, ბათუმი 8.0%.

9. არსებობს შესამჩნევი კორელაცია ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტების გენოტიპსა და D ვიტამინის ნაკლებობას შორის. აუცილებელია პაციენტების საპლემენტაცია მათი გენოტიპის გათვალისწინებით, პერსონალიზებული მიდგომების გამოყენებით. მნიშვნელოვანია პაციენტების მიერ D ვიტამინის მიღების სქემების განახლება.

6 ლიტერატურის მიმოხილვა

6.1 ადამიანის მეტაბოლური დაავადებების განმსაზღვრელი ფაქტორი და მექანიზმი

მეტაბოლიზმი არის ორგანიზმში მიმდინარე სხვადასხვა ქიმიური რეაქციის ერთობლიობა, რომელიც მნიშვნელოვანია როგორც ქსოვილების შენებისთვის, ასევე მათი დაშლისთვის. მეტაბოლიზმი განაპირობებს ერთი ნივთიერების მეორე ნივთიერებად გარდაქმნას, რაც ორგანიზმის ნორმალური ფუნქციონირებისთვის საციცოცხლოდ მნიშვნელოვანია. ამ პროცესების დარღვევა ხშირად სხვადასხვა გენში არსებული მუტაციით არის გამოწვეული, რომელიც აფერხებს ფერმენტის წარმოქმნას ან/და ცვლის მის აქტივობას [14].

მეტაბოლური დაავადებები სიცოცხლისთვის საშიშ მდგომარეობას წარმოადგენს, რომელსაც დამემკვიდრების სხვადასხვა ფორმა ახასიათებს. ამ დროს დარღვეულია საციცოცხლოდ მნიშველოვანი ქიმიური ნივთიერებების ბალანსი, მათი სინთეზის ან დაშლის პროცესი. ზოგიერთ შემთხვევაში, არ ხდება ნივთიერებების დაგროვება ან/და მათი ჩალაგება სხვადასხვა ქსოვილში. ზოგ შემთხვევაში, პირიქით, ხდება ნივთიერებების ჭარბად ჩალაგება ქსოვილებსა და უჯრედებში. ხშირად ასეთი ტიპის დაავადებები იწვევს ჯანმრთელობის მძიმე მდგომარეობას და ინვალიდობას ან/და ლეტალურ გამოსავალს [15].

მეტაბოლური დაავადებების ძირითადი ნაწილი თანდაყოლილი მეტაბოლური დარღვევების ჯგუფს (IEM) მიეკუთვნება. ამ ჯგუფში გაერთიანებულია: 1 ამინომჟავების მეტაბოლიზმის დარღვევით მიმდინარე დაავადებები; 2. ორგანული მჟავების მეტაბოლიზმის დარღვევით მიმდინარე დაავადებები; 3. შარდოვანას ციკლის მეტობოლიზმის დარღვევით მიმდინარე დაავადებები; 4. გალაქტოზემიით მიმდინარე მეტაბოლური დაავადებები; 5. პირველადი რძემჟავა აციდოზით მიმდინარე მეტაბოლური დაავადებები; 6. გლიკოგენის დაგროვებით გამოწვეული მეტაბოლური დაავადებები; 7. ლიზოსომური დაგროვებით გამოწვეული მეტაბოლური დაავადებები; 8. მეტაბოლური დაავადებები, რომელიც გამოწვეულია პეროქსისომალური ჯაჭვის დისფუნქციით; 9. მიტოქონდრიული რესპირაციული ჯაჭვის დისფუნქციით გამოწვეული მეტაბოლური დაავადებები [16].

სხვადასხვა მეტაბოლური დაავადების სიხშირე განსხვავებულია. ის ასევე განსხვავებულია სხვადასხვა პოპულაციებს შორის. მაგალითად PKU სიხშრე თურქეთში წარმოადგენს 1:6500 ცოცხალ ახალშობილზე, ისლანდიაში – 1:100000 ცოცხალ ახალშობილზე, ხოლო ევროპული ქვეყნების უმეტესობისთვის ეს მაჩვენებელი შეადგენს 1:10000 ცოცხალ ახალშობილზე.

მეტაბოლური დაავადებების გავრცელების სიხშირის და მათი მრავალფეროვნების გამო, მნიშვნელოვანია დაავადების მართვის ინდივიდუალური მეთოდების შემუშავება და სამედიცინო პერსონალის ცოდნის ამაღლება აღნიშნულ საკითხთან დაკავშირებით [17],[18].

მეტაბოლური დაავადებების კლასიფიკაცია მოიცავს შემდეგ ჯგუფებს:

1. მეტაბოლური დაავადებები, რომლებიც ინტოქსიკაციასთან არის დაკავშირებული;
2. მეტაბოლური დაავადებები, რომლებიც ენერგიის მეტაბოლიზმთან არის დაკავშირებული;

3. მეტაბოლური დაავადებები, რომლებიც რთული მოლეკულების სინთეზთან არის დაკავშირებული.

პირველი ჯგუფი მოიცავს თანდაყოლილ შუალედურ მეტაბოლურ დარღვევებს. ამ ჯგუფის დაავადებები მიმდინარეობს მწვავედ და უკავშირდება ტოქსიკური ნაერთების წარმოქმნას. აღნიშნული დაავადებების ჯგუფს მიეკუთვნება ფენილკეტონურია, ჰომოცისტეინურია, თიროზინემია და ა.შ. ამავე დაავადების ჯგუფს მიეკუთვნება ძირითადი ორგანული აციდურიები, თანდაყოლილი შარდოვანას ციკლის დეფექტები, შაქრის აუტანლობა (მაგალითად, გალაქტოზემია, ფრუქტოზის მემკვიდრული აუტანლობა), ასევე მეტალით ინტოქსიკაციები და პორფირია [19].

ინტოქსიკაციასთან დაკავშირებული მეტაბოლური დარღვევები არ ახდენს გავლენას ემბრიონის ნორმალურ განვითარებაზე და გამოვლინდება პოსტნეონატალურ პერიოდში. სიმპტომების გამოვლენამდე, როგორც წესი, აღინიშნება ინტერვალი. გამოვლენილი სიმპტომები შეიძლება იყოს მწვავე, მაგალითად, გულის რევა, პირღებინება, ღვიძლის უკმარისობა, თრომბოემბოლიური გართულებები. დაავადებისთვის ასევე დამახასიათებელია დროთა განმავლობაში ქრონიკული ჯანმრთელობის მდგომარეობის ჩამოყალიბება, როგორიცაა ზრდისა და განვითარების შეფერხება, კარდიომიოპათია და სხვ. [20].

მეორე ჯგუფის თანდაყოლილი შუალედური მეტაბოლური დარღვევები გამოწვეულია ნაწილობრივ ან მთლიანად ენერგიის წარმოქმნის და უტილიზაციის დარღვევით და ამ პროცესის დარღვევით გამოწვეული სხვადასხვა სიმპტომით. ენერგიის პროდუქციის, ისევე როგორც მისი უტილიზაციის შეფერხება, ხდება სხვადასხვა ორგანოსა და ქსოვილში; ღვიძლში, მიოკარდიუმში, კუნთებში, ცენტრალურ ნერვულ სისტემასა და სხვა ქსოვილებში. ენერგიის მეტაბოლიზმთან დაკავშირებულ დაავადებათა ჯგუფი თავისთავად გაყოფილია ორად: მიტოქონდრიული ენერგიის და ციტოპლაზმური ენერგიის დეფექტებად. მიტოქონდრიული დეფექტები წარმოადგენს

ყველაზე მწვავე ტიპის დაავადებას და უმეტესწილად არ ექვემდებარება მკურნალობას. ციტოპლაზმური ენერგიის დეფექტები დაავადების იოლ ფორმას წარმოადგენს და მისი მიმდინარეობაც შედარებით მსუბუქია. ამ ტიპის დაავადებებს მიეკუთვნება გლიკოლიზის, გლიკოგენის მეტაბოლიზმის და გლუკონეოგენეზის დარღვევები, ჰიპერინსულინიზმი და კრეატინის მეტაბოლიზმთან დაკავშირებული დაავადებები. ამ დაავადებებისათვის დამახასიათებელი სიმპტომებია ჰიპოგლიკემია, ჰიპერლაქტატემია, ჰეპატომეგალია, გენერალიზებული ჰიპოტონია, მიოპათია, კარდიომიოპათია, ზრდის და განვითარების შეფერხება, გულის უკმარისობა, უეცარი სიკვდილის სინდრომი ახალშობილობის პერიოდში და სხვ [19].

ზოგიერთი მიტოქონდრიული დეფექტი გავლენას ახდენს ნაყოფის ნორმალურ განვითარებაზე და იწვევს სხვადასხვა ტიპის დისმორფიას, დისპლაზიას და ნაყოფის მალფორმაციას [20].

მესამე ჯგუფის თანდაყოლილი მეტაბოლური დაავადებები უკავშირდება უჯრედულ ორგანელებს და მოიცავს დაავადებებს, რომელიც ხელს უშლის რთული მოლეკულების სინთეზს ან კატაბოლიზმს. ამ შემთხვევაში, სიმპტომები პერმანენტული ხასიათისაა და არ უკავშირდება საკვების მიღებას. ამ ჯგუფში გაერთიანებულია ლიზოსომური დაგროვებითი ტიპის დაავადებები, პეროქსისომული დაავადებები და ქოლესტერინის სინთეზთან დაკავშირებული თანდაყოლილი დაავადებები. ამ ჯგუფის დაავადებებიდან არც ერთს არ სჭირდება მკურნალობა, მათი მსუბუქი მიმდინარეობის გამო, თუმცა დღემდე მრავალი მათგანისთვის არ არსებობს ფერმენტის ჩანაცვლებითი ან რაიმე სხვა სახის ეფექტური თერაპია [19],[20],[21].

6.1.1 მეტაბოლური დაავადებების დამემკვიდრების ფორმები

მეტაბოლურ დაავადებებს ახასიათებთ დამემკვიდრების შემდეგი ფორმები:

1. აუტოსომურ-დომინანტური;
2. აუტოსომურ-რეცესიული;

3. მიტოქონდრიული;
4. X-თან შეჭიდული.

აუტოსომურ-დომინანტური დამემკვიდრება გულისხმობს დამემკვიდრების ისეთ ტიპს, რომლის დროსაც 1 დაზიანებული გენის ასლი დომინირებს ჯანმრთელ ასლზე და იწვევს სიმპტომების გამოვლენას. შესაბამისად, თუ პაციენტს რომელიმე მშობლისგან გადაეცა დაზიანებული დნმ-ის ჯაჭვი, პაციენტს ექნება გამოხატული დაავადება და მისი სიმპტომები. თუ რომელიმე მშობელს აქვს დეფექტური გენი, დაავადების მემკვიდრულად გადაცემის შანსი 50%-ს შეადგენს [22],[23].

აუტოსომურ-რეცესიული დამემკვიდრება გულისხმობს დამემკვიდრების ისეთ ტიპს, რომლის დროსაც დაავადების გამოსავლენად აუცილებელია დნმ-ის ჯაჭვის ორივე ასლზე დეფექტური გენის არსებობა. ასეთი კომბინაციის შემთხვევაში, ვერ მოხდება დეფექტური ალელის კომპენსირება ჯანმრთელი ალელის ხარჯზე, რაც დაავადების სიმპტომების გამოვლენას გამოიწვევს. ამ შემთხვევაში, პრობანდი 25%-იანი ალბათობით ორივე მშობლისგან მიიღებს დეფექტურ გენს, 50%-იანი ალბათობით ის იქნება მტარებელი მშობელივით და 25%-იანი ალბათობით ის ორივე მშობლისგან მიიღებს ჯანმრთელ გენს [22].

მიტოქონდრიული დამემკვიდრების დროს პათოლოგიური გენი გადაიცემა მხოლოდ და მხოლოდ დედიდან შვილზე. განაყოფიერების პროცესში მამის მიტოქონდრიული დნმ იკარგება. ეს ნიშნავს იმას, რომ მხოლოდ მდედრობითი სქესის ადამიანები გადასცემენ საკუთარ შთამომავლებს პათოლოგიურ გენს [22].

X-თან შეჭიდული დამემკვიდრება წარმოადგენს დამემკვიდრების ტიპს, როდესაც დაავადების გენი ლოკალიზებულია X ქრომოსომაზე. მდედრობითი სქესის პაციენტებში ორი X ქრომოსომის არსებობოს გამო ხდება ერთი ქრომოსომის მეორე ქრომოსომით კომპენსაცია და სიმპტომები არ გამოვლინდება. სიმტომები გამოვლინდება მამრობით სქესში, რადგან ერთი X ქრომოსომის პირობებში არ ხდება პათოლოგიური გენის კომპენსირება [22].

6.1.2 ფენოტიპისა და გენოტიპის კორელაცია თანდაყოლილი მეტაბოლური დაავადების დროს

სხვადასხვა ტიპის მუტაციას შეიძლება ჰქონდეს განსხვავებული გავლენა დაავადების სიმპტომების გამოვლენაზე და კლინიკური სურათის ჩამოყალიბებაზე. სხვადასხვა ტიპის მუტაციამ ერთი და იმავე გენში შეიძლება გამოიწვის დაავადების მსუბუქი ან მძიმე მიმდინარეობა. შესაბამისად, თანდაყოლილი მეტაბოლური დაავადებების დროს ფენოტიპისა და გენოტიპის კორელაცია საკმაოდ კომპლექსური მოვლენაა [24].

განსაკუთრებით მწვავე მუტაციებს წარმოადგენს გენის ინსერციები და დელეციები. ერთი ნუკლეოტიდის ცვლილებით გამოწვეული მუტაციები ხშირ შემთხვევაში საშულო სიმძიმის სიმპტომების განვითარებას იწვევს [25].

დიდი მნიშვნელობა აქვს გენის ექსპრესიას და გენებს შორის ინტერაქციასაც. შესაბამისად, ერთი და იმავე ოჯახის წევრებს შორისაც კი, როდესაც საქმე გვაქვს ერთი და იმავე ტიპის მუტაციასთან, შესაძლებელია, დაავადების სხვადასხვა სიმძიმის მიმდინარეობა განვითარდეს, რაც ასევე შეიძლება გარემო ფაქტორების ზემოქმედებასთანაც იყოს დაკავშირებული. [26]

6.2 ფენილალანინი

ფენილალანინი (Phe) მიეკუთვნება ესენციალური ამინომჟავების რიგს. (იხ. გამოსახულება 1) იგი არის სხვადასხვა ცილის შემადგენელი ნაწილი და სწორედ მისი დაშლის შედეგად მიიღება თიროზინი (Tyr). Phe არის დოფამინის, ნორეპინეფრინის, ეპინეფრინის და კანის პიგმენტ მელანინის წინამორბედი. Phe მნიშვნელოვანია ზრდისა და გონებრივი განვითარების პროცესის სწორი წარმართვისთვის. მისი ბალანსი აზოტოვანი წონასწორობის შენარჩუნებასთან არის ასოცირებული როგორც მოზრდილებში, ასევე ბავშვებში. Phe კლასიფიცირებულია როგორც არაპოლარული ტიპის ამინომჟავა. ეს კლასიფიკაცია მას თავისი ჰიდროფობური ბუნების გამო მიენიჭა. Phe არომატულ ამინომჟავას წარმოადგენს, რომელიც პირველად 1979 წელს გამოიყო. Phe პირველი სინთეზი

ლაბორატორიულ პირობებში 1982 წელს განხორციელდა. არსებობს Phe 3 ფორმა: L ფენილალანინი, რომელიც არის მისი ბუნებრივი ფორმა, D ფენილალანინი, რომელიც არის ხელოვნური სინთეზის გზით მიღებული და LD ფენილალანინი, რომელიც წარმოადგენს ბუნებრივი და ხელოვნული ფენილალანინის კომბინირებულ ფორმას [27], [154], [155].

L ფენილალანინი ცილის სინთეზისათვის აუცილებელი 20 ამინომჟავიდან ერთ-ერთია და იგი კოდირებულია გენეტიკური მასალით. ფენილალანინის კოდონებს წარმოადგენს UUU da UUC. L ფენილალანინი გვხვდება თითქმის ყველა საკვებ პროდუქტში, მაგალითად, ხორცი, რძის ნაწარმი, ბოსტნეული, ხილი, მარცვლეული და თხილი. Phe ასევე წარმოადგენს ხელოვნური დამატკბობლის ასპარტამის 50%-ს [28], [156], [157].

6.2.1 ფენილალანინის მეტაბოლიზმი

ფენილალანინი და თიროზინი მეტაბოლურ ჭრილში ერთად განიხილება, ვინაიდან თიროზინი ფენილალანინის დაშლის პროდუქტს წარმოადგენს. ფენილალანინის მთლიანი რაოდენობის 2/3 თიროზინად გარდაიქმნება. ამ პროცესის კატალიზატორს წარმოადგენს ფერმენტი ფენილალანინ ჰიდროქსილაზა, რომელიც ტეტრაჰიდრობიოპტერინზეა დამოკიდებული. ეს ნიშნავს, რომ აღნიშნული რეაქციის შედეგად ხდება თიროზინის მიღება, თუმცა უკურეაქცია არ მიმდინარეობს [29]. (იხ. გამოსახულება 2).

თიროზინი (Tyr) მელანინისა და თიროიდული ჰორმონის, თიროქსინის, პრეკურსორია. ამას გარდა, თიროზინი დოფამინის, ნორადრენალინის და ადრენალინის სინთეზის პრეკურსორსაც წარმოადგენს. კატექოლამინების სინთეზი იწყება თიროზინის ჰიდროქსილაზით, რომელიც ისევე, როგორც ფენილალანინის სინთეზი, ტეტრაჰიდრობიოფტერინზეა დამოკიდებული. ეს კოფაქტორი კერატინოციტებსა და მელანოციტებში სხვადასხვა სინთეზურ პროცესს აინიცირებს [30]. თიროზინის ჰიდროქსილაზა წარმოქმნის დიჰიდროქსიფენილალანინს, DOPA-ს. მომდევნო რეაქციაში DOPA დიკარბოქსილაზას მეშვეობით გარდაიქმნება

აქტიურ ნეიროგადამცემ დოფამინად. თირკმელზედა ჯირკვალში დოფამინი ნორეპინეფრინად და ეპინეფრინად გარდაიქმნება. ტვინის ქსოვილში თიროზინი ნორეპინეფრინის ფორმაციას არეგულირებს. ესტროგენი თიროზინის კონცენტრაციას ამცირებს, ხოლო თიროზინის ამინოტრანსფერაზის აქტივობას აძლიერებს, რითაც აძლიერებს თიროზინის კატაბოლიზმს [31].

ფენილალანის ჰიდროქსილაზას დეფექტები ფენილალანინის დაგროვებას განაპირობებს. ჭარბი ფენილალანინის მეტაბოლიზმის ორი გზა არსებობს: თიროზინად ოქსიდაცია (ნორმალური ფენილალანინის დეგრადაციისა და თიროზინის ბიოსინთეზის გზა) და ტრანსამინაციის გზით ფენილპიროყურძნის მჟავად გარდაქმნა, რასაც შემდგომ მეტაბოლიზმის სხვა ეტაპები მოჰყვება. თუ თიროზინის ჰიდროქსილაზა, ფერმენტი, რომელიც ფენილალანინს თიროზინად გარდაქმნის, ნაკლულია, მაშინ, ფენილალანინი განიცდის ტრანსამინაციას და წარმოქმნება ფენილპიროყურძნის მჟავა [32].

ფენილალანინი ტრანსამინაციის გზით ფენილპიროყურძნის მჟავად არ გარდაიქმნება, თუ ცირკულაციური კონცენტრაცია 120 მკმოლ/ლ-ს არ აღემატება. ფენილალანინის დონის მატება განვითარებად ტვინში მოქმედებს ენერგიის მეტაბოლიზმზე, ცილებისა და ნეიროტრანსმიტერების სინთეზზე. ფენილალანინი იმავე აქტიურ სატრანსპორტო არხს იყენებს, რომელსაც ტრიპტოფანი. ტრიპტოფანი რამდენიმე ნივთიერების, მათ შორის, სეროტონინის და ნიაცინის, პრეკურსორია. ამგვარად, ფენილალანინის ჭარბი რაოდენობა კონკურენციას უწევს ტრიპტოფანს ჰემატოენცეფალური ბარიერის გადაკვეთაში და აფერხებს სეროტონინის სინთეზს. ფენილალანინი აფერხებს ნეიტრალური ამინომჟავების მიერ ჰემატოენცეფალური ბარიერის გადაკვეთას, რაც სელექტიური ამინომჟავების დეფიციტს იწვევს ცერებროსპინალურ სითხეში.

ყველაზე ხშირი გენეტიკური დაავადება ფენილკეტონურია (PKU) გამოწვეულია ქსოვილებსა და პლაზმაში ფენილალანინის დაგროვებით და მისი ფენილპიროყურძნის მჟავად,

ფენილრძემჟავად და ფენილაცეტატად (ფენილკეტონებად) გარდაქმნით. ფენილალანინისა და მისი მეტაბოლიტების დაგროვება იწვევს მეორად ეფექტებს: 1. პიგმენტაციის შემცირებას, რომელიც გამოწვეულია ფენილალანინის მიერ თიროზინაზის აქტიურობის შემცირებით; 2. სეროტონინის კონცენტრაციის შემცირებას, რომელიც გამოწვეულია ფენილპიროყურძნის მჟავას, ფენილრძემჟავას და ფენილაცეტატის მიერ 5-ჰიდროქსიტრიპტოფანის დეკარბოქსილაზის აქტიურობის შემცირებით; 3. ეპინეფრინის, ნორეპინეფრინისა და დოფამინის კონცენტრაციის შემცირებას, რომელიც, სავარაუდოდ, დოფამინის დეკარბოქსილაზას ინჰიბიციის შედეგია. ფენილკეტონურიის დროს დაგროვილი მეტაბოლიტები აფერხებს ტვინში გლუტამინის მჟავას დეკარბოქსილაზაციას, რაც გამა-გაეამინო-ერბოს-მჟავას (GABA) კონცენტრაციას ამცირებს. ეს უკანასკნელი კი მნიშვნელოვანი ინჰიბიტორული ნეიროტრანსმიტერია [33].

6.2.2 ფენილალანინ ჰიდროქსილაზის ფერმენტი

ფენილალანინის ჰიდროქსილაზა (EC 1.14.16.1) რკინის შემცველი ფერმენტია, რომელიც L ფენილალანინის L თიროზინად ჰიდროქსილირებას აკატალიზებს. ეს რეაქცია ფენილალანინის კატაბოლიზმის ერთ-ერთი ნაბიჯია, რის შემდეგაც ეს ამინომჟავა სრულ დეგრადაციას განიცდის. ფენილალანინის ჰიდროქსილაზის აქტივობა მკაცრად რეგულირდება შებრუნებადი ფოსფორილაციის და სუბსტრატის აქტივაციის გზით.

ადამიანის ფენილალანინის ჰიდროქსილაზა არსებობს ჰომოტეტრამერული და ჰომოდიმერული ფორმების pH-დამოკიდებულ წონასწორობაში. იგი სამ დომენად არის ორგანიზებული: 12-19 kDa ზომის N-ტერმინალის დომენი (ნაშთი 1-142) არეგულირებს ფერმენტის აქტივობას, 38 kDA ზომის დომენი – შეიცავს კატალიზურ დომენს (ნაშთი 143-410) და 5 kDa C-ტერმინალის დომენი, რომელიც ტეტრამერიზაციაში მონაწილეობს [34].

ფენილალანინის ჰიდროქსილაზის დიმერული ფორმა შეიცავს რეგულატორულ და კატალიზურ დომენს, ხოლო ფენილალანინის ტეტრამერული ფორმა შეიცავს კატალიზურ და ტეტრამერიზაციის დომენებს.

ფენილალანინის რეგულატორული დომენი შეიცავს *α-β* სენდვიჩს გადაჯაჭვულს ორმაგი *βαβ* მოტივის სახით (*βαββαβ* ტოპოლოგია). N-ტერმინალის ავტორეგულატორული თანმიმდევრობა (ნაშთი 19-33) გადაწვდენილია კატალიზური დომენის აქტიურ საიტში. N-ტერმინალზე წაკვეთილი ფორმა შეიცავს კატალიზურ და ტეტრამერიზაციის დომენებს (ნაშთი 116-452), რომელიც კრისტალიზებულია ტეტრამერულ ფორმად (დიმერების დიმერი) [35]. ტეტრამერიზაციის დომენი შეიცავს ორ β-ჯაჭვს, რომელიც ქმნის β-ribbon-ს. ცენტრში მდებარეობს 40 ანგსტრომი (4.0 ნმ) სიგრძის α-სპირალი. ტეტრამერის ცენტრში 4 α-სპირალი (თითო ყოველი მონომერიდან) ლაგდება მჭიდრო ანტიპარალელური, სპირალიზებული სპირალის მოტივად. კატალიზური დომენი შეიცავს 13 α-ჰელიქსს და 8 β-ჯაჭვს (▲). ადამიანის ფენილალანინის ჰიდროქსილაზის C-ტერმინალის აქტიური ცენტრი თითოეულ მონომერში არსებულ ღრმა ნაპრალში მდებარეობს [36].

ფენილალანინის ჰიდროქსილაზა აქტიურდება თავისი სუბსტრატის, ფენილალანინის, მიერ, ასევე N-ტერმინალის ავტორეგულატორულ ჯაჭვზე მდებარე Ser16 ნაშთზე cAMP-დამოკიდებული პროტეინ კინაზის ფოსფორილების გზით. (იხ. გამოსახულება 3) [37].

6.3 ფენილკეტონურია

6.3.1 კლინიკური სურათი

ფენილკეტონურია (PKU) არის არომატული ამინოჟავების მეტაბოლური დარღვევა, რის შედეგადაც ფენილალანინის გარდაქმნა არ ხდება თიროზინად. დაავადების ძირითადი სიმპტომი წარმოადგენს გონებრივი განვითარების შეფერხებას და ნევროლოგიური სიმპტომატიკის ჩამოყალიბებას. დაავადების

კლინიკური მანიფესტაცია დამოკიდებულია PAH გენის მუტაციის ტიპზე [38]. ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტები ახალშობილობის პერიოდში არ განსხვავდებიან ჯანმრთელი ახალშობილებისგან, თუმცა დროთა განმავლობაში დაიწყება დაავადებისათვის დამახასიათებელი სხვადასხვა სიმპტომის გამოვლენა და მათი ნელ-ნელა გამწვავება. შედარებით პირველად სიმპტომებს განეკუთვნება გულისრევა და პირღებინება, გამონაყარი და, ხშირ შემთხვევაში, პაციენტის კანის და შარდის სპეციფიკური სუნი. ფენილკეტონურიით დაავადებულ ახალშობილებს ხშირად აქვთ თეთრი კანი და ღია ფერის თვალის ირისი, რომელიც მკურნალობის დაწყებასთან ერთად შეიძლება გამუქდეს [39].

ნევროლოგიური სიმპტომატიკა პაციენტებში ყალიბდება უფრო გვიანდელ ასაკში. ასეთი პაციენტებისთვის ხშირად დამახასიათებელია ჰიპერაქტიურობა, მაგრამ ასევე გასათვალისწინებელია, რომ შემთხვევათა 2/3-ში ნევროლოგიური სიმპტომატიკიდან შეიძლება, განვითარდეს მხოლოდ გონებრივი განვითარების შეფერხება. პაციენტების ¼-ში ვლინდება კრუნჩხვის სინდრომი, რომელიც კლინიკურად რთული სამართავია. ქცევითი დარღვევები, უნებლიე მოძრაობები და ტრემორი ნევროლოგიური სიმპტომატიკის ყველაზე ხშირად განვითარებული სიმპტომებია [40], [146], [147], [151].

ფენილკეტონურიით დაავადებულ პაციენტებს გულსისხლძარღვთა დაავადებების განვითარებისადმი მიდრეკილება ახასიათებთ. ზოგიერთ პაციენტს განუვითარდება მიკროცეფალია, ასევე ღვიძლის უკმარისობა. არანამკურნალები ფენილკეტონურიის მქონე პაციენტები ხშირად მუდმივ მეთვალყურეობას და სპეციალიზებულ დაწესებულებებში მოვლას საჭიროებენ [41], [152], [153].

6.3.2 ფენილკეტონურიასთან ასოცირებული ვიტამინების და მინერალების ნაკლებობა

ფენილკეტონურიით დაავადებულ პაციენტებს შეიძლება, მრავალი ტიპის ვიტამინებისა და მინერალების ნაკლებობა განუვითარდეთ. არსებობს კორელაცია ფენილკეტონურიის გენოტიპსა და სხვადახსვა ვიტამინის და მინერალის დეფიციტს შორის. ფენილკეტონურიით დაავადებულ პაციენტებს, რომლებსაც აღენიშნებათ ჰომოზიგოტური კლასიკური ფორმის მუტაციები ფენილალანინ ჰიდროქსილაზის გენში, უფრო მეტად აღენიშნებათ D ვიტამინის დაბალი კონცენტრაცია საშუალო სიმძიმის და მსუბუქი გენოტიპების მქონე პაციენტებთან შედარებით [88], [96], [97].

ფენილალანინ ჰიდროქსილაზის გენში განვითარებული მუტაცია გამოიწვევს ფენილალანინ ჰიდროქსილაზის ფერმენტის ნაკლებობას, რომელიც აუცილებელია ფენილალანინის თიროზინად კონვერტაციისათვის. არანამკურნალებ შემთხვევაში სისხლში ფენილალანინის რაოდენობა იმატებს, რაც იწვევს ჯანმრთელობის ისეთ სხვადასხვა დარღვევას, როგორიცაა გონებრივი ეტაპების შეფერხება, ქცევითი პათოლოგიები, კრუნჩხვა და სხვა შეუქცევადი ნევროლოგიური პრობლემები, ასევე კანისა და შარდის სპეციფიკური სუნი. პაციენტების დიაგნოსტიკა ხდება ადრეულ ასაკში, ახალშობილთა სკრინინგის ფარგლებში. ადრეული დიაგნოზი და მკურნალობა მნიშვნელოვანია პაციენტების უკეთესი გამოსავალისთვის [89], [90], [91], [92].

დაბალცილიანი დიეტა, რომელიც ზღუდავს ფენილალანინის მიღებას, მნიშვნელოვანია დაავადების მკურნალობისთვის [93], [158], [159].

ასევე მნიშვნელოვანია პაციენტის რაციონში ზრდისა და განვითარებისათვის აუცილებელი ამინომჟავური დანამატის გამოყენება [94].

დიეტოთერაპია აუცილებელია მთელი ცხოვრების განმავლობაში. ის მოიცავს სპეციალურ უცილო პროდუქტებს, როგორიცაა რძე, ბრინჯი, მაკარონი, ფქვილი და სხვ. საკვების

სახით ბუნებრივი ცილების მიღება მათში ცილების შემცველობის მიზეზით არის შეზღუდული. პაციენტის დიეტის დათვლა ხდება ინდივიდუალურად მათი ცილაზე, ცხიმებსა და ნახშირწყლებზე დღიური მოთხვნილების, ასაკის და წონის საფუძველზე. მკაცრი დიეტის ფონზე პაციენტებს შეიძლება განუვითარდეთ სხვადასხვა ვიტამინის და მინერალების ნაკლებობა. მიუხედავად იმისა, რომ ამინომჟავური დანამატი, რომელსაც პაციენტები ყოველდღიურ რაციონში მოიხმარენ, შეიცავს ვიტამინებს A, D, E, K, B6, B12, C, ნიაცინს, თიამინს, რიბოფლავინს, ფოლიუმის მჟავას, ბიოტინს, ქოლინს, ინოზიტოლს და მინერალებს (კალციუმი, ფოსფორი, მაგნიუმი, რკინა, თუთია, მანგანუმი, იოდი, ნატრიუმი, კალიუმი, ქლორი და სხვა), პაციენტებს შეიძლება განუვითარდეთ B ჯგუფის ვიტამინების ნაკლებობა მსუბუქ დიეტაზე ყოფნისასაც [95].

6.3.3 დიაგნოზი

ფენილკეტონურიის დიაგნოზის დასმა ხდება ახალშობილობის პერიოდში. სხვადასხვა ქვეყანაში ტარდება ახალშობილთა მასობრივი სკრინინგი ფენილკეტონურიის გამოსავლენად. აღნიშნული სკრინინგის პროცედურა ზოგ ქვეყანაში ნებაყოფლობიათია, ზოგან – სავალდებულო [42], [142], [143].

ფენილალანინის განსაზღვრა ხდება სისხლის მშრალ წვეთში. (იხ. გამოსახულება 4). ამ პროცედურისთვის გამოიყენება ფილტრის ქაღალდზე აღებული სისხლის მშრალი წვეთის ნიმუში. სისხლის მშრალი წვეთის აღება ხდება დაბადებიდან 24-72 საათში ეროვნული გაიდლაინის მიხედვით. დიაგნოზის გასამყარებლად ასევე გამოიყენება შარდის ფელინგის ტესტი, რომელიც საშუალებას გვაძლევს, განვსაზღვროთ შარდში მომატებული ფენილალანინის დონე [43].

ფენილალანინის დონე ჯანმრთელ ადამიანში <120მკმოლ/ლ-ზეა [44], [144], [145].

ადრეული დიაგნოსტიკა აუცილებელია შესაბამისი მკურნალობის დროული განხორციელებისათვის, რაც პაციენტს თავიდან აარიდებს სიმპტომების განვითარებას. დაავადების

დიაგნოსტიკა ასევე მნიშვნელოვანია იმისთვის, რომ თავიდან ავიცილოთ ოჯახში დაავადების განმეორებითი შემთხვევები. დაავადების პრენატალური დიაგნოსტიკა შესაძლებელია სხვადასხვა არაინვაზიური მეთოდის გამოყენებითაც, რომელიც მუცლადყოფნის პერიოდში PAH მუტაციებზე ნაყოფის ტესტირებას გულისხმობს [45].

ამჟამად დაავადების დიაგნოსტიკის ოქროს სტანდარტს PAH გენის მოლეკულური დიაგოსტიკა წარმოადგენს. ამისათვის სხვადასხვა პჯრ და სექვენირების მეთოდები გამოიყენება. PAH გენის კვლევა ხდება, როგორც წერტილოვანი მუტაციების დეტექციით, ასევე მთლიანი გენის, მათ შორის, ყველა მაკოდირებელი ეგზონის სექვენირებით. ასევე აღნიშნული გენის დელეციების და დუბლიკაციების დეტექციით [46], [160], [161], [162].

6.3.4 ფორმები და კლასიფიკაცია

ფენილკეტონურია დაყოფილია ჰიპერფენილალანინემიის სიმწვავის და ფენილალანინ ჰიდროქსილაზის ფერმენტის აქტივობის მიხედვით. მოლეკულური დიაგნოსტიკის მეთოდების ფართოდ გამოყენებამდე დაავადების კლასიფიკაცია არანამკურნალები პაციენტის სისხლში ფენილალანინის რაოდენობის განსაზღვრით და მიღებული მაჩვენებლის გათვალისწინებით ხდებოდა. ფენილალანინის კლასიკური ფორმის დროს Phe შემცველობა სისხლში >1200მკმოლ/ლ-ს შეადგენს. საშუალო სიმძიმის ფენილკეტონურიის დროს Phe რაოდენობა სისხლში 600-1200მკმოლ/ლ-ია. PKU მსუბუქი ფორმის, კეთილთვისებიანი ჰიპერფენილალანინემიის და ზოგჯერ, დაავადების მტარებლობის შემთხვევაში, Phe რაოდენობა სისხლში <600მკმოლ/ლ-ია. აღნიშნული კლასიფიკაცია ყოველთვის არ არის ზუსტი, რადგან ფენილალანინის განსაზღვრისთვის სისხლის აღების დრო სამშობიარო სახლში მერყეობს 24-დან 72 საათამდე და Phe კონცენტრაციამ ამ დროის განმავლობაში შეიძლება რადიკალურად მოიმატოს [47].

კლასიფიკაცია ასევე შესაძლებელია ფენილალანინის მიმართ ტოლერანტობის განსაზღვრის საფუძველზე. ტოლერანტობის განსაზღვრა ხდება საკვებ რაციონში ფენილალანინის მცირე დოზებით მატებით. ტოლერანტობა ფენილალანინის მიმართ კლასიკური ფენილკეტონურიის შემთხვევაში არ აღემატება 250მგ/დღ-ს, თუმცა საშუალო და მსუბუქი ფორმების დროს ტოლერანტობა შეიძლება იყოს 250-400მგ/დღ-მდე მომატებული [48].

ამჟამად ყველაზე გამოყენებადი მეთოდი ფენილკეტონურიის ფორმის დასადგენად არის PAH გენის მუტაციის დეტექცია. სხვადასხვა მუტაცია მიკუთვნებულია ფენილკეტონურიის კლასიკურ, საშულაო სიმძიმის თუ დაავადების მსუბუქ ფორმასთან. მონაცემთა ბაზებში აღწერილია კლასიკური, საშუალო და მსუბუქი ფორმის მუტაციები, რომელიც შეესაბამება დაავადების კლინიკურ სურათს. თუ პაციენტს ორივე ალელზე აღენიშნება კლასიკური მუტაცია, მაშინ დაავადება ფენილკეტონურიის კლასიკურ ფორმას მიეკუთვნება. თუ პაციენტს ერთ ალელზე აღენიშნება კლასიკური მუტაცია, ხოლო მეორე ალელზე – მსუბუქი მუტაცია, მაშინ ის საშუალო სიმძიმის ფორმად განიხილება. თუ პაციენტს ორივე ალელზე აღენიშნება მსუბუქი ფორმის მუტაცია, მაშინ დაავადება ფენილკეტონურიის მსუბუქ ფორმას მიეკუთვნება და ფენილალანინის მიმართ ტოლერანტობაც არის შესაბამისად უფრო მაღალი, ვიდრე დაავადების კლასიკური შემთხვევების დროს [49], [163], [164].

6.3.5 კეთილთვისებიანი ჰიპერფენილალანინემია (HPA)

კეთილთვისებიანი ჰიპერფენილალანინემია განიხილება როგორც ჯანმრთელობის მდგომარეობა, რომლის დროსაც სისხლში აღინიშნება მომატებული ფენილალანინის რაოდენობა, თუმცა აღნიშნული მოვლენა არ არის დაკავშირებული გენურ მუტაციასთან. ზოგიერთ შემთხვევაში, სისხლში ფენილალანინის მატების ეტიოლოგია არ არის ცნობილი. კეთილთვისებიანი ჰიპერფენილალანინემიის დროს ფენილალანინის რაოდენობა

მერყეობს 120-360მკმოლ/ლ-მდე და, ძირითად შემთხვევებში, მკურნალობას არ საჭიროებს. ზოგჯერ ფენილალანინის კორექცია შესაძლებელია მხოლოდ დიეტოთერაპიით და ამინომჟავური დანამატის გამოყენება ასეთ პაციენტებში საჭირო არ ხდება [50].

6.3.6 მკურნალობის მეთოდები

ფენილკეტონურიის ადრეული დიაგნოსტიკა საშუალებას გვაძლევს, თავიდან ავირიდოთ დაავადების ნებისმიერი სიმპტომატიკის გამოვლინება. დაავადების მართვის ძირითად ბერკეტს პაციენტის სისხლში ფენილალანინის რაოდენობის ნორმალური მაჩვენებლის შენარჩუნება (20-120მკმოლ/ლ) წარმოადგენს. ამის მიღწევა შესაძლებელია ფენილალანინის შემზღუდველი დიეტოთერაპიით, რომელიც პაციენტს ენიშნება მთელი ცხოვრების განმავლობაში, მაგრამ განსაკუთრებული სიმკაცრით მისი დაცვა მოზარდობის პერიოდში არის აუცილებელი [51].

ცილების შემზღუდველ დიეტოთერაპიასთან ერთად, ძირითად შემთხვევებში, აუცილებელია სპეციალიზებული საკვები დანამატის მიღება. აღნიშნული სპეციალიზებული საკვები დანამატი ამინომჟავურ ფორმულას (AAF) წარმოადგენს, რომელიც, ასაკობრივი ნორმის მიხედვით, სხვადასხვა ტიპის მინერალებითა და ვიტამინებით არის გაჯერებული. დიეტოთერაპია პაციენთან იწყება დაავადების დიაგნოსტიკისთანავე, ეროვნული საყოველთაო სკრინინგის დროს, რადგან შემთხვევების ძირითადი ნაწილი სწორედ რომ სკრინიგის ჩატარებისას არის გამოვლენილი. დიეტის დაწყება ხდება ნეონატალურ პერიოდში. პაციენტის მშობლებთან ხდება დიეტის განხილვა და აუცილებელია მათ მიერ დიეტის შესრულების პირობისთვის გამოთქმული იყოს მზადყოფნა. ასევე მნიშვნელოვანია პაციენტის მშობლისთვის AAF მოხმარების წესის ახსნა. პაციენტებმა თავი უნდა შეიკავონ ცილის მაღალი შემცველობის მქონე ისეთი პროდუქტების მიღებისგან, როგორებიცაა ხორცი, კვერცხი, რძის პროდუქტი, პური, მარცვლოვანი პროდუქტები და თხილი. ასევე მნიშვნელოვანია,

საკვები რაციონიდან ამოღებული იყოს ისეთი სასმელი პროდუქტები, რომელიც შეიცავს დიდი რაოდენობით ცილას ან ფენილალანინს [52], [53].

პაციენტისთვის დასაშვებია ისეთი პროდუქტების მიღება, რომელშიც ბუნებრივად დაბალია ცილის შემცველობა. ასეთ პროდუქტს წარმოადგენს ბოსტნეული, რომელიც ფართოდ მოიხმარება ფენილკეტონურიით დაავადებულ პაციენტთა კვებით რაციონში. გარდა ბუნებრივი პროდუქტებისა, რომლებიც შეიცავს მცირე რაოდენობით ცილას. არსებობს სპეციალიზებული საკვები პროდუქტები, რომელსაც ხელოვნური დამუშავების შედეგად აქვთ ფენილალანინის და ცილის მცირე შემცველობა. ასეთი პროდუქტები დამზადებულია სპეციალურად ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტებისათვის და ბაზარზე სხვადასხვა კომერციული დასახელებით არის გავრცელებული [54].

ახალშობილობის პერიოდში დიეტოთერაპია უფრო მარტივია, რადგან დიეტის კონტროლი ხდება პაციენტის მეურვის მიერ. პაციენტის ზრდასთან ერთად, დიეთოთერაპიის განხორციელება უფრო ძნელი ხდება, როგორც პაციენტის მშობლისთვის, ასავე თვითონ პაციენტისთვის. მნიშვნელოვანია პაციენტისთვის პორციების წინასწარ განსაზღვრა და ბუნებრივი პროდუქტიდან მიღებული ცილის მუდმივი კონტროლი მისი რაოდენობის დათვლის გზით. როდესაც პაციენტები აღწევენ ზრდასრულობას, ფენილალანინის რაოდენობის ნორმალურ ფარგლებში შენარჩუნება ხდება უფრო და უფრო ძნელი და ხშირად დიეტოთერაპიის სიმკაცრე იკლებს. პაციენტების დიდი ნაწილი დიეტის დარღვევის შემდეგ ვერ უბრუნდება ცილების კონტროლს და ამის გამო ექმნება ჯანმრთელობის სხვადასხვა პრობლემა და უვლინდება დაავადებისათვის დამახასიათებელი სხვადასხვა სიმპტომი. დიეტოთერაპიის შენარჩუნებაზე უარყოფითად მოქმედებს ფსიქოსოციალური ასპექტები [55], [56].

პაციენტები, რომელთაც უტარდებათ დიეტოთერაპია, თავს ფიზიკურად და მენტალურად ჯანმრთელად გრძნობენ. თუმცა, დიეტის დარღვევის პირობებში, პაციენტებს ხშირად

უვითარდებათ სოციალური და ემოციური პრობლემები, მათ შორის, აზროვნების შენელება, რაც შეიძლება პირველ ეტაპზე შეუმჩნეველი იყოს, მაგრამ, პერმანენტული დარღვევის პირობებში, ეს სიმპტომები ქრონიკულ ხასიათს იღებს. ამის გამო პაციენტებს ეძლევათ რეკომენდაცია, შეინარჩუნონ დიეტა მთელი ცხოვრების განმავლობაში, რათა არ მოხდეს მათი მოტორული და ფსიქიკური შესაძლებლობების შეფერხება სისხლში მაღალი ფენილალანინის შემცველობის გამო [57], [58], [59].

გამოყენებულ თერაპიებს შორის ასევე მნიშვნელოვანია ტეტრაჰიდრობიოპტერინით მკურნალობა. არსებობენ ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტები, რომლებიც დადებითად რეაგირებენ აღნიშნულ პრეპარატზე. ამ პრეპარატის მიღება იწვევს სისხლში ფენილალანინის დონის 30%-ით ან მეტით შემცირებას, რაც დაავადებული პაცენტებისთვის საგრძნობლად აფართოვებს კვებით რაციონს. ფენილკეტონურიით დაავადებულ პაციენტთა დაახლოებით 1/3 დადებითად რეაგირებს ტეტრაჰიდრობიოპტერინით მკურნალობაზე. ზოგიერთი მუტაციები ასოცირებულია BH4-ის მიმართ სენსიტიურობასთან. მიუხედავად იმისა, რომ ასეთი ტიპის მკურნალობა მნიშვნელოვნად ამცირებს ფენილალანინის რაოდენობას სისხლში, ხშირ შემთხევაში, პაციენტები ასევე ცილების შემზღუდველ დიეტოთერაპიაზე იმყოფებიან [60], [165], [166].

2018 წლის მაისიდან ფენილკეტონურიის მკურნალობაში ასევე გამოიყენება პრეპარატი პეგვალიაზა, რომელიც ნებადართულია აშშ-ს საკვებისა და წამლის ადმინისტრირების ფედერალური სააგენტოს (FDA) მიერ. ეს არის პირველი პრეპარატი, რომელიც ფერმენტით ჩანაცვლების თერაპიაზეა დაფუძნებული. პრეპარატის შეყვანა ორგანიზმში ხდება ინიექციის გზით. აღნიშნული პრეპარატი გამოიყენება პაციენტებში, რომელთაც დაავადების კლასიკური ფორმა ახასიათებთ და არანამკურნალებ შემთხვევაში სისხლში ფენილალანინის დონე >600მკმოლ/ლ-ზე აქვთ. პაციენტი ინიექციას იკეთებს მკურნალი ექიმის მეთვალყურეობით, რადგან პრეპარატის მიღებამ შეიძლება

ალერგიული რეაქციები, მათ შორის, ანაფილაქსიური შოკი, გამოიწვიოს. პაციენტი დოზის მიღებიდან 1 საათის განმავლობაში უნდა იმყოფებოდეს დაკვირვების ქვეშ შემდეგ სიმპტომებზე: გულისრევა, პირღებინება, თაბრუსხვევა, არითმია, შეშუპება, უნებლიე შარდვა და დეფეკაცია. აღნიშნული პრეპარატის დოზირების გადაწყვეტილება მიიღება ინდივიდუალურად, პაციენტის დიეტის და სისხლში ფენილალანინის რაოდენობაზე დაკვირვების შედეგად [61], [62], [167].

სხვადასხვა ქვეყანაში მინიმალური ზედამხედველობის სტანდარტი ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტებისთვის სხვადასხვაა. სავალდებულო და უფასო მომსახურებათა ნუსხა, როგორც დაბალცილიანი საკვების აუცილებელი ნუსხა, ქვეყნების მიხედვით განსხვავებულია [63]. საქართველოში ფენილკეტონურიით დაავადებულ პაციენტთა მკურნალობა ხდება დიეტოთერაპიით და ამინომჟავური ფორმულის გამოყენებით, რადგან დანარჩენი 2 პრეპარატი ქვეყანაში რეგისტრირებული არ არის. დიეტოთერაპიასთან ერთად ფენილკეტონურიით დაავადებულ პაციენტებს უტარდებათ სხვადასხვა ტიპის კონსულტაციები და ლაბორატორიულ-ინსტრუმენტული გამოკვლევები. ამ კონსულტაციების და გამოკვლევების სიხშირე, ასევე მათი ხასიათი დამოკიდებულია პაციენტის ასაკზე. სავალდებულო გამოკვლევებში, რომელსაც სახელმწიფო უფასოდ უზრუნველყოფს ასეთი პაციენტებისთვის, შედის: ფელინგის ტესტი, ფენილალანინის განსაზღვრა სისხლში, გენეტიკოსის კონსულტაცია, ფსიქოლოგის კონსულტაცია, სისხლის საერთო ანალიზი, შარდის საერთო ანალიზი, ცილის და მისი ფრაქციების განსაზღვრა სისხლში, ნეიროსონოსკოპია, ელექტროენცეფალოგრაფია. (იხ ცხრილი 1, 2, 3, 4).

6.3.7 კლინიკური კვლევის ფაზაში არსებული მკურნალობის და ფენილალანინის მონიტორინგის სტრატეგიები

BMN 307 გენური თერაპია წარმოადგენს მკურნალობის სტრატეგიას, რომელიც კლინიკური კვლევის მეორე ფაზაშია. იგი

წარმოადგენს AAV5-ფენილალანინ ჰიდროქსილაზის გენურ თერაპიას, რომლის მიზანია, ფენილკეტონურიით დაავადებულ პაციენტებში შეამციროს ფენილალანინის შემცველობა სისხლში. მწარმოებელ კომპანიას მიაჩნია, რომ 1 დოზის ინიექციის შედეგად შესაძლებელი იქნება ფენილალანინის ნორმალური მეტაბოლიზმის აღდგენა, რაც შესაძლებელს გახდის, პაციენტებს მოეხსნათ დაბალცილიანი დიეტოთერაპია. გენური თერაპია არის მკურნალობის ფორმა, რომელიც წარმოადგენს გენეტიკური პრობლემის გამოსწორებას გენურ დონეზე. ამის მიღწევა ხდება დეფექტურ გენში ნორმალური დნმ-ის ასლის დამატებით. ფუნქციური გენი შეყვანილი იქნება სპეციალურ ვექტორში (ვირუსი), რომელიც წარმოადგენს დნმ-ის მოკლე თანმიმდევრობას. ის მოქმედებს როგორც მიმტანი მექანიზმი, რომელიც საშულებას იძლევა, პაციენტის დეფექტური გენი ჩასწორდეს ნორმალური გენით. ეს პროცესი ხორციელდება მიზანმიმართულად, კონკრეტულ უჯრედებში. უჯრედებს შეუძლიათ, გამოიყენონ ნორმალური გენის მიერ კოდირებული ინფორმაცია, რომ ორგანიზმმა შეძლოს ფუნქციური ცილების შენება, რომელიც სჭირდება ორგანიზმს, რაც თავისთავად გამოიწვევს პრობლემის და, შესაბამისად, დაავადების ელიმინაციას [64].

CDX-6114 წარმოადგენს პრობიოტიკის ბაზაზე დამზადებულ პრეპარატს. პრობიოტიკები გამოიყენება ცილის შემზღუდველი დიეტოთერაპიის ნაცვლად. ამ ეტაპზე აღნიშნული პრეპარატი კლინიკური კვლევის 1ბ ფაზაშია. ფარმაკომპანიამ მოახდინა E.coli-ს ხელოვნურად მოდიფიკაცია, რამაც შესაძლო გახადა ბაქტერიის იმ გენების ჭარბი ექსპრესია, რომელიც პასუხისმგებელია ფენილალანინის მეტაბოლიზმზე. პრეპარატი ხელმისაწვდომია ორალური სუსპენზიის სახით. ის სტაბილურია გასტროინტესტინალურ ტრაქტში, რის გამოც განიხილება როგორც დაავადების მართვის ერთ-ერთი მეთოდი [65].

RTX-134 წარმოადგენს თერაპიულ პროდუქტს, რომელიც კლინიკური კვლევის 1ბ ფაზაშია. მის საბაზისო კომპონენტს წარმოადგენს სისხლის წითელი უჯრედები, რომელიც

გენეტიკურად მოდიფიცირებულია. არსებული სისხლის წითელი უჯრედები ჭარბად აექსპრესირებენ გენს, რომელიც პასუხისმგებელია ფერმენტ ფენილალანინამონიალიაზის პროდუქციაზე. აღნიშნული პრეპარატის გადასხმა ხდება ინტრავენურად. ასეთი ერითროციტების ცირკულაცია სისხლის მიმოქცევის სისტემაში იწვევს ფენილალანინის რაოდენობის მკვეთრ შემცირებას. გენმოდიფიცირებული ერითროციტები პაციენტის სისხლში ცირკულირებენ 120 დღის განმავლობაში და შემდეგ აუცილებელი ხდება დოზის გამეორება. აღნიშნულ თერაპიას ნაკლებად ახლავს რისკი, გამოიწვიოს იმუნური სისტემის პასუხით გამოწვეული ჯანმრთელობის მდგომარეობის გართულება, რის გამოც ჯანმრთელობისთვის საფრთხეს არ წარმოადგენს [66].

CNSA001 წარმოადგენს ხელოვნურად სინთეზირებულ სეპიაპტერინ რედუქტაზას, რომელიც წარმოადგენს უჯრედშიდა ტეტრაჰიდრობიოპტერინის წინამორბედს. ის მეტაბოლური პროცესის განსახორციელებლად აუცილებელი, მნიშვნელოვანი ფერმენტის კოფაქტორს წარმოადგენს. აღნიშნულმა პრეპარატმა წარმატებით გაიარა კლინიკური კვლევის მეორე ფაზა, რომელმაც აჩვენა, რომ პრეპარატი 30%-ით ამცირებს ფენილალანინის დონეს სისხლში და სამომავლოდ დიეტოთერაპიასთან კომბინაციაში დამატებით სამკურნალო საშუალებად განიხილება. პრეპარატის გამოყენება დაავადების მსუბუქი ფორმების დროს არის რეკომენდებული [67].

Aptatek-ის პორტატული ფენილკეტონურიის ლაბორატორია. აღნიშნულ აპარატს გააჩნია ერთჯერადი კარტრიჯი და მუშაობს ბატარეის ენერგიის წყაროზე. აპარატი დაკავშირებულია მობილურ აპლიკაციასთან, მისი დიაზაინი საშუალებას იძლევა, ფენილალანინის დონის დეტექცია მოხდეს 5მკლ კაპილარულ სისხლში. აპარატის ერთჯერადი კარტრიჯის თავზე მოთავსებულია საჩხვლეტი, რომელიც განაპირობებს სისხლის რეაგენტთან ავტომატურ შერევას. კარტრიჯი მოთავსდება სპეციალური, წინასწარ დაკალიბრებული წამკითხველის მქონე

აპარატში. ტელეფონის აპლიკაცია პაციენტს ამცნობს ტესტის დასრულებას და ეკრანზე გამოისახება პასუხი. ეს უკანასკნელი შესაძლებელია, ავტომატური რეჟიმით გაიგზავნოს მკურნალ ექიმთან. სახლის პირობებში პაციენტის მიერ უსაფრთხოდ გამოყენების შესწავლის მიზნით, აპარატი აშშ-ს საკვების და წამლის ადმინისტრირების ფედერალური სააგენტოს მონიტორინგის ქვეშ იმყოფება [68].

6.3.8 ეპიდემიოლოგია

ფენილკეტონურიის სიხშირე სხვადასხვა ქვეყანაში განსხვავებულია. ევროპაში დაავადების სიხშირე საშუალოდ არის 1:10000 ცოცხალ ახალშობილზე, თუმცა ევროპის ზოგიერთ ქვეყანაში ციფრები შედარებით მაღალია. თურქეთში ეს ციფრები აღწევს 1:6500 ცოცხალ ახალშობილზე. მსგავსი ციფრები აღწერილია ირლანდიაშიც. ევროპაში ყველაზე ნაკლები შემთხვევა გვხვდება ფინეთში – 1:100000-ზე. ჩრდილოეთ ამერიკაში აღწერილია დაავადების სიხშირე 1:15000, სამხრეთ ამერიკაში – 1:25000-50000-ზე. ჩინეთში სიხშირე არის 1:15000-100500-ზე, რეგიონის მიხედვით. ტაილანდში – 1:200000, იაპონიაში – 1:70000. აფრიკის კონტინენტზე შემთხვევათა ყველაზე მცირე რაოდენობა აღინიშნება [69], [70], [141], [148], [150]. (იხ. გამოსახულება 5).

საქართველოში დაავადების ეპიდემიოლოგია არის 1:6060 ცოცხალ ახალშობილზე. აღნიშნული სტატისტიკური ანალიზი ჩატარებულია 2004 წლიდან 2019 წლის ჩათვლით, რადგან საქართველოში ახალშობილთა მასობრივი სკრინინგი ამ დაავადებაზე სრული დატვირთვით დაიწყო სწორედ 2004 წლიდან. ამ წლების განმავლობაში მოხდა 836 252 პაციენტის ტესტირება ახალშობილთა სკრინინგის ფარგლებში და გამოვლინდა 138 ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტი [4]. (იხ. ცხრილი 5).

6.4 ფენილალანინ ჰიდროქსილაზის (PAH) გენი

6.4.1 PAH გენის ლოკაცია და სტრუქტურა

ჰიპერფენილალანინემიასთან დაკავშირებული მუტაციების 98 % PAH ლოკუსზე მდებარეობს, დანარჩენი მუტაციები გვხვდება ტეტრაჰიდრობიოფტერინის სინთეზისა და რეგენერაციასთან დაკავშირებულ ლოკუსებზე. PAH გენის სტრუქტურა და რეგულატორული ელემენტები ბევრი ტიპური გენის მსგავსია. ლოკუსზე რამდენიმე ასეული ცნობილი ალელია, რომელთაგანაც ზოგი პოლიმორფული და ნეიტრალურია PAH ფერმენტის აქტივობის კუთხით; უმეტესობა კი ჰიპერფენილალანინემიის გამომწვევია [71].

ადამიანის PAH გენი მე-12 ქრომოსომაზე მდებარეობს. იგი, 79,277 წყვილი ფუძისგან შედგება. მისი ციტოგენური ლოკაციაა 12q22-q24.2, ქრომოსომის გრძელ მხარზე [72]. (იხ. გამოსახულება 6). სხვა ორგანიზმებში PAH გენის მრავალი ორთოლოგი არსებობს, მათ შორის, თაგვებში. თაგვი მნიშვნელოვანი მოდელია ორგანიზმში PAH გენის შესწავლასა და მეტაბოლიზმში მისი როლის დადგენის კუთხით, რადგანაც ადამიანის PAH გენის თანმიმდევრობა საკმაოდ ახლოა თაგვის PAH გენთან [73].

PAH გენი აკოდირებს ფენილალანინის ჰიდროქსილაზის ფერმენტს. ეს ცილა 452 ამინომჟავასგან შედგება (2.4-კბ cDNA კლონი). მისი ფარდობითი მოლეკულური მასა არის 51,862. ფენილალანინის ჰიდროქსილაზის ძირითადი ექსპრესია ღვიძლში გვხვდება, მაგრამ ასევე აღინიშნება თირკმელსა და ელენთაში. ეს ფერმენტი რამდენიმე იზოფერმენტად გვხვდება, რომლებიც არის დიმერული, ტერტრამერული ან უფრო გრძელი, პოლიმერული ფორმის, სადაც იგივე სუბერთეული რამდენიმეჯერ მეორდება. თოთოეული ჯაჭვი იკეცება სამ დომენად: N-ტერმინალის რეგულატორული დომენი, კატალიზური დომენი და C-ტერმინალის ოლიგომერიზაციის დომენი [74].

cDNA თანმიმდევრობა შეიცავს 13 ეგზონს, რაც გენომური PAH თანმიმდევრობის 2.9%-ია. ინტრონის სპლაისინგის საიტის ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობა სრულად კონვენციურია.

ეგზონის საზღვრების ტიპები შესაძლოა ვარირებდეს, ძირითადად კი, მესამე ტიპისაა (კოდონის მესამე ნუკლეოტიდის შემდეგ იწყება), 118-ე და 236-ე კოდონები პირველი ტიპის საზღვრებს წარმოადგენენ და მოიცავენ მე-3 და მე-6 ინტრონს. კოდონები 170, 281 და 400 მეორე ტიპის საზღვრებს განაპირობებენ და მოიცავენ ინტრონებს 5, 7 და 11 [71].

PAH გენის გენომური სექვენსი და მისი მოსაზღვრე რეგიონები 171,266 ნუკლეოტიდური წყვილისგან შედგება. მასში შედის ~27 kbp 5' არატრანსლირებული რეგიონი (5'UTR) ტრანსლაციის საიტის ზემო მიმართულებით და დაახლოებით 64.5 kbp 3' სექვენსი, რომელიც მდებარეობს ბოლო ეგზონის (ეგზონი 13) პოლიადენინის საიტის ქვემო მიმართულებით [71], [72].

ადამიანის PAH გენის ეგზონის სექვენსი გენომური სექვენსის 3 პროცენტზე ნაკლებია. ყველაზე მოკლე ეგზონი (ეგზონი 9) 57 ფუძეთა წყვილისგან, ხოლო ყველაზე გრძელი (ეგზონი 13) – 892 ფუძეთა წყვილისგან შედგება. საშუალო ეგზონის ზომა 170 ფუძეთა წყვილის ტოლია. სამი პოლიადენილაციის სიგნალი [AATAAA] დატანილია gDNA სექვენსზე. ყველაზე მოკლე ინტრონი (ინტრონი 10) 556 ფუძეთა წყვილის სიგრძისაა, ხოლო ყველაზე გრძელი (ინტრონი 2) – 17,187 ფუძეთა წყვილის სიგრძის. ინტრონი 3-ს სიგრძე 17,187 ფუძეთა წყვილია. საშუალო ინტრონის ზომაა 6,390 ნუკლეოტიდი. ეს ზომები დამახასიათებელია ძუძუმწოვართა გენებისთვის [73].

PAH გენის გენომური სექვენსი შეიცავს 40.7% GC-ს, რაც საშუალო ადამიანის გენების GC შემცველობაზე (37-38%) ოდნავ მაღალია. მიმობნეული განმეორებების სიმჭიდროვე 42.2 %-ს წარმოადგენს. განმეორებადი დნმ ხშირად დიდი გენომური დელეციების და დუპლიკაციის გამომწვევია. ინტრონ 2-ის ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობა 99 %-ით იდენტურია Alu განმეორებადი ელემენტის 17,273 და 17,546 ფუძეთა შორის, რაც შესაძლოა 5' დელეციის გამომწვევი ფაქტორი იყოს, რომელიც დაავადება ფენილკეტონურიას იწვევს. ნავარაუდევი Alu

განმეორებები PAH სექვენსში და CpG დინულკეოტიდები (n51198) PAH გენის განმეორებითი მუტაციების პოტენციური საიტებია [75]. გენის 5' არატრანსლირებული მონაკვეთი მოიცავს ხუთ პოტენციურ კეპის საიტს, მეთიონინის ტრანსლაციის ინიციაციის კოდონის (ეგზონი 1) ზემო მიმართულებით. 0.5 kb ზემოთ მდებარე რამდენიმე კეპის საიტი მსგავსი გენების მახასიათებელი თვისებაა. PAH გენს აკლია პროქსიმალური TATA-ბოქსი [76].

6.4.2 PAH გენის აღწერილი მუტაციები

ამ დროისთვის 1184 პათოგენური *PAH* ალელი არის წარმოდგენილი მონაცემთა ბაზაში (http://www.biopku.org/home/home.asp). ამ ალელების უმრავლესობა იწვევს ჰიპერფენილალანინემიას ფენილკეტონურიის ფენოტიპით ან დაავადება ფენილკეტონურიას [77].

დაავადების გამომწვევი მუტაციები ხუთ კლასად იყოფა: მისენს მუტაციები – 63%, მცირე ზომის დელეციები – 13%, სპლაის მუტაციები – 13%, ნავარაუდევი უსიმპტომო (putative silent) – 7%, სტოპ ანუ ნონსენს მუტაციები – 5%, მცირე ზომის ინსერციები – 1%. დიდი ზომის დელეციები, რომლებიც ადრე იშვიათ მოვლენად მიიჩნეოდა, თუმცა, სავარაუდოდ, PKU-გამომწვევი მუტაციების 3%-ს შეადგენს. მისენს მუტაციების უმრავლესობა ეგზონ 5-სა (148-ე PAH ნუკლეოტიდი) და ეგზონ 12-ზე (438-ე PAH ნუკლეოტიდი) გვხვდება. მისენს მუტაციებიდან 57 რეგულატორული დომენის სექვენსზე მდებარეობს (1-142-ე ნუკლეოტიდები); 231 მუტაცია მდებარეობს კატალიზურ დომენზე (143-410-ე ნუკლეოტიდები); დანარჩენი 14 მუტაცია ტეტრამერიზაციის დომენის სექვენსზე მდებარეობს (ნუკლეოტიდები 411-452). მცირე ზომის დელეციები და ინსერციები ასევე ხშირად აღინიშნება PAH გენზე. დიდი ზომის დელეციები კოდურ რეგიონში საკმაოდ იშვიათია. ზოგიერთი დელეცია მხოლოდ ერთ ეგზონს მოიცავს. უმეტეს შემთხვევაში, დელეციები რამდენიმე ეგზონზე მოქმედებს. PAH გენზე არსებული დიდი ზომის დელეციების შედარებითი სიხშირე, ერთი შეხედვით, დაბალია (<1%), თუმცა მათი რეალური რაოდენობა დადგენილი არ

არის. არსებობს ვარაუდი, რომ დიდი ზომის დელეციები სინამდვილეში უფრო მაღალი სიხშირით არიან წარმოდგენილნი, ვიდრე ისინი აღწერილია ბაზებში. დოკუმენტირებული დიდი დელეციების უმრავლესობის დეტექცია მხოლოდ მას შემდეგ მოხდა, რაც დაავადების გამომწვევი წერტილოვანი მუტაციის სტანდარტული ანალიზის მეთოდებით მუტაციები ვერ იქნა ნაპოვნი, ან როდესაც ჰაპლოტიპის კონფიგურაციას ერთი ან მეტი შესაბამისი პოლიმორფული ალელი აკლდა [78].

ფენილკეტონურიისა და მასთან დაკავშირებული ფენოტიპების შემთხვევაში, *de novo* ალელები იშვიათად გვხვდება. ცალკეული მუტაციები de novo ალელებად არიან დაფიქსირებულნი ნორვეგიაში, E76G დაფიქსირებულია ერთჯერადად ტაივანში. ერთი შემთხვევა ასევე დაფიქსირებულია სამხრეთ გერმანიაში. De novo ალელების გამოვლენა ვერ მოხდება მშობლების ალელების შესწავლის გარეშე, ეს პრაქტიკა არარეგულარულად გამოიყენება, რაც აფერხებს ამ კუთხით რეალური სურათის გამოვლენას [79]. (იხ. გამოსახულება 7).

6.4.3 მუტაციის მოქმედება ფერმენტის სინთეზზე

ფერმენტის დონეზე არსებობს „ნულ“ მუტაციები (სპლაისინგი, ტერმინაცია, ფრეიმშიფტი და ბევრი მისენის მუტაცია), რომლებიც სერიოზულ სტრუქტურულ ცვლილებებს იწვევს ან ანადგურებს კატალიზურ დომენს. მსგავსი მუტაციები იწვევს ფუნქციური PAH ცილის არარსებობას. მეორეს მხრივ, სხვა ტიპის მუტაციები (ძირითადად, მისენის) აფერხებს ცილის დაკეცვას, რეგულაციას ან ფერმენტის აქტივობის პარამეტრებს, რაც განაპირობებს თითქმის უფუნქციო PAH ცილას [80].

მუტაციები შესაძლოა დაჯგუფდეს ხუთ სტრუქტურულ კატეგორიად, მოსალოდნელი სტრუქტურული და ფუნქციური ეფექტების გათვალისწინებით. მისენის მუტაციები და პატარა ამინომჟავების დელეციები სამ კატეგორიაში გვხვდება: 1) აქტიური საიტის მუტაციები; 2) დაიმერის ინტერფეისის მუტაციები; 3) დომეინის სტრუქტურული მუტაციები. მეოთხე კატეგორიას

შეადგენს ცილები შემოკლებებით ან დიდი ზომის დელეციებით, სადაც PAH გენის ნონსენსმუტაციები და სპლაის მუტაციები გვხვდება. ბოლო, მეხუთე, კატეგორიაში გვხვდება შერწყმული ცილები, რასაც ფრეიმშიფტმუტაციები იწვევს [81].

აქტიური საიტის მუტაციებში იგულისხმება ნებისმიერი მუტაცია, რომელიც იწვევს აქტიურ საიტში ამინომჟავას ცვლილებას. ამ ამინომჟავების უმეტესობა მკაცრად კონსერვატიულია PAH სექვენსებში. რკინის ატომი ფერმენტს ებმება H285, H290 და E330 ფუნქციური ჯგუფების მეშვეობით. აღნიშნული რკინა ფერმენტის აქტივობის არსებითი ნაწილია. ზოგი ამინომჟავა ტეტრაჰიდრობიოპტერინთან ბმის ჩამოყალიბებაში იღებს მონაწილეობას. ამ ამინომჟავების მუტაციები PAH ფერმენტის ფტერინთან ბმას არღვევს (მაგალითად, L239F, L239H, L225V და L255S) [82].

სხვა აქტიურ საიტში წარმოქმნილი მუტაციები მოქმედებს ფერმენტის სუბსტრატთან ბმაზე, აქტიური საიტის სტრუქტურაზე ან უფრო ირიბ ეფექტებს იწვევს ცილის დაკეცვასა და სტაბილურობაზე. დომენის სტრუქტურულ მუტაციებს ძირითადად წარმოადგენენ ჰიდროფობული ბირთვის შემქმნელი ამინომჟავები ან ისეთი ამინომჟავები, რომლებიც, სხვა მხრივ, მნიშვნელოვანი არიან ინდივიდუალური დომენების სტრუქტურული მთლიანობის თვალსაზრისით. ცილის ზედაპირზე გვხვდება მცირე რაოდენობის სტრუქტურული მუტაციებიც. ეს მუტაციები იწვევს არა მხოლოდ ცილის თერმოდინამიკური სტაბილურობის დარღვევას, არამედ ასევე აფერხებს ცილის დასაკეცად მნიშვნელოვან პროცესებს. ამ პროცესებში შედის დაკეცვის დროს მომხდარი შესაძლო არასპეციფიკური ასოციაციები და, შესაბამისად, უჯრედულ ფაქტორებთან არსებული ასოციაციებიც, როგორებიცაა ქაპერონები და პროტეაზები.

არსებობს ასევე PAH ცილის დიმერის ინტერფეისის ამინომჟავების მუტაციები. ეს სტრუქტურა მონაწილეობს კონფორმაციულ ცვლილებებში, რომელიც ფენილალანინის მიერ ფერმენტის გააქტიურებას მოჰყვება. შესაბამისად, ეს მუტაციები აქტივაციის

პროცესს აფერხებს. დიმერის ინტერფეისის უმეტესი ამინომჟავა მკაცრად კონსერვირებულია PAH სექვენსებში [80].

ცილების დელეციები და შემოკლებები შესაძლოა ნონსენს და სპლაის მუტაციების მიერ იყოს გამოწვეული. ნონსენსმუტაციები C-ტერმინალზე ცილის შემოკლებას იწვევს, ხოლო სპლაისინგმა ტერმინალის შემოკლების გარდა შიდა დელეციებიც შეიძლება გამოიწვიოს. აღნიშნულის მიზეზი შეიძლება გახდეს ეგზონის გამოტოვება. ინსერციები ან დელეციები, რომლებიც ფრეიმშიფტს იწვევენ, წარმოქმნიან მუტირებულ ცილას, რომლის დროსაც შეკვეცილი PAH სექვენსი შერწყმულია სხვა, დაუკავშირებელ C-ტერმინალის სექვენსთან. მსგავს ცილებს შერწყმული ცილები ეწოდება. N-ტერმინალიდან Q383 ამინომჟავამდე არსებული ფრეიმშიფტმუტაციები წარმოქმნიან არააქტიურ ცილას. ამ ტიპის მუტაციები კლასიკურ PKU-სთან არიან დაკავშირებული. C-ტერმინალიდან Q383 ამინომჟავამდე არსებული მუტაციები იწვევენ არაპირდაპირ ეფექტს აქტიურ საიტზე, აფერხებენ დაკეცვას, იწვევენ აგრეგაციას ან წარმოქმნიან არასტაბილურ ცილას [81].

6.5 გენოტიპისა და ფენოტიპის კორელაცია ფენილკეტონურიის დროს

ფენილალანინ ჰიდროქსილაზის გენში განვითარებული მუტაცია არის ძირითადი მეტაბოლური ფენოტიპის გამსაზღვრელი მაჩვენებელი ფენილკეტონურიით დაავადებულ პაციენტებში. მეტაბოლური ფენოტიპი ცვალებადია, რადგან ფენილალანინ ჰიდროქსილაზის ფერმენტის დეფიციტი პირდაპირ კავშირშია აღნიშნული დაავადების გენოტიპთან. არსებობს მუტაციები, რომელიც იწვევს ფენილალანინ ჰიდროქსილაზის ფუნქციის სრულ შეჩერებას, ხოლო ზოგიერთი მუტაცია ასოცირებულია მხოლოდ რეზიდუალურ in vitro აქტივობასთან. აღნიშნული ტიპის აქტივობა შესაძლოა, მერყეობდეს 2-70 %-მდე. მუტაციაზე დამოკიდებული ფენმენტის აქტივობა და სხვადასხვა მუტაციის კომბინაცია (იგივე გენოტიპი) ხსნის ინდივიდუალურ ჰეტეროგენურობას, რომელიც მეტაბოლურ ფენოტიპებშია აღწერილი [83].

ევროპის რამდენიმე ქვეყნის კოლაბორაციით ჩატარებულ კვლევაში გაანალიზდა 105 პაციენტის შედეგი. PAH გენის მუტაციების 4-დან ერთ-ერთი ფენოტიპური კატეგორიისთვის მიკუთვნება მოხდა გულდბერგის მიერ. კვლევა 1998 წ ჩატარდა. ფენოტიპურად დაავადების კლასიფიკაციის დროს გამოიყო კლასიკური ფორმის, საშუალო სიმძიმის, მსუბუქი ფენილკეტონურია და კეთილთვისებიანი ჰიპერფენილალანინემია [84].

ფენილალანინ ჰიდროქსილაზის დეფიციტს გააჩნია ზემოქმედება ფენოტიპ-გენოტიპის კორელაციაზე. კვლევით დადგინდა, რომ სხვადასხვა ალელზე 2 განსხვავებული მუტაციის პირობებში, ფენოტიპურად გამოვლინდება დაავადების ის ფორმა, რომელიც უფრო მსუბუქია. მაგალითად, თუ ერთ ქრომოსომაზე არის კლასიკური, ხოლო მეორეზე მსუბუქი მუტაცია, ფენოტიპურად გამოვლინდება დაავადების მსუბუქი ფორმა. გულდბერგმა 1998 წელს შეიმუშავა ფორმულა, რომლის მიხედვითაც ყველა მუტაციას მიენიჭა პირობითი სიდიდე (AV). კლასიკური მუტაციისთვის AV=1, საშუალო სიმძიმის მუტაციისთვის AV=2, მსუბუქი მუტაციისთვის AV=4, ხოლო კეთილთვისებიანი ჰიპერფენილალანინემიებისთვის AV=8. ამ კლასიფიკაციის მიხედვით, ფენოტიპი განპირობებულია 2 მუტაციის კომბინაციით, რომელიც მოთავსებულია სხვადასხვა ალელზე. ფენოტიპის ექსპრესია შესაძლებელია, გამოისახოს რაოდენობრივად, 2 მუტაციის AV შეჯამებით [84]. (იხ. ცხრილი 10).

6.5.1 ტეტრაჰიდრობიოპტერინით მკურნალობაზე დადებითი პასუხის მქონე მუტაციები

ტეტრაჰიდრობიოპტერინით (BH4) მკურნალობაზე დადებითი რეაქციის მქონე მუტაციები ჰიპერფენილალანინემიების ცალკე ქვეჯგუფშია გაერთიანებული. ამის მიზეზს ფენილალანინ ჰიდროქსილაზის გენში განვითარებული კონკრეტული ტიპის ცვლილებები წარმოადგენს. (იხ ცხრილი 11).

პაციენტები, რომელთაც აქვთ დადებითი პასუხი ტეტრაჰიდრობიოპტერინით მკურნალობაზე, კლინიკურად დაავადების მსუბუქ ფორმას ან კეთილთვისებიან ჰიპერფენილალანინემიას მიეკუთვნებიან. რეაქციის მოდელირებისთვის ეუკარიოტული უჯრედების სისტემებში მოახდინეს მუტაციების ექსპრესია (იმ კონკრეტული მუტაციებისა, რომელიც პოტენციურად მიიჩნევა ტეტრაჰიდრობიოპტერინზე დადებითი რეაქციის განმაპირობებლად). ამ ექსპერიმენტით დადგინდა ტეტრაჰიდრობიოპტერინით მკურნალობაზე დადებითი პასუხის მქონე მუტაციების რეზიდუალური აქტივობა. მუტაციების ძირითადი ნაწილი, რომელიც 64 %-ს შეადგენს, PAH გენის კატალიზურ დომენზეა მოთავსებული, 14 % – რეგულატორულ დომეზე, 10 % – ტეტრამერიზაციულ დომენზე, ხოლო 12 % – ინტრონულ დომენს წარმოადგენს [85], [86].

აღწერილი მუტაციებიდან მხოლოდ რამდენიმეა განთავსებული ორი კოფაქტორის შემაერთებელ რეგიონებზე. მათ შორის არის V245A, R252W, R261X, R261Q, P281A, P281S, P281L. მიუხედავად ამისა, ჩამონათვალიდან მხოლოდ 2 მუტაცია, V245A და R261Q, ტეტრაჰიდრობიოპტერინით მკურნალობაზე დადებითი რეაქციის მქონე მუტაციასთან არის ასოცირებული. ალელური ფენილალანინ ჰიდროქსილაზის მუტაციების კომბინაცია ტეტრაჰიდრობიოპტერინით მკურნალობაზე რეაქციის მქონე შემთხვევების გამოსავლენად ყველაზე მნიშველოვანი ინდიკატორია. სხვადასხვა პოპულაციაში მოცემულ მკურნალობაზე დადებითი პასუხის მქონე პაციენტების რაოდენობა 20-75 %-მდე მერყეობს [87].

6.6 PAH გენის მუტაციის სიხშირე სხვადასხვა პოპულაციაში

დაავადება ფენილკეტონურია მიეკუთვნება ჰეტეროგენული დაავადებების ტიპს. ფენილალანინ ჰიდროქსილაზის გენში აღწერილია BioPKU მონაცემთა ბაზაში აღრიცხული >900 სხვადასხვა ტიპის მუტაცია. (იხ. ცხრილი 14). არსებული მუტაციებიდან დაახლოებით 30 ყველაზე ხშირად გვხვდება

სხვადასხვა პოპულაციაში. მუტაციების სპექტრის მრავალფეროვნება შესაძლებელია, ახსნილი იქნეს დაავადების დამემკვიდრების ტიპით, მიგრაციით და de novo მუტაციებით. მუტაციების მრავალფეროვნება, თავისთავად, ფენოტიპურ მრავალფეროვნებას იწვევს. ფენოტიპურად დაავადება შეიძლება იყოს საკმაოდ მძიმე და რთული სამართავი და ასევე შეიძლება იყოს მსუბუქი ფორმის, რომელიც არ საჭიროებს მკურნალობას. ევროპული ქვეყნების უმეტესობაში დაავადება ფენილკეტონურიაზე სკრინინგი 70-იან წლებში დაიწყო, შესაბამისად, მუტაციების სპექტრი მეტნაკლებად ყველა პოპულაციისთვის არის შესწავლილი. წლების განმავლობაში PAH გენის პოპულაციური თავისებურებების გამოსავლენად სხვადასხვა პოპულაციური კვლევა ტარდებოდა [98], [145].

დასავლეთი ევროპა

გერმანია: გერმანიის მასშტაბით ჩატარდა 4 კვლევა, რომლის მიზანს გერმანული პოპულაციისთვის PAH გენის მუტაციების სპექტრის დადგენა წარმოადგენდა. კვლევები 1999-დან 2003 წლამდე პერიოდში ჩატარდა. ოთხი კვლევის მონაცემების თანახმად, გერმანულ პოპულაციაში გამოვლინდა PAH გენის 91 სხვადასხვა ტიპის მუტაცია. ყველაზე ხშირი მუტაცია გერმანული პოპულაციისთვის აღმოჩნდა R408W, რომლის სიხშირეა 22%, ამის შემდეგ IVS12+1G>A – 12%, Y414C – 8%, IVS10-11G>A – 10%. ბოლო მუტაცია უფრო ხშირია გერმანიაში მცხოვრებ თურქულ პოპულაციაში. კვლევის ავტორის ვარაუდით, IVS10-11G>A მაღალი სიხშირე თურქების გერმანიაში მიგრაციით არის გამოწვეული [99] [100].

ნიდერლანდები და ბელგია: პოპულაციური კვლევით ნიდერლანდებსა და ბელგიაში აღმოჩენილია PAH გენის 21 სხვადასხვა ტიპის მუტაცია. აღნიშნული პოპულაციისთვის ყველაზე დამახასიათებელი მუტაციებია IVS12+1G>A – 24%, R261Q – 18%, R158Q – 13%. ბელგიის მონაცემებით, ყველაზე ხშირ მუტაციას წარმოადგენს IVS12+1G>A, R261Q, P281L, თუმცა R408W,

რომელიც ხშირია ევროპულ პოპულაციაში, ბელგიაში მხოლოდ შემთხვევათა 5%-შია გავრცელებული [99], [101].

შვეიცარია, საფრანგეთი და ავსტრია: შვეიცარიელი მეცნიერების პუბლიკაციები ცხადყოფს, რომ ყველაზე ხშირ მუტაციას აღნიშნული პოპულაციისთვის წარმოადგეს R261Q, მისი გავრცელების სიხშირეა 32%. საფრანგეთში ჩატარებულ კვლევაში სკრინიგი მხოლოდ 15 ყველაზე ხშირ მუტაციას მოიცავდა. ჩრდილოეთ საფრანგეთში მიღებული შედეგები ბელგიაში მიღებული შედეგების მსგავსია. მუტაციების სპექტრი გავრცელების სიხშირით ძალიან ჰგავს ერთმანეთს. ავსტრიის პოპულაციაში კვლევა ჩატარდა 2012 წ. PAH გენის მუტაციების სპექტრის განსაზღვრაზე ფოკუსირებული კვლევა 147 პაციენტს მოიცავდა. დეტექციის სიხშრე არის 98.6%. მთლიანობაში გამოვლინდა 62 სხვადასხვა დაავადების გამომწვევი მუტაცია. მათ შორის, 5 ახალი მუტაცია, როგორიცაა IVS4+6T>A, p.H290Y, IVS8-2A>G, p.A322V და p.I421S. 5 ყველაზე ხშირი მუტაცია ავსტრიის პოპულაციისთვის არის R408W, IVS12+1G>A, R261Q, R158Q და IVS2+5G>C [99], [102], [103].

აღმოსავლეთი ევროპა

პოლონეთი: ყველაზე ხშირი PAH მუტაციები არის R408W და გვხვდება 55-68 % სიხშირით. სხვადასხვა წყაროს მიხედვით, შემდეგ ყველაზე ხშირ მუტაციას მიეკუთვნება IVS10-11G>A და გვხვდება შემთხვევათა 5-10%, IVS12+1G>A კი შემთხვევათა 5.2-ში [104], [105].

ესტონეთი: ესტონელი PKU პაციენტების მოლეკულურმა დიაგნოსტიკამ გამოავლინა გენოტიპური ჰომოგენურობა. მუტანტური ალელის 84% შეადგენს R408W. მცირე სიხშირით გამოვლინდა შემდეგი 5 მუტაცია: IVS12+1G>A, R261Q, R252W, R158Q, S349P [106].

ლიეტუვა: გამოვლინდა 21 სხვადასხვა ტიპის მუტაცია. 3 ყველაზე ხშირად გავრცელებული მუტაცია PAH გენში არის R408W 73.4%, R178Q 7.1%, A403V 2% [107], [108].

ჩეხეთი: ჩეხეთში PAH გენის კვლევისას გამოვლინდა 30 სხვადასხვა ტიპის მუტაცია. აქაც, როგორც ლიეტუვასა და პოლონეტში, ყველაზე ხშირ მუტაციას წარმოადგენს R408W და გვხვდება შემთხვევათა 54.9%-ში. დანარჩენი 29 მუტაცია გადანაწილებულია თითქმის თანაბრად და არც ერთის სიხშირე არ აღემატება 5%-ს [109], [110].

სლოვაკეთი: ყველაზე ხშირ მუტაციას აქაც მიეკუთვნება R408W და გვხვდება სიხშირით 45.9%, შემდეგ მოდის IVS12+1G>A – 10.2% სიხშირით, R158Q – 7.1% სიხშირით, R261Q – 7.1% სიხშირით და ბოლოს R252W – 2% სიხშირით. სლოვაკეთში ჩატარებულ კვლევაში პაციენტების გატესტვა მოხდა მხოლოდ 7 ძირითად მუტაციაზე [111], [112], [113].

რუსეთი: რუსეთში ჩატარებულ კვლევაში გაანალიზდა 31 პაციენტი, რომლებიც ერთმანეთთან ნათესაურ კავშირში არ იმყოფებიან. სიხშირის მიხედვით, PAH გენში არსებული მუტაციები გადანაწილდა შემდეგნაირად: კოდონ 408-ში მუტაციის განვითარების სიხშირეა 56.4%, კოდონ 15-ში მუტაციის განვითარების სიხშირეა 8.1%, კოდონ 261-ში მუტაციის განვითარების სიხშირე წარმოადგენს 3.2%-ს, ხოლო IVS12-ში მუტაციის განვითარების სიხშირეა 16%. 11 სხვადასხვა PAH გენის მუტაციის დეტექცია მოხდა ასევე პეტერბურგში. კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ მუტაცია R408W გვხვდება შემთხევათა 70.7%-ში, დანარჩენი მუტაციების (R261Q – 4.3%, P281Q – 4.3%, R252W – 2.9%, IVS12+1G>A – 2.1%, R158Q – 1.4%, R261X – 0.7%, R243Q – 0.7%, E280K – 0.7%, IVS10-11G>A – 0.7%) სიხშირე ნაკლებია 5%-ზე. რუსეთის ფედერაციის აღმოსავლეთ ნაწილში გამოვლენილი მუტაციებიდან აღსანიშნავია R408W, რომელიც გვხვდება შემთხვევათა 63%-ში. აღნიშნული მუტაცია ასევე გამოირჩევა მაღალი ჰომოზიგოტურობით – 43% ამ კონკრეტულ რეგიონში [114], [115].

უკრაინა: უკრაინულ კვლევის შედეგებში აღინიშნება მუტაცია R408W-ის მაღალი სიხშირე, რომელიც შეადგენს შემთხვევათა 57%-ს. PAH გენის დანარჩენი მუტაციების სპექტრი გადანაწილებულია

შემდეგნაირად: R158Q – 3.5%, R252W – 2.9%, P281L – 2.3%, Y414C – 1.5%, ხოლო IVS10-11G>A, IVS12+1G>A, R261Q, G272X, S273F, R413P ერთად შეადგენს დაახლოებით 0.6-1%-ს [116].

ბულგარეთი, რუმინეთი, უნგრეთი: ამ ქვეყნების შედეგები ერთმნიშვნელოვნად ცხადყოფს R408W მუტაციის მაღალ სიხშირეს. უნგრეთში აღნიშნული მუტაციის სიხშირეა 49%, ბულგარეთში 35%, რუმინეთში 48%. შემდეგი ყველაზე ხშირად გამოვლენილი PAH გენის მუტაცია სამივე ქვეყნისთვის არის R158Q – 7%, IVS10-11G>A – 25%, c.1089delG – 14%. [117], [118].

ჩრდილოეთი ევროპა

დანია: დანია მიეკუთვნება იმ ქვეყნების სიას, სადაც პირველად მოხდა პოპულაციური კვლევა PAH გენის დიაგნოსტიკის მიზნით. მუტაციების სპექტრის ანალიზმა გამოავლინა 35 სხვადასხვა ტიპის მუტაცია. ამ მუტაციებიდან 17 პირველად იყო აღწერილი. დანიის შემთხვევაში, მუტაციები R408W, Y414C და IVS12+1G>A წარმოადგენს ყველა მუტაციის 2/3-ს [99], [119].

ფინეთი: ფენილკეტონურიის შემთხვევების რაოდენობა ფინეთში არის ძალიან მცირე და მისი გამოვლინებაა ცოცხალ ახალშობილზე 1:100000. 1995 წელს აღრიცხულ 4 პაციენტს ჩაუტარდა მოლეკულური დიაგნოსტიკა, რომელმაც გამოავლინა IVS7ntl, R261Q და IVS2ntl მუტაციები [120].

შვედეთი: შვედეთში აღმოჩენილია 50-ზე მეტი სხვადასხვა PAH გენის მუტაცია. R408W და IVS12+1G>A ერთად წარმოადგენს შემთხვევათა 56%-ს. მუტაციების 17%-ს წარმოადგენს 10 სხვადასხვა, შედარებით იშვიათი PAH გენის დეფექტი. R408W გვხვდება შემთხვევათა 22%-ში, Y414C – 18%-ში და IVS12+1G>A შემთხვევათა 16%-ში [99], [120].

ნორვეგია: ნორვეგიაში ჩატარებული კვლევის შედეგად გამოვლინდა 33 სხვადასხვა ტიპის PAH გენის მუტაცია. ამ მუტაციებიდან 23 ასევე იდენტიფიცირებულია სხვა ევროპულ ქვეყნებში. 8 ყველაზე ხშირი მუტაცია შეადგენს ფენილკეტონურიის ალელების 83.5%-ს. აღნიშნული 8 მუტაციიდან 4 (R261Q, R408W,

Y414C, IVS12+1G>A) გვხვდება სხვადასხვა ევროპულ ქვეყანაში, ხოლო 4 მუტაცია უფრო მეტად დამახასიათებელია ნორვეგიული პოპულაციისთვის. ესენია: G46S, G272X, F299C, R408Q [99].

ისლანდია: ისლანდიაში ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ PAH გენის მუტაციების 42%-ს შეადგენს Y377>Tfs(c.1129delT). გენეოლოგიურმა კვლევამ დაადასტურა, რომ აღნიშნული მუტაცია მომდინარეობს იზოლაციაში მყოფი ისლანდიის სამხრეთ ნაწილიდან. სხვა ხშირ მუტაციებს ისლანდიური პოპულაციისთვის მიეკუთვნება P281L და F299C, თუმცა ისლანდიაში ფენილკეტონურიით დაავადებულთა შემთხვევები ძალიან მცირეა [99], [121].

დიდი ბრიტანეთი, ჩრდილოეთი ირლანდია: დიდ ბრიტანეთში ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ PAH გენის მუტაციების სიხშირე განსხვავდება რეგიონების მიხედვით. 4 რეგიონში ჩატარებული კვლევების შეჯამებით გამოვლინდა, რომ 2 მუტაცია R408Q და IVS12+1G>A ერთად ყველა მუტაციის 40-50%-ს შეადგენს. 3 მუტაცია, რომლებიცაა F39L, F299C და L348V, შემთხვევათა 11-19%-ს შეადგენს. მუტაცია R408Q ყველაზე მეტად დამახასიათებელია დასავლეთ ირლანდიისთვის, და ის ამ რეგიონში გვხვდება შემთხვევათა 31%-ში. სამხრეთ დასავლეთ ინგლისში ყველაზე ხშირი მუტაცია არის IVS12+1G>A და მისი სიხშირეა 27% [99].

PAH გენის მუტაციების სპექტრის კვლევამ ირლანდიის რესპუბლიკაში 29 სხვადასხვა ტიპის მუტაცია გამოავლინა. 3 ყველაზე ხშირი მუტაციაა R408W – 41%, F39L – 12.2%, I65T – 10.4%. აღნიშნული 3 მუტაცია ყველა გამოვლენილი მუტაციის 63.6%-ს შეადგენს. სპეციფიკური სკანდინავიური PAH გენის მუტაციები Y414C, G46S, F299C, R408Q საერთო რაოდენობის მხოლოდ 6.1%-ს შეადგენს [122], [123].

სამხრეთი ევროპა

ხორვატია: PKU ხორვატიაში შედარებით უფრო ჰომოგენურია მეზობელ ქვეყნებთან შედარებით. აქ ჩატარებული კვლევის

შედეგად გამოვლინდა 21 სხვადასხვა ტიპის დაავადების გამომწვევი მუტაცია. მუტაციები R408W, P281L, R261Q, E390G მთლიანად ყველა მუტაციის 66%-ს შეადგენს, აქედან R408W 37%, P281L 11%, R261Q და E390G ორივე 9%. კვლევის შედეგად ასევე გამოვლინდა 3 მუტაცია, რომელიც პირველად აღწერილი არის ხორვატიის პოპულაციაში: L249P, IVS+2T>C და F402L. ასევე გამოვლინდა 12 პაციენტი, რომელთაც მუტაცია მხოლოდ ერთ ქრომოსომაზე გამოუვლინდათ [124], [125].

სერბეთი: სერბეთის პოპულაციში გამოვლინდა დიდი რაოდენობით სხვადასხვა ტიპის დაავადების გამომწვევი მუტაციები. ყველაზე ხშირი მუტაციების სიას მიეკუთვნება L48S – 21%, R408W – 18%, P281L – 9%, E390G – 7% და R261Q – 6%. ეს 5 მუტაცია ერთად შეადგენს ყველა გამოვლენილი მუტაციის 60%-ს. შედარებით უფრო იშვიათ მუტაციებს მიეკუთვნება R158Q – 4.4%, I306V – 4.4%, IVS12+1G>A – 4.4%, Q20X – 2.9%, V177L – 2.9%, P225T – 2.9%, R261X – 2.9%, p.S16>XfsX1 – 1.5%, S231F – 1.5%, R252Q – 1.5%, R297H – 1.5%, IVS10-11G>A – 1.5% და R413P – 1.5%. ჰომოზიგოტურობა აღინიშნება მხოლოდ 3 PKU პაციენტის შემთხვევაში, რაც მთლიანობაში გვაძლევს ჰომოზიგოტური პაციენტების სიხშირეს 8.8%-ში, რაც საკმაოდ მცირე მაჩვენებელია. კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ სერბეთში დაავადება მნიშვნელოვნად ჰეტეროგენურია [126], [127],

საბერძნეთი: საბერძნეთში ჩატარებული კვლევის ფარგლებში პაციენტები გაიტესტნენ მხოლოდ 9 მუტაციაზე: R158Q, R261Q, Y414C, E280K, R252W, P281L, R408Q, IVS10-11G>A და IVS12+1G>A. შედეგების შეჯამებისას გამოვლინდა, რომ 10%-ზე მეტი სიხშირით გამოირჩევიან შემდეგი მუტაციები: P281L და IVS10-11G>A. გატესტილი პაცინტების 30%-ს გამოუვლინდა ჩამოთვლილი ცხრა მუტაციიდან ერთ-ერთი, რაც ნიშნავს, რომ პოპულაციის 70%-ში დაავადების გამომწვევი მუტაციების სპექტრი ჯერ კიდევ არ არის გამოკვლეული [128], [129],

იტალია: იტალიაში PAH გენის მუტაციების კვლევის ფარგლებში, მონაცემები შეგროვდა 5 რეგიონიდან. აღნიშნული 5

რეგიონის მონაცემებით, ყველაზე ხშირ მუტაციებს წარმოადგენს IVS10-11G>A – 19,4%, R261Q – 13.5%, L48S – 9.7%, R158Q – 4.8%. შემდეგი 9 მუტაცია IVS10-11G>A, R261Q, L48S, R158Q, R252W, R261X, A300S, F55fs, P281L წარმოადგენს მთლიანი PKU პოპულაციის 65%-ს. კვლევამ აჩვენა, რომ იტალიის შედეგებში გამოვლინდა დაავადების ჰეტეროგენურობა და დაავადების გამომწვევი მუტაციების სპექტრი განსხვავდება რეგიონების მიხედვით [130], [131], [132].

ესპანეთი: ესპანეთში გამოკვლეულ PKU ქრომოსომებში გამოვლინდა 67 სხვადასხვა ტიპის მუტაცია. მათ შორის, 17 არის დამახასიათებელი მხოლოდ ესპანური პოპულაციისთვის, 10 მათგანი კი პირველად აღიწერა ამ კონკრეტული კვლევის შედეგად. 4 ყველაზე ხშირ მუტაციას წარმოადგენს: IVS10-11G>A – 10%, A403V – 8%, V388M – 6%, I165T – 7%. აღნიშნული 4 მუტაცია წარმოადგენს ყველა მუტაციის 31%-ს. დარჩენილი მუტაციებიდან 39 მიეკუთვნება იშვიათი მუტაციების ტიპს და მათი ჯამური სიხშირე მერყეობს 0.8-4.5%-მდე. მუტაციები R408* და IVS12+1G>A ესპანურ პოპულაციაში საერთოდ არ გამოვლინდა. არსებული ჰეტეროგენურობის გამო ესპანურ პოპულციაში დაავადების მიმდინარეობები საგრძნობლად განსხვავდება თავისი კლინიკური სურათის მიხედვით. მაღალი სიხშირით ხასიათდება მსუბუქი ფორმის მუტაციები, რაც ხსნის დაავადების მსუბუქ მიმდინარეობას სხვა ევროპულ პოპულაციებთან შედარებით [133], [134].

პორტუგალია: პორტუგალიაში ხშირი მუტაციების ჩამონათვალში ხვდება მუტაციები IVS10-11G>A, R261Q და V388M. პორტუგალიაში მუტაციების პრევალენტობა დაყოფილია სამ ჯგუფად: 9-11% (IVS10-11G>A, R261Q, V388M), 3-6% (I65T, P281L, R251W, R158Q), <2% (L348V, Y414C, L311P, Y198fsdel22, R408W, R270K, R261X) [99], [135].

თურქეთი: 540 PKU პაციენტის კვლევის შედეგად გამოვლინდა 88 სხვადასხვა ტიპის მუტაცია, რომელთაგანაც 20 წარმოადგენს ახალ მუტაციას და გამოვლენილია მხოლოდ თურქულ პოპულაციაში. ამ 20 ახალი მუტაციიდან 11 მისენს

მუტაციაა, 4 სპლაის-საიტ მუტაციაა და 5 მუტაცია განპირობებულია დელეციით და ინსერციით. ყველაზე ხშირი მუტაცია თურქული პოპულაციისთვის არის c.1066-11G>A და გვხვდება შემთხვევათა 24.6%-ში. ყველაზე ხშირ გენოტიპს თურქულ პოპულაციაში წარმოადგენს c1066-11G>A/c.1066-11G>A, დაავადების ასეთი ჰომოზიგოტური გენოტიპები გვხვდება პაციენტთა 15.5%-ში [99].

სომხეთი: სომხეთში ჩატარდა 35 PKU პაციენტის კვლევა. ამ კვლევის თანახმად, ყველაზე ხშირ მუტაციას წარმოადგენს c.1066-11G>A (17/68 ალელი). ამავე კვლევის შედეგად, ასევე გამოვლინდა 3 ახალი მუტაცია c.836C>T, c.1129T>G და C.1244A>T, რომელიც იქამდე არ იყო აღწერილი PAH ლოკუსის მონაცემთა ბაზაში [136].

აზერბაიჯანი: კვლევა აზერბაიჯანის პოპულაციაში არ ჩატარებულა, მაგრამ ჩატარდა ირანის დასავლეთ პროვინციაში, სადაც ცხოვრობს ეთნიკურად აზერბაიჯანული პოპულაცია. კვლევა მოიცავდა 109 PKU პაციენტს. კვლევის შედეგად გამოვლინდა IVS10-11 – 51%, S67P – 31%, R261Q – 27%, R252W – 6%, IVS11nt-1 g>c – 6%, R408Q – 4%, და Q232Q – 2%. სხვა პოპულაციური ჯგუფებისათვის დამახასიათებელი ხშირი მუტაციები, როგორიცაა R243Q, 364delG, L333F, 261X, I65T და R408W, აღნიშნული პაციენტების სინჯების კვლევისას არ გამოვლინდა [137].

ამდენად, აღნიშნული შედეგები ცხადყოფს, რომ ფენილკეტონურიას ევროპაში განსხვავებული წარმოშობა ახასიათებს. ადამიანთა მიგრაციის მიუხედავად, არ არსებობს მუტაცია, რომელიც დამახასიათებელი იქნებოდა ყველა პოპულაციისთვის და რომელიც გამოვლინდა ყველა ევროპულ ქვეყანაში.

ავსტრალია: ავსტრალიის ერთერთ რეგიონში PKU პაციენტების დიდ კოჰორტაში ჩატარდა მუტაციების სკრინინგი. კვლევის შედეგად გამოვლინდა დაავადების გამომწვევი ყველაზე ხშირი 2 მუტაცია p.R408W and IVS12+1G>A, რომელთა ჯამი ყველა მუტაციის 30.7%-ს შეადგენს. ამავე კვლევის შედეგად გამოვლინდა

4 ახალი მუტაცია c.163+1G>T, c.164-2A>G, c.461A>T [p.Y154F], და c.510-1G>A და ახალი პოლიმორფიზმი c.60+62C>T [138].

ჩინეთი: ჩინეთში კვლევა ჩატარდა ერთ-ერთ ცენტრალურ რეგიონში, სადაც გამოიკვლიეს 77 PKU პაციენტი. შედარებით ხშირად გამოვლენილ მუტაციებს მიეკუთვნება 96A>G, p.R241C, p.R243Q, p.V399V და p.R53H. ყველა მათგანის სიხშირე ცალ-ცალკე 5%-ს აჭარბებს. ამ კვლევის შედეგად ასევე გამოვლინდა ერთი ახალი მუტაცია p.D84G [139], [140].

6.6.1 ევროპაში გავრცელებული PAH მუტაციები

ფენილკეტონურიის დიაგნოსტიკაში მნიშვნელოვანი ნაბიჯი იყო PAH გენის აღმოჩენა და მისი სხვადასხვა მუტაციის დეტექცია. კვლევებმა PAH გენის 900-ზე მეტი სხვადასხვა ტიპის მუტაცია გამოავლინა [145]. (იხ. ცხრილი 15).

ფენილკეტონურიის შემთხვევათა სიხშირე ქვეყნების და რეგიონების მიხედვით განსხვავებულია. ევროპაში ფენილკეტონურიის სიხშირე წარმოადგენს დაახლოებით 1:10000 ცოცხალ ახალშობილზე, თუმცა ზოგიერთ ევროპულ ქვეყანაში სიხშირე გაცილებით მაღალია. მაგალითად, თურქეთში, საქართველოს მსგავსად, ფენილკეტონურიის სიხშირე არის 1:6500 ახალშობილზე. ფინეთს აქვს ყველაზე ნაკლები შემთხვევები, 1:100000 ცოცხალ ახალშობილზე [168], [169], [170].

ლიტერატურის მიმოხილვის შედეგად გამოვლინდა ევროპაში გავრცელებული ყველაზე ხშირი PAH გენის მუტაციები. ყველაზე ხშირი ევროპული მუტაციების დადგენა სხვადასხვა პოპულაციური კვლევის წყაროზე დაყრდნობით და შემდეგი ქვეყნების პოპულაციური კვლევების მონაცემების გათვალისწინებით მოხდა: გერმანია – R408W, IVS12+1G>A, Y414C, IVS10-11G>A; ნიდერლანდები და ბელგია – IVS12+1G>A, R261Q, R158Q; შვეიცარია, საფრანგეთი და ავსტრია – R408W, IVS12+1G>A, R261Q, R158Q, IVS2+5G>C; პოლონეთი – R408W, IVS10-11G>A, IVS12+1G>A; ესტონეთი – IVS12+1G>A, R261Q, R252W, R158Q, S349P; ლიეტუვა – R408W, R178Q, A403V; ჩეხეთი

და სლოვაკეთი – R408W, IVS12+1G>A, R158Q, R261Q, R252W; რუსეთი – R408W, R261Q, P281Q, R252W, R158Q, R261X, R243Q, E280K, IVS10-11G>A; უკრაინა – R408W, R158Q, R252W, P281L, Y414C; ბულგარეთი – R408W, R158Q, IVS10-11G>A, 1089delG; დანია – R408W, Y414C, IVS12+1G>A; შვედეთი – R408W, IVS12+1G>A; ნორვეგია – R261Q, R408W, Y414C, IVS12+1G>A; დიდი ბრიტანეთი – R408Q, IVS12+1G>A; ხორვატია – R408W, P281L, R261Q, E390G; სერბეთი – L48S, R408W, P281L, E390G, R261Q; საბერძნეთი – P281L, IVS10-11G>A; იტალია – IVS10-11G>A, R261Q, L48S, R158Q; ესპანეთი – IVS10-11G>A, A403V, V388M, I165T; პორტუგალია – IVS10-11G>A, R261Q, V388M; თურქეთი – 1066-11G>A R261Q, R252W; აზერბაიჯანი – IVS10-11G>A, S67P; R261Q, R252W; სომხეთი – IVS10-11G>A, P281L [171] [172] [173] [174] [175] [176] [177] [178] [179] [180] [181]. (იხ. ცხრილი 16).

7 კვლევის მეთოდები

7.1 დაავადების სკრინინგი საქართველოში

საქართველოში ფენილკეტონურიის დიაგნოსტიკა დაკავშირებულია ახალშობილთა საყოველთაო სახელმწიფო სკრინისგის შემოღებასთან. საქართველოში სავალდებულო სკრინინგის პროცედურა სამშობიარო სახლებში ტარდება 3 მემკვიდულ დაავადებაზე: თანდაყოლილი ჰიპოთირეოზი, ფენილკეტონურია და ცისტური ფიბროზი. თანდაყოლილ ჰიპოთირეოზსა და ფენილკეტონურიაზე საყოველთაო სკრინინგი დაიწყო 2003 წელს, ხოლო ცისტური ფიბროზი ტარდებოდა მხოლოდ თბილისსა და ბათუმში. 2018 წლიდან კი მთელი საქართველოს მასშტაბით. ფენილკეტონურიის შემთხვევათა 99% გამოვლენილია სახელმწიფო სკრინინგის მიერ. 2003 წლამდე გამოვლენილი შემთხვევები წარმოადგენს გვიან დასმულ დიაგნოზს და პაციენტები გენეტიკის დეპარტამენტში სადიაგნოსტიკოდ გამოცხადდენ სხვადასხვა სპეციალისტის მიმართვით ან თვითდინებით.

საყოველთაო სკრინინგი ხორციელდება ეროვნული გაიდლაინის მიხედვით, რომელიც ემყარება საერთო ევროპულ გაიდლაინს, რომლის ბოლო, განახლებული ვერსია გამოქვეყნდა 2017 წელს და მოიცავს როგორც დიაგნოსტიკის, ასეევე მკურნალობის ასპექტებს. როგორც მთელ მსოფლიოში, ასავე საქართველოში, სკრინინგისთვის გამოიყენება მშრალი სისხლის წვეთი, რომელიც უნდა შეგროვდეს პაციენტის ქუსლიდან. მშრალი სისხლის წვეთის აღების დრო განისაზღვრება დაბადებიდან 24-72 საათამდე ინტერვალში, სპეციალურ ფილტრის ქაღალდზე. აღებული ნიმუშები იგზავნება სკრინინგცენტრში, სადაც ხდება ანალიზის ჩატარება სერტიფიცირებულ ლაბორატორიაში, რომელიც გადის შიდა და გარე ხარისხის კონტროლს. აღნიშნულ ცენტრში ტარდება ტესტირება სამ ზემოთ ხსენებულ დაავადებაზე. ხდება სისხლის ნიმუშში TSH, Phe და IRT განსაზღვრა. ანალიზი ტარდება სტანდარტებთან და საკონტროლო ნიმუშებთან ერთად.

პაციენტებს, რომლებსაც გამოუვლინდებათ ფენილალანინის მაღალი მაჩვენებელი >3.2მგ/დლ, გაეგზავნებათ გამოძახების ფურცელი (იხ. გამოსახულება 10), სადაც მითითებულია სკრინინგის ჩატარების თარიღი, პაციენტის პირადი მონაცემები და მიღებული შედეგი. პაციენტის ოჯახთან ასევე განხორციელდება სატელეფონო კავშირი მითითებულ ნომერზე. ფენილკეტონურიის სკრინინგის პასუხი მშობელს მიეწოდება არაუგვიანეს ორი კვირისა. პაციენტების გადამისამართება მოხდება პედიატრიული ქირურგიის ცენტრის კლინიკური გენეტიკის დეპარტამენტში. ფენილალანინის მაღალი მაჩვენებლის მქონე პაციენტი კლინიკაში გამოცხადებისას გაივლის განმეორებითი ტესტირების პროცედურას. გენეტიკის დეპარტამენტში ხდება განმეორებით სისხლის მშრალი წვეთის ნიმუშის აღება და მისი ანალიზი. პაციენტი ასევე გაივლის კონსულტაციას გენეტიკოსთან, სადაც მას მიეწოდება ამომწურავი ინფორმაცია დაავადების შესახებ, ასევე მისი მკურნალობის და მოლეკულური დიაგნოსტიკის შესახებ.

პაციენტის ნიმუშის ტესტირება ტარდება ნიმუშის აღებიდან მეორე დღეს. იმ შემთხვევაში, თუ პაციენტს განმეორებითი

კვლევისას აღენიშნება ფენილალანინის მაღალი მაჩვენებელი >2.0მგ/დლ, ასეთ დროს, პაციენტი, ოჯახის თანხმობის შემთხვევაში, ჩაერთვება ფენილკეტონურიის უფასო სახელმწიფო პროგრამაში და ჩაუტარდება პროგრამით გათვალისწინებული დამატებითი გამოკვლევები. პაციენტი გაფორმდება და აღრიცხვაზე დადგება საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობის და სოციალური დაცვის სამინისტროში და მიიღებს ვაუჩერს კვებითი დანამატის მისაღებად. პაციენტი კვებით დანამატს მიიღებს ყოველთვიურად, სხეულის წონის და ასაკის გათვალისწინებით.

7.2 მასალა, მასალის შეგროვება და ინფორმირებული თანხმობა

ბიოლოგიური მასალის შეგროვება მოხდა 164 პაციენტთან, რომლებიც აღრიცხვაზე არიან და მკურნალობენ სახელმწიფო ფენილკეტონურიის პროგრამაში. 164 პაციენტიდან ყველასთან შეგროვდა როგორც ვენური სისხლი, ასევე სისხლის მშრალი წვეთი. ვენური სისხლი 2 მლ შეგროვდა ანტიკოაგულანტის შემცველ EDTA-იან სინჯარაში, ხოლო მშრალი წვეთი შეგროვდა კაპილარული სისხლიდან, რომლიც აღებული იქნა სპეციალურ ფილტრის ქაღალდზე. მოხდა აღებული ბიოლოგიური მასალის მარკირება და ჟურნალში გაფორმება შესაბამისი საიდენტიფიკაციო ნუმერაციის მინიჭებით. მშრალი წვეთის გაშრობა განხორციელდა ოთახის ტემპერატურაზე, ხოლო ვენური სისხლი გაიყინა -4°C.

პაციენტებმა ან მათმა ლეგალურმა მეურვეებმა ხელი მოაწერეს ბიოლოგიური მასალის გამოყენებასთან დაკავშირებულ ინფორმირებულ თანხმობას, მასალის კვლევისთვის გამოყენების შესახებ. (იხ. გამოსახულება 11).

გარდა ამისა, შეგროვდა ინფორმაცია პაციენტების ეთნიკური კუთვნილების, ერთმანეთთან ნათესაური კავშირის, ინბრიდული ოჯახების, დიეტის სირთულეების, სკრინინგის შემდეგ განმეორებით ჩატარებულ სისხლის ნიმუშში ფენილალანინის შემცველობის და სიცოცხლის განმავლობაში ფენილალანინის ყველაზე მაღალი მაჩვენებლის შესახებ.

აღნიშნული 164 პაციენტიდან გენეოლოგიური კვლევის შედეგად გამოვლინდა რამდენიმე სიბსი, რამაც შეამცირა პაციენტთა რაოდენობა 149 პრობანდამდე. შესაბამისად, შედეგების ანალიზისთვის გამოვიყენეთ 149 პრობანდის მოლეკულური დიაგნოსტიკის პასუხი. მუტაციების სიხშირის კალკულაცია მოხდა ორივე მშობლის ქრომოსომული მონაცემების გათვალისწინებით. შესაბამისად, მიღებული შედეგები შეიცავს 298 ქრომოსომაზე ჩატარებული ტესტირების შედეგების სტატისტიკურ ანალიზს.

7.3 დნმ-ის ექსტრაქცია

1. დნმ-ის ექსტრაქციისთვის გამოვიყენეთ ვენური სისხლი და PureLink Genomic DNA Kit (Thermofisher Scientific K181002).
2. თერმობლოკი გათბეს 55°C-მდე.
3. სტერილურ მიკროსინჯარაში გადავიტანთ 200მკ/ლ სისხლის ნიმუშს.
4. ნიმუშს ვამატებთ 20მკ/ლ Proteinase K.
5. ნიმუშს ვამატებთ 20მკ/ლ Rnase A.
6. ნიმუში დავორტექსდება და ინკუბაცია ოთახის ტემპერატურაზე 2 წთ-ის განმავლობაში.
7. ნიმუშს ვამატებთ 200მკ/ლ Genomic Lysis Binding Buffer. ნიმუში დავორტექსდება.
8. ნიმუშს ვაინკუბირებთ 55°C 10 წთ-ის განმავლობაში.
9. ვამატებთ 200მკ/ლ 96% ეთანოლს და ვავორტექსებთ 5 წმ-ის განმავლობაში.
10. მთლიანი სითხე გადაგვაქვს საკოლექციო სინჯარაში PureLink® Spin Column.
11. საკოლექციო სინჯარას ვაცენტრიფუგებთ 10000 ბრუნზე 1 წთ-ის განმავლობაში.
12. ვამატებთ 500მკ/ლ Wash Buffer 1-ს.
13. სინჯარას ვაცენტრიფუგებთ 10000 ბრუნზე 1 წთ-ის განმავლობაში.
14. ვამატებთ 500მკ/ლ Wash Buffer 2-ს.

15. სინჯარას ვაცენტრიფუგებთ 14000 ბრუნზე 3 წთ-ის განმავლობაში.
16. საკოლექციო სინჯარა გადაგვაქვს სტერილურ მიკროსინჯარაში და ვამატებთ 100მკ/ლ Genomic Elution Buffer.
17. საკოლექციო სინჯარას ვაცენტრიფუგირებთ 14000 ბრუნზე 1 წთ-ის განმავლობაში.
18. მიღებული დნმ-ის რაოდენობის განსაზღვრა ხდება Qubit 4 ფლუორომეტრის გამოყენებით.
19. დნმ-ის კონცენტრაციის განსასაზღვრად საჭიროა სპეციალური 0.5 მლ-იანი მიკროსინჯარა, 2 სტანდარტი და სამუშაო ხსნარი.
20. Qubit სამუშაო ხსნარი მზადდება Qubit HS რეაქტივის და HS ბუფერის განზავებით 1:200-თან.
21. თითოეული სტანდარტისთვის გამოიყენება 190 მკ/ლ Qubit სამუშაო ხსნარი და 10 მკ/ლ სტანდარტი.
22. აპარატში მოვათავსებთ სტანდარტ 1-ის განზავებულ ხსნარს და გავზომავთ.
23. შემდეგ აპარატში მოვათავსებთ სტანდარტ 2-ის განზავებულ ხსნარს და გავზომავთ.
24. თითოეულ ნიმუშს განვაზავებთ Qubit სამუშაო ხსნართან, მოვათავსებთ აპარატში და გავზომავთ.
25. შედეგი გამოისახება აპარატის ეკრანზე ნგ/მკლ ერთეულში.
26. თუ დნმ-ის რაოდენობა ნიმუშში აღემატება ზედა სტანდარტის მაჩვენებელს, მაშინ, საჭიროა ნიმუშის განზავება.
27. დნმ-ის კონცენტრაციას და ნუმერაციას ვაწერთ მიკროსინჯარაზე და ნიმუშის შენახვა ხდება -20°C-ზე შემდგომ გამოყენებამდე.

7.4 PAH გენის მოლეკულური დიაგნოსტიკისთვის გამოყენებული მეთოდების ოპტიმიზაცია

კვლევის ჩასატარებლად მოხდა სხვადასხვა მოლეკულური მეთოდის შერჩევა. კვლევის შედეგების ოპტიმიზაციისათვის შეირჩა 3 მეთოდი: MLPA მრავლობით ლიგირებაზე

დამოკიდებული სინჯის ამპლიფიკაცია, NGS შემდეგი თაობის სექვენირება და სენგერის სექვენირება. პირველ ეტაპზე ჩატარდა 149 სინჯის MLPA მეთოდით კვლევა 25 ყველაზე ხშირ მუტაციაზე. რადგან საქართველოს პოპულაციითვის არსებული ყველაზე ხშირი მუტაციები უცნობია, ამიტომ ტესტისთვის ავიღეთ 25 მუტაცია, რომელიც ყველაზე ხშირია საქართველოს მოსაზღვრე ქვეყნებში. MLPA პანელში შედის შემდეგი მუტაციები: Ser16*, leu48Ser, IVS2+5G>A, IVS2+5G>C, Arg111*, IVS4+5G>T, Ex5del14154ins268, Arg158Gln, Asp222*, Arg243Gln, Arg243*, Arg252Trp, Arg261Gln, Arg261*, Glu280Lys, Pro281Leu, Ala300Ser, Ile306Val, Ser349Pro, IVS10-11G>A, Glu390Gly, Ala403Val, Arg408Trp, Tyr414Cys, IVS12+1G>A. იმ პაციენტებთან, რომელთაც არ გამოუვლინდებათ აღნიშნული 25 მუტაციიდან ერთ-ერთი, შემდგომ გაღრმავდება კვლევა NGS მეთოდით. პაციენტებთან გამოვლენილი მუტაციების და, შესაბამისად, მოლეკულური დიაგნოსტიკის შედეგის კონფირმაცია მოხდება ოქროს სტანდარტით, სენგერის სექვენირების მეთოდით. კვლევის ასეთი თანმიმდევრობა საშულებას მოგვცემს, მოვახდინოთ რეაქტივებისა და სახარჯი მასალების ოპტიმალური გამოყენება.

7.5 MLPA მრავლობით ლიგირებაზე დამოკიდებული სინჯის ამპლიფიკაცია

პირველ ეტაპზე მოხდა სინჯების ტესტირება მრავლობით ლიგირებაზე დამოკიდებული სინჯის ამპლიფიკაციის მეთოდით. ამ მეთოდის გამოყენება მოხდა ყველაზე ხშირი 25 მუტაციაზე პაციენტების ტესტირებისთვის. აღნიშნულ მუტაციებს წარმოადგენს: მუტაციები: Ser16*, leu48Ser, IVS2+5G>A, IVS2+5G>C, Arg111*, IVS4+5G>T, Ex5del14154ins268, Arg158Gln, Asp222*, Arg243Gln, Arg243*, Arg252Trp, Arg261Gln, Arg261*, Glu280Lys, Pro281Leu, Ala300Ser, Ile306Val, Ser349Pro, IVS10-11G>A, Glu390Gly, Ala403Val, Arg408Trp, Tyr414Cys, IVS12+1G>A.

მეთოდი დაფუძნებულია მრავლობით ლიგირებაზე და მისი ჩატარება ხდება სამი ერთმანეთის თანმიმდევრული სხვადასხვა

რეაქციის შედეგად. ჩვენს შემთთხვევაში **დაავადება მეთოდის** გამოყენება მოხდა PAH გენის წერტილოვანი მუტაციების გამოსავლენად. აღნიშნული მეთოდისთვის გამოვიყენეთ პროგრამირებადი თერმოციკლერი (DNA Technology) 2 ეტაპად. პირველ ეტაპზე მოხდა კომპლემენტარული პრაიმერების შეერთება დენატურირებულ დნმ-ის ჯაჭვთან. აღნიშნული პროცედურა ჩატარდა თერმოსტაბილური დნმ ლიგაზის გამოყენებით. პროცესი გაგრძელდა 1 საათის განმავლობაში და რეაქციის მთლიანი მოცულობა შეადგენდა 5მკ/ლ-ს. აღნიშნულ რეაქციაში გენომური დნმ-ის შემცველობა შეადგენს 10-50ნგ-ს, 0.16-10მმოლ/მკლ პაიმერის წყვილს (Eurogene), 0.4 ერთეულ Pfu-დნმ ლიგაზას (Helicon), ლიგაციის ბუფერს (20მმოლ Tria-HCl, pH7.5, 20mmol KCl, 10mmolMgCl2, 0.1% Igepal, 0.01mmol rATP, 1mmol DTT), და 20-30 მკლ ორგანულ ზეთს.

მეორე ეტაპი მოიცავს სტანდარტულ პჯრ-ს, რომელიც ხორციელდება სპეციფიკური პრაიმერების გამოყენებით, რომელიც კომპლემენტარულია სპეციფიკური თანმიმდევრობის პრაიმერების. ნარევი, რომელშიც უკვე განხორციელდა ლიგირების რეაქცია, შეივსო სპეციალური პჯრ ნარევით 15 მკლ-მდე. აღნიშნულ ნარევში მოთავსებულია 0.25 მკმოლ თითოეული წყვილი პრაიმერი (Eurogene), 200 მკმოლ ნუკლეოზიდ ტრიფოსფატი (Helicon), 1.0 ერთეული Biotaq დნმ პოლიმერაზა (Biomaster), პჯრ ბუფერი (67მმოლ Tris-HCl, 16.6 mmol (NH4)2SO4, 0.01% Twin-20 pH8.8).

მესამე ეტაპი მოიცავს მიღებული შედეგების ანალიზს, რაც განხორციელდა ვერტიკალური ელექტროფორეზის გამოყენებით. ელექროფორეზისთვის გამოვიყენეთ 20x20 სმ 9%-იანი პოლიაკრილამიდის გელი, გელის შესაღებ მასალად გამოვიყენეთ ეთიდიუმის ბრომიდი. შედეგების რეგისტრაცია მოხდა სპეციალური სადოკუმენტაციო სისტემის გამოყენებით (Bio-Rad) ულტრაიისფერი ნათებით 312 ნანომეტრზე.

7.6 NGS შემდეგი თაობის სექვენირება

მაღალი წარმადობის სექვეენირებისათვის გამოვიყენეთ PKU AmpliSeq დიაგნოსტიკური პანელი. აღნიშნული პანელი ფარავს მაკოდირებელ ეგზონურ და ინტრონულ თანმიმდევრობას შემდეგ გენებში: PAH, PTS, GCH1, PCBD1, SPR და DNAJC12. აღნიშნული მეთოდისთვის გამოვიყენეთ სპეციალური, მწარმოებლის მიერ რეკომენდებული კომპიუტერული პროგრამა. პანელი მოიცავს 2 აუზს, რომელშიც მოთავსებულია 68 სხვადასხვა პრაიმერი, რომელთა საშულაო სიგრძე წარმოადგენს 158bp. სპეციალური ბიბლიოთეკის შექმნა მოხდა Ion AmliSeq Library Kit 2.0 (Life Technologies) გამოყენებით, მწარმოებლის რეკომენდაციების გათვალისწინებით. სინჯები მონიშნულია სპეციალური უნიკალური შტრიხკოდებით (Ion Epress Barcode Adapters Kit, Life Technologies). ბიბლიოთეკის მომზადება სექვენირებისთვის განხორცილედა ავტომატური რეჟიმით Ion Chef-ის პროგრამის გამოყენებით. მაღალი წარმადობის სექვენირება ჩატარდა Ion S5 გამოყენებით. სექვენირების შედეგების გაანილიზება მოხდა სტანდარტიზებული ავტომატური ალგორითმის გამოყენებით, რომელიც მოწოდებულია Thermo Fisher Scientific (Torent Suite)-ის მიერ და პროგრამული უზრუნველყოფის (GeneTalk software)-ის გამოყენებით. გენების გადაფარვა აღნიშნული მეთოდით მოხდა შემდეგი პროცენტული მაჩვენებელით: PAH 100%, PTS 98%, CGH1 87.2%, PCBD194%, QDPR 100%, SRP 82.3%, DNAJC12 100%. კლინიკური მნიშვნელობის მინიჭება და პათოლოგიური ვარიანტების დადგენა მოხდა მონაცემთა ინტერპრეტაციის საერთაშორისო ბაზების გამოყენებით.

დამატებითი კვლევა დიდი ზომის დელეციებსა და დუპლიკაციებზე PAH გენში ჩატარდა SALSA MLPA P055-050R PAH ნარევის გამოყენებით (MRC-Holland). სადეტექციო რეაქცია ჩატარდა მწარმოებლის მიერ მოწოდებული პროტოკოლის გათვალისწინებით. შედეგების რაოდენობრივი ანალიზი ჩატარდა მონაცემების დამუშავებით Coffalyser V8, რომელიც წარმოადგენს

პროგრამულ უზრუნველყოფას აღნიშნული ანალიზის ჩასატარებლად.

7.7 სენგერის სექვენირება

სენგერის სექვენირება გამოვიყენეთ გამოვლენილი მუტაციების კონფირმაციისათვის. კვლევისთვის გამოვიყენეთ Thermofisher-ის წარმოების პრაიმერების წყვილი, სხვადასხვა ეგზონური და ინტრონული ნაწილის ამპლიფიკაციისთვის. (იხ. ცხრილი 20).

პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციისთვის გამოვიყენეთ: AmpliTaqGold360(12.5მკ/ლ)+GCEnhecer(2მკ/ლ)+PrimerF(2მკ/ლ)+ PrimerR(2მკ/ლ)+DNA(1მკ/ლ)+NFW(5.5მკ/ლ). აპმლიფიცირებული მასალა გაიწმინდა PureLinkPCR Amplification Kit(Thermofisher)

სექვენირების რეაქციისთვის გამოვიყენეთ: BD Terminator3.1(1მკ/ლ)+BDT BufferX5(0.5მკ/ლ) + PrimerF(1მკ/ლ)+ამპლიცირებული მასალა (3მკ/ლ)+NFW(4.5მკ/ლ). სექვენირების რეაქციის შედეგად მიღებული მასალა გაიწმინდა BigDye XTerminator purification Kit (Thermofisher).

მასალა ჩაიტვირთა სენგერის სექვენატორში 3500 Genetic Analyzer (Thermofisher) სადეტექციოდ. შედეგების ანალიზი მოხდა AmpliSeq6 software გამოყენებით.

7.8 სტატისტიკური ანალიზისთვის გამოყენებული მეთოდები

კვლევაში „ჰიპერფენილალანინემიების კვლევა ქართულ პოპულაციაში PAH გენის დიაგნოსტიკის საფუძველზე“, სტატისტიკური ანალიზისთვის გამოყენებულია Microsoft Excel 2013. პროცენტული მაჩვენებლები გამოყვანილია Excel ფორმულების გამოყენებით.

8 შედეგების ანალიზი და რეკომენდაციები

8.1 ქართული პოპულაციისთვის დამახასიათებელი მუტაციები

კვლევაში მონაწილე 149 პაციენტიდან გამოკვლეულ 298 ალელზე გამოვლინდა 293 მუტაცია. 149 პაციენტიდან 4 (2.68%) არის

დაავადება ფენილკეტონურიის მტარებელი, 1 (0.67%) პაციენტს გამოუვლინდა კეთილთვისებიანი ჰიპერფენილალანინემია, რადგან მიუხედავად ფენილალანინის მცირე მატებისა, ფენილალანინ ჰიდროქსილაზის გენის არცერთ ალელზე მუტაცია არ გამოვლინდა, ასევე მუტაცია არ გამოვლინდა ტეტრაჰიდრობიოპტერინის კოფაქტორის გენებზე PTS, GCH1, PCBD1, SPR და DNAJC12. 1 პაციენტს ერთ-ერთ ალელზე გამოუვლინდა ორმაგი მუტაცია S70P/V177M, ხოლო მეორე ალელზე მუტაცია P281L. 144 პაციენტთან კვლევის ფარგლებში მოხდა დაავადების დადასტურება მოლეკულური დიაგნოსტიკის მეთოდით. გამოკვლეულ 298 ალელზე გამოვლენილია 40 სხვადასხვა ტიპის მუტაცია, რომელთა სიხშირე გადანაწილდა შემდეგნაირად: P281L – 33.8%, IVS10-11G>A – 21.5%, R261X – 8.2%, L48S – 4.1%, R261Q – 3.4%, R408W – 2.7%, E390G – 2.7%, R270K – 2.4%, IVS2+5G>C – 2.4%, c.591del22bp – 1.4%, R252W – 1.4%, E280K – 1.4%, R243X – 1.4%, A300S – 1.0%, c.1089delG – 0.7%, V388M – 0.7%, IVS4+5G>T – 0.7%, Y204C – 0.7%, Y417N – 0.7%, EX5del – 0.7%, IVS7-5T>C – 0.7%, E178G – 0.7%, IVS4+1G>A – 0.7%, c.165delT – 0.7%, R111X – 0.3%, Y387H – 0.3%, IVS12+1G>A – 0.3%, R243Q – 0.3%, G171R – 0.3%, S349P – 0.3%, R241H – 0.3%, R158Q – 0.3%, P119S – 0.3%, P211T – 0.3%, IVS9-1G>T – 0.3%, Y343C – 0.3%, F331S – 0.3%, T380M – 0.3%, S70P – 0.3%, V177M – 0.3%.

14 ყველაზე ხშირად გამოვლენილი PAH გენის მუტაციაა P281L, IVS10-11G>A, R261X, L48S, R261Q, R408W, E390G, R270K, IVS2+5G>C, c.591del22bp, R252W, E280K, R243X, A300S. აღნიშნული 14 მუტაცია ერთად შეადგენს შემთხვევათა 87.7%-ს.

აღნიშნული კვლევის შედეგებით დასტურდება, რომ საქართველოს პოპულაციისთვის ყველაზე დამახასიათებელ 3 მუტაციას შეადგენს: P281L – 33.8%, IVS10-11G>A – 21.5%, R261X+R261Q – 11.6%.

ასევე გამოვლინდა ქართულ პოპულაციაში მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის მუტაციები ფენილკეტონურიის მქონე პაციენტებში. ქართულ პოპულაციაში გამოვლენილი საშუალო

სიმძიმის 2 მუტაცია: L48S 4.1% და V388M 0.7%, ხოლო გამოვლენილი მსუბუქი ფორმის 11 მუტაციაა: E178G, G171R, R241H, P119S, P211T, Y343C, F331S, T380M, V177M, E390G, A300S, რომელთა საერთო რაოდენობა შეადგენს შემთხვევათა 7.2%-ს.

კვლევაში ჩართული 149 პაციენტიდან 75.8%-ს გამოუვლინდა კლასიკური ტიპის ფენილკეტონურია, 8.05%-ს გამოუვლინდა საშუალო სიმძიმის ფენილკეტონურია, 12.75%-ს გამოუვლინდა მსუბუქი ფორმის ფენილკეტონურია, 2.68%-ს გამოუვლინდა დაავადების მტარებლობა ხოლო 0.67%-ს გამოუვლინდა კეთილთვისებიანი ჰიპერფენილალანინემია. (იხ. ცხრილი 21).

8.2 ტეტრაჰიდრობიოპტერინით მკურნალობაზე დადებითი პასუხის მქონე მუტაციები და მათი სიხშირე საქართველოში

საქართველოში პრეპარატი ტეტრაჰიდრობიოპტერინი (BH4) რეგისტრირებული არ არის. შესაბამისად, ამ პრეპარატით საქართველოში აღრიცხული ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტების მკურნალობა არ ხდება. მიუხედავად ამისა, საინტერესოა ისეთი პაციენტების გამოვლენა, რომლებიც პოტენციურად დაექვემდებარებიან ტეტრაჰიდრობიოპტერინით მკურნალობას. ლიტერატურაში მოწოდებულია ისეთი პაციენტების ტესტირება BH4-ის 24 საათიანი ტესტით, და შემდეგ მკურნალობა აღიშნული პრეპარატით, რომელთაც, მინიმუმ, ერთ ალელზე აღენიშნებათ PAH გენის მსუბუქი ან საშუალო სიმძიმის მუტაცია. ტეტრაჰიდრობიოპტერინზე პასუხის მქონე მუტაციებად მიჩნეულია საშუალო სიმძიმის და მსუბუქი ფორმის მუტაციები. ქართული პოპულაციის კვლევამ აჩვენა, რომ 149 გამოკვლეული პაციენტიდან 32-ს აღენიშნება მსუბუქი ან საშუალო სიმძიმის მუტაცია, მინიმუმ, 1 ალელზე. აღნიშნული 32 პაციენტიდან 2 პაციენტი არის დაავადება ფენილკეონურიის მტარებელი, შესაბამისად, მკურნალობას არ საჭიროებს. დარჩენილი 30 პაციენტიდან 1 პაციენტს აღენიშნება ერთ ალელზე მსუბუქი, ხოლო მეორე ალელზე საშუალო სიმძიმის მუტაცია, ხოლო 12 პაციენტს ერთ ალელზე აღენიშნება საშუალო სიმძიმის, ხოლო მეორე

ალელზე კლასიკური ფორმის მუტაცია, 17 პაციენტს ერთ ალელზე აღენიშნება მსუბუქი, ხოლო მეორე ალელზე კლასიკური ფორმის მუტაცია. გამოკვლეული 149 პაციენტიდან 30-ის გატესტვა პოტენციურად შესაძლებელია ტეტრაჰიდრობიოპტერინით მკურნალობაზე. მიღებული შედეგებით გამოვლინდა, რომ ქართული, ფენილკეტონურიით დაავადებული, პოპულაციის კვლევაში ჩართული 149 პაციენტიდან 20.1% პოტენციურად დაექვემდებარება ტეტრაჰიდრობიოპტერინით მკურნალობას. (იხ. ცხრილი 23).

8.3 კეთილთვისებიანი ჰიპერფენილალანინიემიები და მტარებლობა

გამოკვლეული 149 პაციენტიდან გამოვლინდა დაავადების მტარებლობის და ასევე კეთილთვისებიანი ჰიპერფენილალანინიემიის შემთხვევები. 149 პაციენტიდან 4 პაციენტს გამოუვლინდა PAH გენის მუტაცია მხოლოდ 1 ალელზე, შესაბაისად, 2.68% პაციენტებში გამოვლინდა დაავადება – ფენილკეტონურიის მტარებლობა. 149 პაციენტიდან 1 პაციენტში (0.67%) PAH გენის მუტაცია არცერთ ალალზე არ გამოვლინდა. ამავე პაციენტთან მუტაცია ასევე არ გამოვლენილა PTS, GCH1, PCBD1, SPR და DNAJC12 გენებში. რადგან, მიუხედავად მუტაციის არარსებობისა, პაციენტს არანამკურნალებ შემთხვევაში აღენიშნება მცირე რაოდენობით ფენილალანინის მატება სისხლში, პაციენტთან დაისვა კეთილთვისებიანი ჰიპერფენილალანინემიის დიაგნოზი. რადგან არანამკურნალებ შემთხვევაში, პაციენტის სისხლში ფ.ა. შემცველობა არ აღემატება 6 მკმოლ/ლ, გაიდლაინის მიხედვით, ის მკურნალობას არ საჭიროებს.

8.4 დაავადების ჰომოზიგოტური შემთხვევები და მათი სიხშირე

საქართველოს პოპულაცია 2020 წლის 1 იანვრის მონაცემებით შეადგენს 3716.9 ათას მოსახლეს. პოპულაციის მცირე რაოდენობის გამო, კვლევის ფარგლებში ნავარაუდევი იყო ჰომოზიგოტური ფორმების დიდი ოდენობით არსებობა ფენილკატონურიით

დაავადებული ქართული პოპულაციისთვის. 149 გამოკვკეული პაციენტიდან დაავადების ჰომოზიგოტური ფორმები გვხვდება 32 პაციენტში, რაც არის საერთო რაოდენობის 22%.

ჰომოზიგოტური ფორმების საერთო რაოდენობიდან გენოტიპი P281L/P281L გვხვდება 17 პციენტში 11.7%, გენოტიპი IVS10-11G>A/IVS10-11G>A გვხვდება 11 პაციენტში 7.6%, გენოტიპი IVS2+5G>C/IVS2+5G>C გვხვდება 1 პაციენტში 0.7%, c.165delT/c.165delT გვხვდება 1 პაციენტში 0.7%, გენოტიპი R261X/R261X გვხვდება 1 პაციენტში 0.7%, გენოტიპი E280K/E280K გვხვდება 1 პაციენტში 0.7%%-ში, ხოლო დაავადების კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტური ფორმები 113 პაციენტში, რაც არის შემთხვევათა 78%. (იხ. ცხრილი 24).

8.5 მუტაციები ფენილალანინის მიმართ ტოლერანტობის მიხედვით

ფენილალანინის მიმართ ტოლერანტობის მიხედვით BioPKU ბაზაში აღწერილია მუტაციები, რომელთა ტოლერანტობის მაჩვენებელი მერყეობს 0-10-მდე. 0 აღნიშნავს ფენილალანინის მიმართ ნულოვან ტოლერანტობას, ხოლო 10 არის მაქსიმალური რიცხვი, რომელიც აღნიშნავს ფენილალანინის მიმართ მაქსიმალურ ტოლერანტობას. ფენილალანინის ტოლერანტობის მიხედვით მუტაციების 4 ქვეჯგუფი ასეა წარმოდგენილი: 0-2 კლასიკური ფენილკეტონურია, 2.1-3.2 საშუალო სიმძიმის ფენილკეტონურია, 3.3-6.2 მსუბუქი ფორმის ფენილკეტონურია, 6.3-7.5 მსუბუქი ფენილკეტონურია/კეთილთვისებიანი ჰიპერფენილალანინემია, 7.6-10 კეთილთვისებიანი ჰიპერფენილალანინემია. BioPKU მუტაციების ბაზის მიხედვით გამოკვლეულ 149 პაციენტში გამოვლენილი მუტაციების გადანაწილება ფენილალანინის მიმართ ტოლერანტობის მიხედვით მოხდა შემდეგნაირად: გამოვლენილი 40 სხვადასხვა მუტაციიდან ფენილალანინის მიმართ ნულოვანი ტოლერანტობით ხასიათდება 29 (72.5%), საშუალო სიმძიმის მუტაციებს მიეკუთვნება 2 მუტაცია (5%), მსუბუქ მუტაციებს

მიეკუთვნება 6 მუტაცია (15%), ჰიპერფენილალანინემიას მიეკუთვნება 4 მუტაცია (10%). (იხ. ცხრილი 25).

8.6 PAH გენის მუტაციების განაწილება გენური ლოკაციის მიხედვით

PAH გენზე გამოვლენილი 40 მუტაციის გადანაწილება ლოკაციის მიხედვით მოხდა შემდეგნარად: ეგზონ 1-ზე, 9-სა და 13-ზე მუტაცია არ გამოვლინდა. ეგზონ 2-ზე გამოვლინდა 2 მუტაცია L48S და c.165delT, ეგზონ 3-ზე გამოვლინდა 2 მუტაცია R111X და S70P, ეგზონ 4-ზე გმოვლინდა 1 მუტაცია P119S, ეგზონ 5-ზე გამოვლინდა 2 მუტაცია EX5del და R158Q, ეგზონ 6-ზე გამოვლინდა 6 მუტაცია c.591del22bp, Y204C, E178G, G171R, P211T, V177M, ეგზონ 7-ზე გამოვლინდა 9 მუტაცია P281L, R261X, R261Q, R270K, R252W, E280K, R243X, R241H, R243Q, ეგზონ 8-ზე გამოვლინდა 1 მუტაცია A300S, ეგზონ 10-ზე გამოვლინდა 3 მუტაცია S349P, Y343C, F331S, ეგზონ 11-ზე გამოვლინდა 5 მუტაცია E390G, Y387H, c.1089delG, V388M, T380M, ეგზონ 12-ზე გამოვლინდა 2 მუტაცია R408W და Y417N. 1, 3, 5, 6, 8 და 11 ინტრონებზე მუტაცია არ გამოვლინდა. ინტრონ 2-ზე გამოვლინდა 1 მუტაცია IVS2+5G>C, ინტრონ 4-ზე გამოვლინდა 2 მუტაცია IVS4+1G>A და IVS4+5G>T, ინტრონ 7-ზე გამოვლინდა 1 მუტაცია IVS7-5T>C, ინტრონ 9-ზე გამოვლინდა 1 მუტაცია IVS9-1G>T, ინტრონ 10-ზე გამოვლინდა 1 მუტაცია IVS10-11G>A, ინტრონ 12-ზე გამოვლინდა 1 მუტაცია IVS12+1G>A. (იხ. ცხრილი 26).

ლოკაციის მიხედვით, მუტაციების სიხშირე გადანაწილდა შემდეგნაირად: ex2 4.78%, ex 3 0.68%, ex 4 0.34%, ex 5 1.02%, ex 6 3.75%, ex7 52.56%, ex8 1.02%, ex10 1.02%, ex11 4.78%, ex12 3.41%, int2 2.39%, int4 1.37%, int7 0.68%, int9 0.34%, int10 21.50%, int12 0.34%.

PAH გენის მუტაციები საქართველოში აღრიცხვაზე მყოფ ფენილკეტონურიით დაავადებულ პაციენტებში ყველაზე ხშირად განთვასებულია ეგზონ 7-ზე და ინტრონ 10-ზე (შემთხვევათა 90.8%). (იხ. ცხრილი 27).

8.7 დაავადების განაწილება რეგიონების მიხედვით

149 პაციენტის შედეგების კვლევისას ასევე გამოვლინდა ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტების განაწილება რეგიონების მიედვით და დაავადების სიხშირე. სამეგრელოში გვხვდება ფენილკეტონურიის შემთხვევათა 6.0%, რაჭა-ლეჩხუმში 1.4%, აჭარაში 3.3%, კახეთში 4.6%, შიდა ქართლში 4.6%, ქვემო ქართლში 6.7%, სამცხე-ჯავახეთში 3.3%, მცხეთა-მთიანეთში 3.3%, იმერეთში 16.5%, გურიაში 3.3%, ცხინვალის რეგიონში 1.4%. დიდ ქალაქებში შემთხვევები შემდეგნაირად გადანაწილდა: თბილისი 31.7%, ქუთაისი 6.0%, ბათუმი 8.0%.

8.8 დაავადების განაწილება ეთნიკური ჯგუფების მიხედვით

საქართველოში რეგისტრირებული ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტების კვლევისას გამოვლინდა პაციენტთა ჯგუფი სხვადასხვა ეთნიკური კუთვნილებით. ასეთი პაციენტია 17, აქედან 5 პაციენტი არის ეთნიკურად აზერბაიჯანელი, 1 ბერძენი, 1 ასირიელი, 2 ოსი, 2 ირანელი და 6 სომეხი. მათი კვლევისას რაიმე მნშვნელოვანი მასალა სტატისტიკური ანალიზისთვის არ გამოვლინდა. (იხ. ცხრილი 29).

8.9 ევროპაში გამოვლენილი ყველაზე ხშირი PAH მუტაციების სიხშირის შეფასება ქართულ PKU პოპულაციაში

ფენილკეტონურიის დიაგნოსტიკაში მნიშვნელოვანი ნაბიჯი იყო PAH გენის აღმოჩენა და მისი სხვადასხვა მუტაციის დეტექცია. კვლევებმა PAH გენის 900-ზე მეტი სხვადასხვა ტიპის მუტაცია გამოავლინა. (იხ. ცხრილი 15). ფენილკეტონურიის შემთხვევათა სიხშირე ქვეყნების და რეგიონების მიხედვით განსხვავებულია. ევროპაში ფენილკეტონურიის სიხშირე წარმოადგენს დაახლოებით 1:10000 ცოცხალ ახალშობილზე, თუმცა ზოგიერთ ევროპულ ქვეყანაში სიხშირე გაცილებით მაღალია. მაგალითად, თურქეთში, საქართველოს მსგავსად, ფენილკეტონურიის სიხშირე არის 1:6500 ახალშობილზე. ფინეთს აქვს ყველაზე ნაკლები შემთხვევა, 1:100000 ცოცხალ ახალშობილზე. ევროპაში გამოვლენილი ყველაზე ხშირი

PAH მუტაციების სიხშირის შეფასების – ქართულ PKU პოპულაციაში – მიზანს ასევე წარმოადგენდა ევროპული მუტაციების სიხშირის დადგენა ქართულ პოპულაციაში. კვლევის შედეგების გამოყენება მნიშვნელოვანია, რათა მომხდარიყო უარყოფა ან დადასტურება ქართული და ევროპული PAH მუტაციების სიხშირის მსგავსებას შორის. ასევე გარკვეულიყო, შესაძლებელია თუ არა ევროპული დიაგნოსტიკური პანელის განოყენება ქართული პოპულაციის გენოტიპირებისათვის.

შედეგების შეჯამების პირველ ეტაპზე მოხდა ყველაზე ხშირი ევროპული მუტაციების დადგენა სხვადასხვა პოპულაციური კვლევის წყაროზე დაყრდნობით. მოხდა შემდეგი ქვეყნების პოპულაციური კვლევების მონაცემების გათვალისწინება: გერმანია, ნიდერლანდები, ბელგია, შვეიცარია, საფრანგეთი, ავსტრია, პოლონეთი, ესტონეთი, ლიეტუვა, ჩეხეთი, სლოვაკეთი, რუსეთი, უკრაინა, ბულგარეთი, დანია, შვედეთი, ნორვეგია, დიდი ბრიტანეთი, ხორვატია, სერბეთი, საბერძნეთი, იტალია, ესპანეთი, პორტუგალია, თურქეთი, სომხეთი, აზერბაიჯანი.

აღნიშნული მონაცემების გამოყენებით მოხდა 20 ყველაზე ხშირი PAH მუტაციის დადგენა. გერმანია R408W, IVS12+1G>A, Y414C, IVS10-11G>A; ნიდერლანდები და ბელგია IVS12+1G>A, R261Q, R158Q; შვეიცარია, საფრანგეთი და ავსტრია R408W, IVS12 + 1G>A, R261Q, R158Q, IVS2 + 5G>C; პოლონეთი R408W, IVS10-11G>A, IVS12+1G>A; ესტონეთი IVS12+1G>A, R261Q, R252W, R158Q, S349P; ლიეტუვა R408W, R178Q, A403V; ჩეხეთი და სლოვაკეთი R408W, IVS12+1G>A, R158Q, R261Q, R252W; რუსეთი R408W, R261Q, P281Q, R252W, R158Q, R261X, R243Q, E280K, IVS10-11G>A; უკრაინა R408W, R158Q, R252W, P281L, Y414C; ბულგარეთი R408W, R158Q, IVS10-11G>A, 1089delG; დანია R408W, Y414C, IVS12+1G>A; შვედეთი R408W, IVS12+1G>A; ნორვეგია R261Q, R408W, Y414C, IVS12+1G>A; დიდი ბრიტანეთი R408Q, IVS12+1G>A; ხორვატია R408W, P281L, R261Q, E390G; სერბეთი L48S, R408W, P281L, E390G, R261Q; საბერძნეთი P281L, IVS10-11G>A; იტალია IVS10-11G>A, R261Q, L48S, R158Q; ესპანეთი IVS10-11G>A, A403V,

V388M, I165T; პორტუგალია IVS10-11G>A, R261Q, V388M; თურქეთი 1066-11G>A R261Q, R252W; აზერბაიჯანი IVS10-11G>A, S67P; R261Q, R252W; სომხეთი IVS10-11G>A, P281L. (იხ. ცხრილი 16).

შედარებისთვის გამოვიყენეთ პირველი 40 ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტის მოლეკულური დიაგნოსტიკის შედეგი, რომელიც რეგისტრირებული არიან და მკურნალობენ სახელმწიფო ფენილკეტონურიის პროგრამაში.
PAH მუტაციების დეტექცია მოხდა 80 ალელზე. ჰომოზიგოტური ფორმა გამოვლინდა 10 პაციენტში, აქედან P281L/P281L გენოტიპი გამოვლიდა 7, ხოლო IVS10-11G>A/IVS10-11G>A გენოტიპი გამოვლინდა 3 პაციენტში.

ევროპული პანელიდან ყველაზე ხშირად გვხვდება P281L (37.5%). ეს მუტაცია პრედომინანატურია ისეთ ქვეყნებში, როგორებიცაა ხორვატია, უკრაინა, სერბეთი, საბერძნეთი, რუსეთი და სომხეთი. სომხურ და ბერძნულ პოპულაციაში ის განიხილება როგორც ყველაზე ხშირი მუტაცია. შემდეგი ყველაზე ხშირად გამოვლენილი მუტაცია არის IVS10-11G>A (17.5%), რომელიც ყველაზე პრედომინანტური მუტაციაა საბერძნეთში, იტალიაში, ესპანეთში, პორტუგალიაში, აზერბაიჯანში, სომხეთსა და თურქეთში. მუტაცია L48S (8.75%) ხშირია სერბეთსა და იტალიაში. E280K (5%) შედარებით პრევალენტურია რუსეთში. E390G (3.75%) მეტად დამახასიათებელია რუსეთის, სერბეთისა და ჩეხეთის პოპულაციისთვის. ევროპული პოპულაციისთვის დამახასიათებელი ყველაზე ხშირი მუტაცია R408W საერთოდ არ არის აღმოჩენილი გამოკვლეული 80 ალელიდან არცერთზე.

ევროპული პოპულაციისთვის დამახასიათებელი 20 ყველაზე ხშირი მუტაციიდან მოხდა მხოლოდ 9 მათგანის იდენტიფიცირება ქართულ პოპულაციაში. (იხ. ცხრილი 16 და 19). გამოკვლეული 80 ალელიდან 11 ყველაზე ხშირი მუტაციის დეტექცია არ მოხდა. **PAH გენის ასევე გამოავლინა** 9 მუტაცია, რომელიც არ შედის ევროპული პანელის 20 ყველაზე ხშირი მუტაციის ჩამონათვალში. (იხ ცხრილი 5).

აღნიშნული შედეგებით ვლინდება, რომ ევროპული პანელის გამოყენება ქართული ფენილკეტონურიით დაავადებული პოპულაციისთვის აზრს მოკლებულია. გამოკვლეული პაცენტების შედეგების მიხედვით გამოვლინდა, რომ პაციენტთა ნახევარზე მეტს არ აღენიშნება არცერთი მუტაცია, რომელიც ხშირია ევროპულ პოპულაციაში. აღნიშნული შედეგები გვაძლევს საფუძველს, რომ განვიხილოთ ქართული პოპულაციისთვის სპეციფიკური ხშირი მუტაცაიების პანელის შემუშავება.

საქართველოს ფენილკეტონურიით დაავადებული პოპულაციის PAH გენის მუტაციების სიხშირე არ ემთხვევა სხვა ევროპული ხშირი მუტაციების ნუსხას. ამის გამო სადიაგნოსტიკოდ ევროპული მუტაციების პანელის გამოყენება აზრს მოკლებულია. ევროპაში არსებული ყველაზე ხშირი 20 მუტაციიდან 11 მათგანი ქართულ პოპულაციაში არ გამოვლინდა. აუცილებელია პოპულაციური კვლევის გაგრძელება, რათა მოხდეს ადგილობრივი პანელის შემუშავება, რაც გააადვილებს და ხარჯთეფექტურს გახდის პაციენტთა დიაგნოსტიკის პროცესს.

8.10 ეფექტური მოლეკულური დიაგნოსტიკის სტრატეგია საქართველოს პოპულაციისთვის

დაავადება ფენილკეტონურიის დიაგნოსტიკის მეთოდები განხილულია წინა თავებში. საქართველოში დაავადების დიაგნოსტიკა ხორციელდება სახელმწიფო სკრინინგის პროგრამის ფარგლებში, რომელიც გამოავლენს შემთხვევათა 99.6%-ს. არის ასევე შემთხვევები, რომელთა გამოვლევა ვერ მოხერხდა სკრინინგის ფარგლებში და აღნიშნული დაგვიანებული შემთხვევები ძირითადად პროგრამაში ხვდება თვითდინებით ან სხვადასხვა სპეციალისტის მომართვის საფუძველზე. საქართველოში დაავადება ფენილკეტონურიის დიაგნოსტიკა ხორციელდება მხოლოდ სისხლში ფენილალანინის განსაზღვრით. ფენილალანინის მომატებული მაჩვენებელი საკმარისია იმისთვის, რომ პაციენტი დარეგისტრირდეს სახელმწიფო უფასო პროგრამაში და მიიღოს შესაბამისი მომსახურება, მიიღოს კვებითი დანამატი და

ჩაიტაროს გამოკვლევები. საქართველოში სახელმწიფოს მხრიდან არ ხდება მოლეკულური დიაგნოსტიკის დაფინანსება. აღნიშნული ხარჯი პაციენტმა უნდა გასწიოს თვითონ ან შესაძლებელია სხვადასხვა სახელმწიფო უწყებიდან თანადაფინანსების მოპოვება. იმ შემთხვევაში, თუ პაციენტს არ აქვს ჩატარებული მოლეკულური დიაგნოსტიკა და დაავადების გენოტიპი უცნობია, პაციენტი მკურნალობს ICD10 კოდის ქვეშ E.70.1 სხვა ჰიპერფენილალანინიემიები. თუ პაციენტს მოლეკულური მეთოდებით დადასტურებული აქვს ფენილკეტონურიის დიაგნოზი, მისი დაავადების კოდი იცვლება E70.0 – კლასიკური ფენილკეტონურია. მიუხედავად იმისა, რომ პაციენტისთვის აუცილებელი არ არის ძვირადღირებული ტესტის ჩატარება იმისთვის, რათა მკურნალობის კურსი ჩაიტაროს, პერსონალიზებული მედიცინის და მიდგომების ერაში აუცილებელი ხდება პაციენტების მოლეკულური დიაგნოსტიკა.

მოლეკულური დიაგნოსტიკა მნიშვნელოვანი ასპექტია დაავადების ინდივიდუალური მეთოდების გამოყენებით მკურნალობის თვალსაზრისით. ვინაიდან მოლეკულური დიაგნოსტიკა შედარებით ძვირადღირებული ტესტია, კვლევის მიზანს ასევე წარმოადგენდა ეფექტური მოლეკულური დიაგნოსტიკის მოდელის შემუშავება პაციენტებისთვის, რათა დაავადების დიაგნოსტიკა მოლეკულური მეთოდებით იყოს ხელმისაწვდომი. პოპულაციური კვლევის ჩატარების შემდეგ გამოიკვეთა ის ძირითადი მუტაციები, რომელიც ახასიათებს ჩვენს პოპულაციას. კვლევის შედეგად მოხდა მიღებული შედეგების სტატისტიკური ანალიზი, რამაც საშუალება მოგვცა, გამოგვევლინა როგორც მუტაციების სიხშირე, ასევე მათი გადანაწილება ფენილალანინ ჰიდროქსილაზის გენზე. ყველაზე ეფექტური PAH გენის კვლევა შეიძლება განვიხილოთ როგორც 2 მიმართულება. პირველ შემთხვევაში, შესაძლებელია, დაინერგოს წერტილოვანი მუტაციების კვლევა RT პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის გამოყენებით. რადგან აღმოჩენილი 40 მუტაციიდან გამოთვლილია მათი სიხშირე საერთო რაოდენობაში: P281L 33.8%, IVS10-11G>A

21.5%, R261X 8.2%, L48S 4.1%, R261Q 3.4%, R408W 2.7%, E390G 2.7%, R270K 2.4%, IVS2+5G>C 2.4%, c.591del22bp 1.4%, R252W 1.4%, E280K 1.4%, R243X 1.4%, A300S 1.0%, c.1089delG 0.7%, V388M 0.7%, IVS4+5G>T 0.7%, Y204C 0.7%, Y417N 0.7%, EX5del 0.7%, IVS7-5T>C 0.7%, E178G 0.7%, IVS4+1G>A 0.7%, c.165delT 0.7%, R111X 0.3%, Y387H 0.3%, IVS12+1G>A 0.3%, R243Q 0.3%, G171R 0.3%, S349P 0.3%, R241H 0.3%, R158Q 0.3%, P119S 0.3%, P211T 0.3%, IVS9-1G>T 0.3%, Y343C 0.3%, F331S 0.3%, T380M 0.3%, S70P 0.3%, V177M 0.3%, ეს საშუალებას გვაძლევს, ამ სიიდან გამოვყოთ მხოლოდ ისეთი მუტაციები, რომელთა სიხშირე აღემატება 1%-ს. საქართველოს პოპულაციის შემთხვევაში, ეს არის შემდეგი 14 სხვადასხვა ტიპის მუტაცია: P281L 33.8%, IVS10-11G>A 21.5%, R261X 8.2%, L48S 4.1%, R261Q 3.4%, R408W 2.7%, E390G 2.7%, R270K 2.4%, IVS2+5G>C 2.4%, c.591del22bp 1.4%, R252W 1.4%, E280K 1.4%, R243X 1.4%. თუ კვლევას დავიწყებთ ამ წერტილოვანი მუტაციების კვლევით, ამით შესაძლებლობა გვეძლევა, მოვიცვათ მუტაციების 86.7%. იმ პაციენტებში, რომლებშიც დიაგნოზის დადასტურება ვერ მოხდება, შემდეგ ეტაპზე აუცილებელი იქნება პროტოკოლის მიხედვით გათვალისწინებული სრული გენის სექვენირების ჩატარება. თუ იქაც მუტაციები ორივე ალელზე ნანახი ვერ იქნა, შემდეგ უკვე მოხდება ფენილალანინ ჰიდროქსილაზის გენის დიდი ზომის დელეციებისა და დუბლიკაციების კვლევა. თუ აქაც შედეგის მიღწევა ვერ მოხერხდა, შემდეგი ეტაპია უკვე ტეტრაჰიდრობიოპტერინის მეტაბოლიზმში მონაწილე 5 გენის კვლევა.

ეფექტური დიაგნოსტიკის შემუშავების მეორე მიმართულება მოიცავს სექვენირების მეთოდს. სენგერის სექვენატორი საშუალებას იძლევა, ერთდროულად მოხდეს მაქსიმუმ 1200bp ნუკლეოტიდის დეტექცია.

PAH გენის მუტაციები საქართველოში აღრიცხვაზე მყოფ ფენილკეტონურიით დაავადებულ პაციენტებში ყველაზე ხშირად განთვასებულია ეგზონ 7-ზე და ინტრონ 10-ზე. აქ გამოვლენილი მუტაციების რაოდენობა შეადგენს საერთო რაოდენობის 90.8%-ს.

რადგან ინტრონი 10 არის ამ გენის ყველაზე მოკლე ინტრონი და შეიცავს მხოლოდ 556 ფუძეთა წყვილს, შესაძლებელია 1 სექვენირების რეაქციით მე-10 ინტრონის და მე-11 ეგზონის სექვენირება ერთდროულად. ამისთვის შესაძლებელია შემდეგი პრაიმერების წყვილის გამოყენება: Hs00126410_CE (Thermofischer Scientific). მე-10 ინტრონსა და მე-11 ეგზონზე განთავსებულია გამოვლენილი 40 მუტაციიდან შემდეგი მუტაციები: მე-11 ეგზონი 4 მუტაცია E390G, c.1089delG, V388M, Y387H, რომელიც არის PAH გენზე განაწილების მიხედვით 4.78% სიხშირის. ინტრონ 10-ზე 1 მუტაცია IVS10-11G>A, რომელიც არის PAH გენზე განაწილების მიხედვით 21.5% სიხშირის.

ეგზონ 7-ის სექვენირება შესაძლებელია პრაიმერების წყვილით Hs00126414_CE (Thermofischer Scientific). აღნიშნულ ეგზონზე განთავსებულია შემდეგი 9 მუტაცია: P281L, R261X, R261Q, R270K, R252W, E280K, R243X, R241H, R243Q, რომელიც არის PAH გენზე განაწილების მიხედვით 52.56% სიხშირის. ამ მონაცემებიდან შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ 2 სექვენირების რეაქციის შედეგად საშუალება გვექნება, დეტექცია გავუკეთოთ მუტაციების საერთო რაოდენობის 78.84%-ს. იმ პაციენტებში, რომლებშიც დიაგნოზის დადასტურება ვერ მოხდება, შემდეგ ეტაპზე აუცილებელი იქნება პროტოკოლის მიხედვით გათვალისწინებული სრული გენის სექვენირების ჩატარება, თუ იქაც მუტაციები ორივე ალალეზე ნანახი ვერ იქნა, შემდეგ უკვე მოხდება ფენილალანინ ჰიდროქსილაზის გენის დიდი ზომის დელეციებისა და დუბლიკაციების კვლევა. თუ აქაც შედეგის მიღწევა ვერ მოხერხდა, შემდეგი ეტაპია უკვე ტეტრაჰიდრობიოპტერინის მეტაბოლიზმში მონაწილე 5 გენის კვლევა.

აღნიშნული დიაგნოსტიკის სტრატეგია მნიშვნელოვნად გააუმჯობესებს დიაგნოსტიკის ხელმისაწვდომობას საქართველოში რეგისტრირებული ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტებისათვის. აღნიშნული ტიპის დიაგნოსტიკის სტრატეგია არსებობს ყველა უკვე გამოკვლეული პოპულაციისთვის.

აღნიშნული სტრატეგია არის ხარჯთეფექტური და მარტივად დასანერგი მოლეკულური დიაგნოსტიკის ლაბორატორიებში.

8.11 პერსონალიზირებული მიდგომების დანერგვა ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტებისთვის

როგორც ბევრჯერ აღვნიშნეთ, აუცილებელია ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტებისათვის მკურნალობის პერსონალიზებული მეთოდების დანერგვა. კვლევის შედეგებმა გამოავლინა სხვადასხვა მუტაცია, რომლებიც ერთმანეთისგან ფენილალანინის მიმართ ტოლერანტობით განსხვავდება. რადგან პაციენტების გენოტიპი ერთმანეთისგან განსხვავდება, აუცილებელია პაციენტის მკურნალობისას დიეტოთერაპიის პროცესში მოხდეს ბუნებრივი ცილების და ფენილალანინის იმ რაოდენობით მიღება, რამდენის ამტანობის შესაძლებლობაც აქვს პაციენტის ორგანიზმს. ამ მეთოდების დანერგვაში მნიშვნელოვანი წვლილი შეიტანა პაციენტების კვლევამ მოლეკულური მეთოდებით. ფენილალანინ ჰიდროქსილაზის გენის მუტაციის ბაზები მნიშვნელოვან როლს ასრულებს პაციენტის გენოტიპზე მორგებული მკურნალობის დანიშვნის თვალსაზრისით. მუტაციების დაყოფა ფენილალანინის ტოლერანტობის მიხედვით და მათი სტატისტიკური ანალიზი და შედეგების აღწერა მოხდა 8.5 ქვეთავში „მუტაციები ფენილალანინის მიმართ ტოლერანტობის მიხედვით“. მუტაციებს მიენიჭა სხვდასხვა ციფრი მათი ტოლერანტობის მიხედვით. მინიმალური ტოლერანტობა = 0-ს, ხოლო მაქსიმალური ტოლერანტობა აღნიშნულია 10-ით. 0-2 კლასიკური ფენილკეტონურია, 2.1-3.2 საშუალო სიმძიმის ფენილკეტონურია, 3.3-6.2 მსუბუქი ფორმის ფენილკეტონურია, 6.3-7.5 მსუბუქი ფენილკეტონურია/კეთილთვისებიანი ჰიპერფენილალანინემია, 7.6-10 კეთილთვისებიანი ჰიპერფენილალანინემია. რადგან 149 პაციენტის გამოვლენილი 40 სხვადასხვა მუტაციიდან ფენილალანინის მიმართ ნულოვანი ტოლერანტობით ხასიათდება 29 მუტაცია (შემთხვევათა 72.5%), ამ პაციენტებთან მკურნალობის კურსი არ შეცვლილა.

ფენილალანინის დღიური დოზა განისაზღვრება ასაკის და სხეულის მასის მიხედვით. (იხ. ცხრილი 28). საშუალო სიმძიმის მუტაციებს მიეკუთვნება 2 მუტაცია (შემთხვევათა 5%), პაციენტებთან, რომელთაც ერთ ალელზე მაინც აღენიშნებათ ხსენებული 2 მუტაციიდან ერთ-ერთი, შეიცვალა მკურნალობის კურსი. ფენილალანინის მომატება მოხდა ეტაპობრივად. ყოველ 2 კვირაში ერთხელ მოხდა ფენილალანინის დღიური ნორმის მომატება 10 მგ-ით, რასაც ასევე თან სდევდა ფენილალანინის კონტროლი სისხლში. აღნიშნულმა საშულება მოგვცა, ასეთი პაციენტებისთვის მიგვეწოდებინა მაქსიმალური რაოდენობა ფენილალანინი, რამდენის ატანაც შეუძლიათ მათ. მსუბუქ მუტაციებს მიეკუთვნება 6 მუტაცია (შემთხვევათა 15%), პაციენტებთან, რომელთაც ერთ ალელზე მაინც აღენიშნებათ ამ 6 მუტაციიდან ერთ-ერთი, შეიცვალა მკურნალობის კურსი. ფენილალანინის მომატება მოხდა ეტაპობრივად. ყოველ 2 კვირაში ერთხელ მოხდა ფენილალანინის დღიური ნორმის მომატება 20 მგ-ით, რასაც ასევე თან სდევდა ფენილალანინის კონტროლი სისხლში. აღნიშნულმა საშულება მოგვცა, ასეთი პაციენტებისთვის მიგვეწოდებინა მაქსიმალური რაოდენობა ფენილალანინი, ანუ რამდენის ატანაც მათ შეუძლიათ. ჰიპერფენილალანინემიას მიეკუთვნება 4 მუტაცია (შემთხვევათა 10%). პაციენტებთან, რომელთაც ერთ ალელზე მაინც აღენიშნებათ ხსენებული 4 მუტაციიდან ერთ-ერთი, შეიცვალა მკურნალობის კურსი. ფენილალანინის მომატება მოხდა ეტაპობრივად, ყოველ 2 კვირაში ერთხელ მოხდა ფენილალანინის დღიური ნორმის მომატება 30 მგ-ით, რასაც ასევე თან სდევდა ფენილალანინის კონტროლი სისხლში. აღნიშნულმა საშულება მოგვცა, ასეთი პაციენტებისთვის მიგვეწოდებინა მაქსიმალური რაოდენობა ფენილალანინი, ანუ რამდენის ატანაც შეუძლიათ მათ.

დღეის მონაცემებით, პაციენტების 99%-ს, რომლებიც აღრიცხვაზე არიან და ასევე მკურნალობენ ფენილკეტონურიის სახელმწიფო პროგრამაში, ჩატარებული აქვთ მოლეკულური დიაგნოსტიკა. შესაბამისად, აღრიცხული პაციენტების 99%

იტარებს მკურნალობას ინდივიდუალურად, მათი გენოტიპის გათვალისწინებით. აღნიშნული მეთოდი საშუალებას გვაძლევს, პაციენტი დავტვირთოთ ფენილალანინის მაქსიმალური რაოდენობით. რადგან ახალი ეროვნული გაიდლაინის მიხედვით ფენილალანინის ნორმალური მაჩვენებელი განისაზღვრება 120-360 მკმოლ/ლ, აუცილებელია, ფენილალანინის მაჩვენებელი შევინარჩუნოთ ამ დიაპაზონში.

კვლევის ფარგლებში ასევე ჩატარდა D ვიტამინის განსაზღვრა სისხლში, რამაც გამოავლინა გენოტიპისა და D ვიტამინის კორელაცია. აღმოჩნდა, რომ D ვიტამინის შემცველობა სისხლში დამოკიდებულია ფენილკეტონურიის სიმწვავეზე. კლასიკური ფორმების მქონე პაციენტებს D ვიტამინის შემცველობა სისხლში ჰქონდათ ნაკლები, ვიდრე მსუბუქი ფორმის ფენილკეტონურიის მქონე პაციენტებს. აღნიშნულის გათვალისწინებით, ასევე მოხდა პაციენტების D ვიტამინით დატვირთვის პერსონალიზება. ფენილკეტონურიის პროგრამაში ჩართულ პაციენტებს D ვიტამინით დატვირთვის სქემა შეეცვალათ და დამოკიდებული გახდა არა ჯანმრთელი პოპულაციის შემთხვევაში მოწოდებულ სქემაზე, არამედ პაციენტის გენოტიპზე.

სადოქტორო პროგრამის ფარგლებში ასევე მოხდა 2 ეროვნული გაიდლაინის („ფენილკეტონურიის მართვა ბავშვებსა და ზრდასრულებში“ და „ფენილკეტონურიით დაავადებული ორსულის მართვა“) შემუშავება, რომელიც დამტკიცდა საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობის და სოციალური დაცვის სამინისტროს გაიდლაინების საბჭოს მიერ 2020 წელს. ორივე გაიდლაინს მნიშვნელოვანი როლი აქვს დაავადების დიაგნოსტიკის, მკურნალობის და მონიტორინგის კუთხით.

გაიდლაინების შემუშავებისას გამოყენებული არის კვლევის – „ჰიპერფენილალანინემიების კვლევა ქართულ პოპულაციაში PAH გენის დიაგნოსტიკის საფუძველზე“ – შედეგები. გაიდლაინში შეტანილია პერსონალიზებული მიდგომები, რომელიც უნდა იყოს გამოყენებული დაავადების მკურნალობის პროცესში. გაიდლაინში ასევე გათვალისწინებულია საქართველოში რეგისტრირებული

ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტების თავისებურებები და მათი გენოტიპის სპეციფიკა.

8.11.1 გენოტიპზე დამოკიდებული D ვიტამინის ნაკლებობა ქართულ პოპულაციაში

ფენილკეტონურიით დაავადებულ პაციენტებს შეიძლება, მრავალი ტიპის ვიტამინებისა და მინერალების ნაკლებობა განუვითარდეთ. სადოქტორო პროგრამის ფარგლებში ჩატარდა კვლევა, რომლის მიზანს წარმოადგენს D ვიტამინის ნაკლებობასა და ფენილკეტონურიით დაავადებულ 148 პაციენტის გენოტიპს შორის კორელაციის დადგენა.

კვლევის მიზანი იყო D ვიტამინის სპექტრის აღწერა ფენილკეტონურიის მქონე ქართულ პოპულაციაში. კვლევის შედეგებმა საშუალება მოგვცა, დაგვედგინა კორელაციის არსებობა პაციენტის გენოტიპსა და სისხლში D ვიტამინის შემცველობას შორის. ვიტამინები D2 და D3 წარმოიქმნება ულტრაიისფერი ნათების ზემოქმედებით კანზე ან მიიღება საკვების მეშვეობით. ღვიძლში ისინი გარდაიქმნება ვიტამინ 25(OH) D, რომელიც თავისთავად თირკმელში კონვერტირდება და შეიწოვება ნაწლავისა და ძვლის მიერ, ნაწილი კი გამოიყოფა შარდით.

D ვიტამინის ნაკლებობა იწვევს კუნთების სისუსტეს, ოსტეოპოროზს, უძილობას, უხასიათობას.

კვლევის შედეგები დაგვეხმარება, განვსაზღვროთ არის თუ არა D ვიტამინით საპლემენტაცია ამინომჟავური დანამატის გზით, საკმარისი ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტებისათვის და D ვიტამინის მიღების სქემების გადახედვის აუცილებლობა.

ფენილკეტონურიით დაავადებული 167 რეგისტრირებული პაციენტებიდან 148 ჩაერთო კვლევაში. პაციენტები იყვნენ ყველა ასაკობრივი ჯგუფიდან და ასევე ორივე სქესის წარმომადგენლები. პაციენტებს აღენიშნებოდათ განსხვავებული გენოტიპი. (იხ ცხრილი 13).

ნიმუშების შეგროვებამდე პაციენტებს ვთხოვეთ ანალიზის ჩაბარებამდე D ვიტამინის მიღების შეწყვეტა მინიმუმ 90 დღის

განმავლობაში. ეს იყო ჩართვის ძირითადი კრიტერიუმი. ამ დროის განმავლობაში D ვიტამინის მიღება წარმოებდა მხოლოდ ამინომჟავური დანამატიდან, რომელიც არის დაბალცილიანი დიეტოთერაპიის ნაწილი. ამინომჟავური დანამატის მიღება ხდება ინდივიდუალურად სხეულის წონის და, ასაკობრივად, ცილების მიმართ მოთხოვნილების გათვალისწინებით. ამინომჟავური დანამატი შეიცავს 8.7 მგ/100 გ D ვიტამინს დანამატის ფხვნილში. პაციენტების კვლევაში ჩართვის შემდეგ მოხდა ვენური სისხლის შეგროვება, საიდანაც გამოიყო შრატი. D ვიტამინის განსასაზღვრად მოხდა ELISA მეთოდის გამოყენება. გამოყენებული რეაქტივის ინსტრუქციის მიხედვით, 10.1-30 ნგ/მლ D ვიტამინი სისხლში ითვლება კლინიკურად დაბალ მაჩვენებლად, 30.1-100 ნგ/მლ ითვლება ნორმად, ხოლო >100 ნგ/მლ არის D ვიტამინის ტოქსიკური რაოდენობა. ამასთანავე, მოხდა 50 ჯანმრთელი პაციენტის სისხლის კვლევა D ვიტამინზე. მათი ჩართვის კრიტერიუმი იყო მსგავსი, პაციენტებს არ უნდა მიეღოთ D ვიტამინი სისხლის აღებამდე მინიმუმ 90 დღის განმავლობაში. აღებული ნიმუშები გაიყინა -20°c-ზე შემდგომ გამოყენებამდე. ვიტამინი 25(OH) D განისაზღვრა Bioactiva Diagnostica რეაქტივის გამოყენებით.

პაციენტების დაყოფა მოხდა დაავადების კლინიკური მანიფესტაციის მიხედვით. გამოკვლეული 148 პაციენტის შედეგმა აჩვენა, რომ D ვიტამინის საშუალო რაოდენობა 95 გამოკვლეულ კლასიკური ფორმის მქონე ფენილკეტონურიით დაავადებულ პაციენტში არის 12.4 ნგ/მლ, 28 პაციენტში, რომელთაც აღენიშნებათ საშულაო სიმძიმის ფენილკეტონურია, D ვიტამინის საშუალო რაოდენობა სისხლში შეადგენს 18.7 ნგ/მლ, 18 პაციენტში, რომელთაც აქვთ ფენილკეტონურიის მსუბუქი ფორმა, D ვიტამინის საშუალო შემცველობა შეადგენს 24.3 ნგ/მლ. 7 პაციენტთან, რომელთაც აღენიშნებათ კეთილთვისებიანი ჰიპერფენილალანინემია, D ვიტამინის საშუალო შემცველობა სისხლში შეადგენს 35.1 ნგ/მლ. ჯანმრთელი პოპულაციის კვლევისას აღმოჩნდა, რომ 50 გამოკვლეული პაციენტის D

ვიტამინის საშუალო შემცველობა სისხლში არის 42.1 ნგ/მლ. მნიშვნელოვანია ის ფაქტიც, რომ გამოკვლეული 148 პაციენტიდან მხოლოდ 10.1% გამოუვლინდა D ვიტამინის ნორმალური მაჩვენებელი სისხლში. ეს აღნიშნული 15 პაციენტი არის მსუბუქი ფორმის და კეთილთვისებიანი ჰიპერფენილალანინემიის მქონე პაციენტი. (იხ. გამოსახულება 8).

მიღებული შედეგები გაანალიზდა პაციენტების გენოტიპის გათვალისწინებით. პაციენტები დაიყო ჯგუფებად. პაციენტები, რომელთაც ორივე ალელზე აქვთ მუტაცია P281L, ვიტამინ D-ს საშუალო შემცველობა სისხლში არის 10.2ნგ/მლ, პაციენტები ჰომოზიგოტური მუტაციით IVS10-11G>A ვიტამინ D-ს საშუალო შემცველობა სისხლში არის 11.3 ნგ/მლ. პაციენტებში გენოტიპით P281L/ IVS10-11G>A D ვიტამინის საშუალო შემცველობა სისხლში 21.1 ნგ/მლ. პაციენტებთან, რომელთაც აღენიშნებათ ერთ ალელზე მუტაცია P281L და მეორე ალელზე განსხვავებული მუტაცია (გარდა IVS10-11G>A), D ვიტამინის საშუალო შემცველობა სისხლში არის 14.5 ნგ/მლ, პაციენტები რომელთაც აღენიშნებათ ერთ ალელზე მუტაცია და მეორე ალელზე განსხვავებული მუტაცია (გარდა IVS10-11G>A) საშუალო D ვიტამინის შემცველობა სისხლში არის 14.5ნგ/მლ, პაციენტებს, რომელთაც აღენიშნებათ ერთ ალელზე მუტაცია IVS10-11G>A და მეორე ალელზე განსხვავებული მუტაცია (გარდა P281L) D ვიტამინის საშუალო შემცველობა სისხლში აქვთ 14.8 ნგ/მლ. ყველა სხვა პაციენტი, რომელსაც აქვს ჰომოზიგოტური გენოტიპი, გარდა გენოტიპებისა P281L/P281L და IVS10-11G>A/ IVS10-11G>A, აღენიშნებათ სისხლში D ვიტამინის საშუალო რაოდენობა 12.8 ნგ/მლ, ყველა პაციენტს კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტური გენოტიპით, გარდა P281L/ IVS10-11G>A გენოტიპისა, გამოუვლინდა D ვიტამინის საშუალო შემცველობა სისხლში 16.4 ნგ/მლ. (იხ. გამოსახულება 9).

არსებობს შესამჩნევი კორელაცია ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტების გენოტიპსა და D ვიტამინის ნაკლებობას შორის. კვლევით დადგინდა, რომ დაავადების სიმწვავე გავლენას ახდენს სისხლში D ვიტამინის შემცველობაზე.

ამინომჟავური დანამატის სახით, D ვიტამინის რეგულარული მიღების მიუხედავად, აუცილებელია პაციენტების საპლემენტაცია მათი გენოტიპის გათვალისწინებით, პერსონალიზებული მიდგომების გამოყენებით. მნიშვნელოვანია პაციენტების მიერ D ვიტამინის მიღების სქემების განახლება.

8.11.2 ეროვნული გაიდლაინი – ფენილკეტონურიის მართვა ბავშვებსა და ზრდასრულებში

ფენილკეტონურია არის მემკვიდრული ტიპის, სიცოცხლისათვის საშიში მდგომარეობა, რომლის დროსაც გვხვდება ფერმენტის ნაკლებობა ან არარსებობა მისი სინთეზის დარღვევის გამო. ფენილკეტონურია არის ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი მეტაბოლური დაავადება, რომლის სიხშირე მერყეობს და სხვადასხვა პოპულაციისთვის შეიძლება იყოს ინდივიდუალური. საქართველოს პოპულაციაში ეს ციფრი 1:6060 ცოცხალ ახალშობილზე შეადგენს, ევროპის ქვეყნებისთვის საშუალოდ 1:10000 ცოცხალ ახალშობილზე. არანამკურნალები პაციენტების უმეტეს ნაწილს განუვითარდება გონებრივი განვითარების შეფერხება ან/და სხვა ტიპის ნევროლოგიური სიმპტომატიკა. მრავალ ქვეყანაში, მათ შორის, საქართველოში, ფენილკეტონურიის დიაგნოსტიკა ხდება ახალშობილობის პერიოდში, მეტაბოლურ დაავადებებზე სკრინინგის შედეგად. პაციენტებს, რომელთაც აქვთ დაავადება და არ უტარდებათ მკურნალობა ფენილალანინის შემზღუდველი დიეტოთერაპიით, გამოუვლინდებათ ჯანმრთელობის სხვადასხვა მდგომარეობა, როგორიცაა: კანის და თვალის პიგმენტის ნაკლებობა, მიკროცეფალია, კრუნჩხვა, ზრდისა და განვითარების ეტაპების ჩამორჩენა. ახალშობილთა სკრინინგმა საშულება მისცა პაცენტებს, ადრეულ სტადიაზე გამოვლინდეს დაავადების არსებობა და დაიწყოს მკურნალობა პირველადი სიმპტომების გამოვლენამდე, რასაც არსებითი მნიშვნელობა აქვს ფენილკეტონურიის წარმატებული მართვისათვის. დაავადების დიაგნოსტიკისთვის მნიშვნელოვანი და გარდამტეხი ასპექტი იყო ფენილალანინ ჰიდროქსილაზის გენის აღმოჩენა. დღესდღეობით

აღწერილია აღნიშნული გენის 900-ზე მეტი სხვადასხვა ტიპის მუტაცია. ისინი განსხვავდება ერთმანეთისგან და კორელირებს დაავადების კლინიკურ მიმდინარეობასთან, რომელიც თავისთავად პირდაპირ კავშირშია ფერმენტის აქტივობასა და მის რაოდენობასთან. დაავადების მკურნალობის ძირითად მეთოდად რჩება ფენილალანინის შემზღუდველი დიეტოთერაპია და ამინომჟავური ფორმულის გამოყენება დიეტოთერაპიასთან კომბინაციაში.

ფენილკეტონურიის დიაგნოსტიკა

ლიტერატურული მონაცემები ადასტურებს, რომ ახალშობილთა სკრინინგი ფენილკეტონურიაზე აკმაყოფილებს ყველა კრიტერიუმს და ამართლებს ხარჯებს, რომელიც დაკავშირებულია სამშობიარო სახლში სისხლის მშრალი წვეთის შეგროვებასთან და მის ტესტირებასთან. ახალშობილთა სკრინინგის ჩასატარებლად აუცილებელია:

1. ინფრასტრუქტურა, რომელიც საშუალებას მოგვცემს, ახალშობილებში შეგროვდეს სისხლის მშრალი წვეთი დაბადებიდან 24-72 საათის ინტერვალში.
2. კარგად აღჭურვილი ლაბორატორია, სადაც მოხდება სინჯების ტესტირება ყველა სტანდარტის დაცვით.

სკრინინგით გამოვლენილი დადებითი შემთხვევების გადამისამართება უნდა მოხდეს სპეციალიზებულ ცენტრში, სადაც არსებობს ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტების სამართავად აუცილებელი დიაგნოსტიკური და სამკურნალო პროცედურების გამოცდილება და ცოდნა. პაციენტებთან, რომელთაც არ აქვთ ჩატარებული სკრინინგის პროცედურა და აღინიშნება გლობალური განვითარების შეფერხება და ფენილკეტონურიასთან დაკავშირებული სიმპტომები, აუცილებელია სისხლში ამინომჟავების განსაზღვრა.

რეკომენდაცია 1-ელი – ახალშობილთა სკრინინგი განიხილება როგორც სახელმწიფო ვალდებულება, რადგან მისი ხარჯთეფექტურობა დადასტურებულია.

გენოტიპირება

ფენილალანინჰიდროქსილაზის (PAH) მაკოდირებელი გენი მოთავსებულია მე-12 ქრომოსომის გრძელ მხარზე. ის მოიცავს 13 ეგზონს და 12 ინტრონს. აღწერილია PAH გენის 900-ზე მეტი მუტაცია. გენოტიპირება არ წარმოადგენს აუცილებლობას დაავადების დიაგნოსტიკისათვის, მაგრამ გენოტიპმა შესაძლოა განსაზღვროს ცილის დისფუნქციის ხარისხი, PAH აქტივობა და მეტაბოლური ფენოტიპი. PAH გენოტიპირება საშუალებას იძლევა, მოხდეს დაავადების უკეთესი მართვა და BH4-ის მიმართ დადებითი პასუხის მქონე პაციენტების გამოვლენა.

რეკომენდაცია მე-2 – გენოტიპირება გამოიყენება BH4-ით მკურნალობაზე დადებითი პასუხის მქონე პაციენტების გამოსავლენად. გენოტიპირება მეტაბოლური ფენოტიპის განსაზღვრის დამატებითი ტესტად განიხილება.

ფენილკეტონურიის კლასიფიკაცია

რეკომენდაცია მე-3 – პაციენტები PAH უკმარისობით კლასიფიცირებული უნდა იყვნენ 2 ჯგუფად:

ა) პაციენტები, რომლებიც არ საჭიროებენ მკურნალობას;

ბ) პაციენტები, რომლებიც საჭიროებენ დიეტოთერაპიას ან/და BH4-ით მკურნალობას.

მკურნალობის ინიცირება და მკურნალობა მთელი ცხოვრების განმავლობაში

რეკომენდაცია მე-4 – მკურნალობა უნდა დაიწყოს, რაც შეიძლება, ადრეულ ასაკში, იდეალურია მკურნალობის დაწყება 10 დღემდე ასაკში.

რეკომენდაცია მე-5 – მკურნალობა არ არის რეკომენდებული თუ არანამკურნალები პაციენტის სისხლში ფ.ა. რაოდენობა <360მკმოლ/ლ-ია.

რეკომენდაცია მე-6 – ყველა პაციენტს, რომელსაც არანამკურნალებ შემთხვევაში სისხლში ფ.ა შემცველობა აქვს >360მკმოლ/ლ, ესაჭიროება მკურნალობა.

რეკომენდაცია მე-7 – პაციენტებს, რომლებსაც არანამკურნალებ შემთხვევაში ფენილალანინის შემცველობა სისხლში აქვთ 360-600მკმოლ/ლ-მდე, მკურნალობა აუცილებელია გაუგრძელდეს, სულ ცოტა, 12 წლის ასაკამდე.

მკურნალობა მთელი ცხოვრების მანძილზე

ახალშობილთა სკრინინგის და მკურნალობის ადრეული ეტაპიდან დაწყების ფონზე პაციენტებს არ აღენიშნებათ შეუქცევადი გონებრივი განვითარების შეფერხება. ბოლო 40 წლის მანძილზე ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ არასასურველია მკურნალობის შეჩერება 18 წლამდე ასაკში. ამჟამად არ არსებობს მტკიცებულება იმის შესახებ, რომ დიეტის შეწყვეტა უსაფრთხოა ჯანმრთელობისთვის. დიეტაზე დაბრუნება არის რთული პროცესი, რის გამოც აუცილებელია პაციენტის მოტივაციის ამაღლება, რომ არ შეწყვიტოს მკურნალობის კურსი.

რეკომენდაცია მე-8 – მკურნალობა მთელი ცხოვრების მანძილზე რეკომენდებულია ყველა პაციენტისთვის, რომელსაც დიაგნოსტირებული აქვს ფენილკეტონურია.

რეკომენდაცია მე-9 – ყველა ზრდასრული ადამიანი, რომელსაც დიაგნოსტირებული აქვს დაავადება ფენილკეტონურია, მთელი ცხოვრების განმავლობაში უნდა იმყოფებოდეს მეთვალყურეობის ქვეშ სპეციალიზებულ ცენტრში, სპეციფიკური რისკების არსებობის გამო, რომელიც შეიძლება განვითარდეს ზრდასრულობის დროს.

მკურნალობის მიზანი და პაციენტის მონიტორინგი

მკურნალობის პირველად მიზანს წარმოადგეს ნორმალური ნეიროკოგნიტური და ფსიქოსოციალური ფუნქციის შენარჩუნება. სისხლში ფ.ა. მონიტორინგი არის მნიშვნელოვანი ასპექტი, რათა მოხდეს მისი ასაკობრივი ნორმის ფარგლებში შენარჩუნება. რეკომენდაცია ფენილალანინის ზედა ზღვართან დაკავშირებით გამოყვანილია სხვადასხვა კვლევის შედეგების საშულო მაჩვენებლით.

ფენილალანინის სამიზნე რაოდენობა ბავშვებში, მოზარდებსა და ზრდასრულ პაციენტებში

რეკომენდაცია მე-10 – მკურნალობის პროცესში 0-12 წლამდე ასაკის ფენილკეტონურიით დაავადებულ პაციენტთა სისხლის ფ.ა. შემცველობა უნდა იყოს 120-360მკმოლ/ლ.

რეკომენდაცია მე-11 – მკურნალობის პროცესში ≥12წლის ასაკის PKU პაციენტთა სისხლის ფ.ა შემცველობა უნდა იყოს 120-600მკმოლ/ლ. (D)

ბიოქიმიური მარკერი რომელიც გამოიყენება მეტაბოლური შეფასებისა და დაავადების კონტროლისათვის

რეკომენდაცია მე-12 – სისხლში ფ.ა. მონიტორინგი აუცილებელია მეტაბოლური კონტროლისათვის, რადგან ფ.ა. წარმოადგენს ბიოქიმიურად ყველაზე რელევანტურ ბიომარკერს.

ფ.ა. განსაზღვრის და ექიმთან ვიზიტის სიხშირე

პაციენტების მონიტორინგი ხდება სახლში ფ.ა. სინჯის აღებით და ექიმთან ვიზიტით. ხშირი და რეგულარული ვიზიტები სიცოცხლის პირველ წელიწადს არის სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანი დადებითი შედეგის მისაღებად. მოზარდობის

პერიოდშიც ასევე მნიშვნელოვანია სისხლში ფ.ა. განსაზღვრა. პაციენტებს უნდა მიეცეთ რეკომენდაცია, რომ აიმაღლონ პასუხისმგებლობა საკუთარ თავზე ზრუნვის კუთხით, ასევე ჩაიტარონ ფ.ა. რეგულარული განსაზღვრა სისხლში და ვიზიტზე იარონ სპეციალისტთან.

რეკომენდაცია მე-13 – ფ.ა. განსაზღვრის მინიმალური სიხშირე უნდა შეადგენდეს:

1. 0-1 წლამდე კვირაში 1-ჯერ
2. 1-12 წლამდე 2 კვირაში 1-ჯერ
3. >12 წლ თვეში 1-ჯერ

ორსულობამდე და ორსულობისას:

1. ჩასახვამდე კვირაში 1-ჯერ,
2. ორსულობისას კვირაში 2-ჯერ.

რეკომენდაცია მე-14 – პაციენტის ექიმთან ვიზიტის სიხშირე უნდა შეადგენდეს:

1. 0-1 წ 2თვეში 1-ხელ;
2. 1-12 წ წელიწადში 2-ჯერ;
3. >18 წ წელიწადში 1-ხელ;
4. ორსულობისას ყოველ ტრიმესტრში 1-ხელ.

რეკომენდაცია მე-15 – დრო პაციენტის ტესტირებასა და შედეგის მიღებას შორის არ უნდა აღემატებოსდეს 5 სამუშაო დღეს.

სპეციალისტების გუნდი და პაციენტის გადამისამართება

ყველა პაციენტის მკურნალობა უნდა ხორციელდებოდეს სპეციალიზებულ მეტაბოლურ ცენტრში, რომელსაც გააჩნია სპეციალური მეტაბოლური ლაბორატორია. სულ მცირე, ჯანმრთელობის სპეციალისტების რაოდენობა უნდა შეადგენდეს მეტაბოლური დაავადების სპეციალისტს და ნუტრიციოლოგს, რომელთაც აქვთ მეტაბოლურ დაავადებების მართვის გამოცდილება.

რეკომენდაცია მე-16 – ყველა PKU პაციენტის მონიტორინგი უნდა მოხდეს სპეციალიზებულ მეტაბოლურ ცენტრში,

ზრდასრული პაციენტები უნდა გადამისამართდნენ ზრდასრულთა მეტაბოლურ ცენტრში.

რეკომენდაცია მე-17 – გადამისამართება უნდა მოხდეს სტრუქტურული პროცედურების გათვალისწინებით. გადამისამართებისთვის მზადება უნდა დაიწყოს მოზარდობის პერიოდში.

რეკომენდაცია მე-18 – ყველა PKU პაციენტისთვის უნდა იყოს ხელმისაწვდომი შემდეგი სპეციალისტების მომსახურება: გენეტიკოსი/მეტაბოლური დაავადების სპეციალისტი, ნუტრიციოლოგი, ფსიქოლოგი.

კვების მონიტორინგი

პაციენტის კვებითი სტატუსი განსხვავდება PKU-ს სიმძიმის მიხედვით. მათი უმრავლესობა იმყოფება ცილების შემზღუდველ დიეტაზე. მიკროელემენტების ძირითად რაოდენობას პაციენტები იღებენ ამინომჟავური ფორმულიდან.

რეკომენდაცია მე-19 – ყოველწლიური კვებითი შეფასება აუცილებელია პაციენტებისთვის, რომლებიც არიან ცილების შემზღუდველ დიეტოთერაპიაზე.

შეფასება უნდა შეიცავდეს კლინიკური და ანთროპომეტრული მონაცემების შეფასებას (წონა, სიმაღლე, BMI).

რეკომენდებულია პლაზმაში ამინომჟავების, პლაზმაში ჰომოცისტეინის, ჰემოგლობინის, სს ანალიზის და ფერიტინის განსაზღვრა.

საჭიროების შემთხვევაში, ასევე შესაძლებელია მიკროელემენტების, ვიტამინების, მინერალების და ჰორმონების განსაზღვრა.

ძვლის სიმკვრივე

ძირითად ფაქტორებს, რომელიც ზეგავლენას ახდენს ძვლის სიმკვრივეზე, წარმოადგენს კალციუმი (Ca) და ვიტამინი D. ასევე მნიშვნელოვანია ფიზიკური აქტივობა, ენდოკრინული სტატუსი, გენეტიკური და გარემო ფაქტორები.

რეკომენდაცია მე-20 – აუცილებელია კალციუმის და D ვიტამინის ადეკვატური მიღება, ფიზიკური აქტივობების გაზრდა და ბუნებრივი ცილის მიღების ოპტიმიზაცია ძვლის ჯანმრთელობის შესანარჩუნებლად PKU პაციენტებში.

რეკომენდაცია 21-ე – ძვლის სიმკვრივის გაზომვა მნიშვნელოვანია ფენილკეტონურიის დროს. ძვლის სიმკვრივის გაზომვა პირველად უნდა მოხდეს გვიან მოზარდობის პერიოდში, როდესაც ძვლის სიმკვრივე არ არის ნორმაში. ამ შემთხვევაში, გამოკვლევა უნდა განმეორდეს 1 წლის თავზე. თუ ოსტეოპოროზი პერსისტირებს დიეტის და ფიზიკური აქტივობის ოპტიმიზაციის მიუხედავად (BMD <2.5), აუცილებელია ოსტეოპოროზის სხვა მიზეზების კვლევა. მკურნალობა (მათ შორის, ბიფოსფონატების გამოყენებით) უნდა მოხდეს ოსტეოპოროზის სიმძიმის მიხედვით. თუ BMD მაჩვენებელი დაბალია მაგრამ არ პერსისტირებს, ყოველწლიური კვლევა საჭირო არ არის. თუ BMD ნორმაშია, განმეორებითი კვლევა საჭირო აღარ არის. განმეორებითი კვლევა საჭირო ხდება მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ გამოვლინდა კლინიკური სურათი.

თავის ტვინის მაგნიტურ-რეზონანსული კვლევა

ფენილკეტონურიას ახასიათებს ტვინის თეთრი ნივთიერების ცვლილებები. დაზიანების სიმწვავე დაკავშირებულია პაციენტის ასაკსა და დიეტაზე (ფ.ა. რაოდენობა სისხლში). რაც უფრო დიდია პაციენტის ასაკი და რაც უფრო მეტად ირღვევა დიეტა, მით უფრო დიდია ცვლილებები. ამ ცვლილებების კლინიკური მნიშვნელობა დადასტურებული არ არის.

რეკომენდაცია 22-ე – მაგნიტურ-რეზონანსული კვლევა არ გამოიყენება როგორც რუტინული კვლევა PKU დროს. აღნიშნული კვლევა გამოიყენება მხოლოდ იმ პაციენტებში, რომელთაც უვლინდებათ ატიპური ნევროლოგიური სიმპტომები და მონაწილეობენ სამეცნიერო კვლევაში.

ნეიროკოგნიტური ფუნქცია

PKU პაციენტებს ნეიროკოგნიტური პრობლემების განვითარების მაღალი რისკი ახასიათებთ. როგორც სხვადასხვა კვლევით გამოვლინდა, პაციენტებს სკოლაში უფრო მეტი პრობლემა აქვთ, ვიდრე ჯანმრთელ საკონტროლო ჯგუფს. მიუხედავად იმისა, რომ ადრეულ ასაკში ნამკურნალებ პაციენტებს აქვთ მიღწევები სწავლასა და კარიერაში, ისინი მაინც განიცდიან სოციალურ და ემოციურ სირთულეებს. რუტინული ნეიროკოგნიტიური შეფასება უნდა მოხდეს 12 და 18 წლის ასაკში. ასევე კონტროლის ჩატარება მოწოდებულია ყველა შემთხვევაში, როდესაც ირღვევა დიეტა ან იცვლება პაციენტის ყოფითი სიტუაცია.

რეკომენდაცია 23-ე – ნეიროკოგნიტური შეფასება უნდა მოხდეს, მინიმუმ, 2-ჯერ 12 და 18 წლის ასკაში თუ ვლინდება რომელიმე რისკფაქტორი:

1. არა ოპტიმალური ფ.ა. რაოდენობა: >50% შემთხვევაში შედეგი ცდება ნორმულ მაჩვენებელს (6-12 თვემდე პერიოდში);
2. პრობლემები სკოლასა ან სამსახურში, თუ ბოლო 6 თვე არ არის წინსვლა;
3. თუ არის მშობლის ან მეურვის ჩივილი;
4. თუ არის პაციენტის ჩივილი;
5. თუ არის მკურნალი ექიმის ჩივილი.

უნდა ჩატარდეს დამატებითი შეფასება. ნეიროკოგნიტური ტესტის კომპონენტებია: IQ, აღქმა, ინჰიბიტორული კონტროლი, სამუშაო მეხსიერება, კოგნიტური მოქნილობა და მოძრაობის კონტროლი.

ფსიქოსოციალური ფუნქცია

რეკომენდაცია 24-ე – მნიშვნელოვანია, რომ მოხდეს ფსიქოსოციალური ფუნქციის შეფასება და პაციენტის კეთილდღეობის განხილვა ექიმთან ვიზიტების დროს, რადგან ასეთი მიდგომა შეფასებულია როგორც პოზიტიური, სხვა ქრონიკული დაავადებების დროს. ამის მიღწევა შესაძლებელია ინტერვიუს ან წერილობითი ტესტის მეშვეობით.

რეკომენდაცია 25-ე – ჯანმრთელობასთან დაკავშირებული სიცოცხლის ხარისხის განხილვა უნდა მოხდეს, სულ ცოტა, ყოველწლიურად პაციენტის ექიმთან ვიზიტის დროს. ასევე მნიშვნელოვანია კითხვარის გამოყენება (საუკეთესო შემთხვევაში, სპეციფიკური კითხვარი PKU-სთვის) მინიმუმ 1-ხელ ბავშვობის, მოზარდობის, ზრდასრულობის და ცხოვრებაში მნიშვნელოვანი ცვლილებების დროს.

ფსიქიკური ჯანმრთელობის პრობლემები ადრეულ ასაკში ნამკურნალები PKU-ს დროს

კორელაციის დადგენა ფსიქიკურ ჯანმრთელობასა და ფენილკეტონურიას შორის რთულია. ამის მიზეზს წარმოადგენს განსხვავებული ტერმინების არსებობა ქცევითი სირთულეების, ფსიქიატრიული ჯანმრთელობის და ფსიქიური სიმპტომებისათვის. ადაპტაციური ქცევა არის ყველაზე ხშირად გამოყენებადი ტერმინი, რომელიც აერთიანებს კონცეპტუალურ, სოციალურ და პრაქტიკულ ჩვევებს, რომელიც აუცილებელია ყოველდღიურ ცხოვრებაში ნორმალური ფუნქციონირებისათვის. სხვადასხვა კითხვარით ჩატარებულმა კვლევებმა გამოავლინა სხვადასხვა ტიპის სიმპტომები: ნევროზი, დეპრესია, დაბალი თვითშეფასება და ყურადღების დეფიციტი. თუმცა როცა მოხდა შედეგების შედარება სხვა ქრონიკული დაავადებების მქონე პაციენტების შედეგებთან, მნიშვნელოვანი განსხვავება არ გამოვლინდა.

რეკომენდაცია 26-ე – ქცევითი პრობლემები უნდა განიხილებოდეს ყოველწლიურად. მისი შეფასება აუცილებელია 12 და 18 წლის ასაკში ნეიროკოგნიტური ფუნქციის შესწავლასთან ერთად. ადაპტირებული ქცევის შემთხვევაში, აუცილებელია პაციენტის გადამისამართება ფსიქოლოგთან.

ოქსიდაციური სტრესი

არსებობს კორელაცია დაქვეითებულ მეტაბოლურ ფუნქციას, მიკროელემენტების დეფიციტსა და ოქსიდაციურ სტრესს შორის. ამ დროს რაიმე კონკრეტული ბიოქიმიური მონიტორინგი რეკომენდებული არ არის. ფ.ა. ნორმალური მაჩვენებელი სისხლში მნიშვნელოვნად ამცირებს ოქსიდაციურ სტრესს PKU პაციენტებში.
რეკომენდაცია 27-ე – ოქსიდაციური სტრესის რუტინული მონიტორინგი არ არის რეკომენდებული, რადგან მის მიერ გამოწვეული ჯანმრთელობის მდგომარეობის შესახებ ინფორმაცია მწირია. აუცილებელია ფ.ა. ნორმალური რაოდენობის შენარჩუნება და მიკროელემენტების ნაკლებობის თავიდან აცილება, რათა არ მოხდეს ოქსიდაციური სტრესის განვითარება.

დიეტოთერაპია

დიეტოთერაპია არის ფენილკეტონურიის მართვის მთავარი კომპონენტი. ის შედგება 3 ნაწილისგან: ბუნებრივი ცილების შეზღუდვა, ამინომჟავური ფორმულის გამოყენება და დაბალცილიანი საკვების მოხმარება. მიუხედავად იმისა, რომ დაბალცილიანი დიეტის გამოიყენება დიდი ხანია, რაც გამოიყენება ფენილკეტონურიის სამკურნალოდ, მხოლოდ ბოლო წლებში ჩატარდა გაფართოვებული კვლევები მისი ეფექტურობის დასადგენად.

ბუნებრივი ცილების შეზღუდვა

ფენილალანინი წარმოადგენს არომატულ ამინომჟავას. ის აუცილებელია ცილის სინთეზისათვის და ამიტომ მისი მიწოდება ორგანიზმისთვის აუცილებელია ზრდისა და განვითარების პროცესის შეუფერხებლად წარმართვის მიზნით.

ფენილალანინის მიმართ მოთხოვნილება

იმისათვის, რომ მოხდეს ცილის სინთეზის პროცესი, აუცილებელია, პაციენტს მივცეთ ბუნებრივი ცილის მაქსიმალური

რაოდენობა, რომლის ატანაც შეუძლია მას. პაციენტებში ფენილალანინის მიმართ ტოლერანტობა გამოწვეულია სხვადასხვა ფაქტორით: დაავადების სიმწვავით, ცილის კატაბოლიზმის და სინთეზის შეფარდებით, ენერგიის მოხმარებით, ფ.ა. დოზირებით და დისტრიბუციით. ფ.ა. მიმართ ტოლერანტობის დეფინიციას წარმოადგენს ფენილალანინის ის რაოდენობა კილოგრამ წონაზე, რომელიც არ გამოიწვევს სისხლში ფ.ა. რაოდენობის მომატებას ზღვრულ მაჩვენებელზე ზევით. ფ.ა. მიმართ ტოლერანტობა ყველაზე მაღალია ახალშობილობის პერიოდში. 1 წლის შემდეგ ტოლერანტობა თანდათანობით იკლებს. პაციენტებს, რომელთაც აქვთ ფენილკეტონურიის კლასიკური ფორმა, შეუძლიათ 200-500 მგ-მდე ფ.ა. ატანა 24 საათის განმავლობაში. აუცილებელია, პერიოდულად მოხდეს ფ.ა. ტოლერანტობის მონიტორინგი ინდივიდუალურად, ყველა პაციენტთან. პაციენტებს, რომლებიც იმყოფებიან BH4 მკურნალობაზე, გააჩნიათ თითქმის 2-4-ჯერ მეტი ტოლერანტობა, ვიდრე სხვა პაციენტებს. მიღებული და გამოწერილი ფ.ა. ოდენობის რეგულარული შეფასება აუცილებელია ტოლერანტობის დასადგენად.

ფენილალანინის ნაკლებობა

არსებობს სხვადასხვა შემთხვევის აღწერა, რომელიც გამოწვეულია ფ.ა. ნაკლებობით. სიმპტომებს მიეკუთვნება: ანორექსია, აპათიურობა, ალოპეცია, გამონაყარი, ზრდის შეფერხება, ბიოქიმიურ ანალიზში ამინოაციდურია. ამის გამო მნიშვნელოვანია თავიდან ავიცილოთ არასაჭირო დიეტის გამკაცრება.

რეკომენდაცია 28-ე – ფ.ა. მიღების მატება ხდება მეთოდურად, იქამდე, სანამ პაციენტი არ მიაღწევს სისხლში ფ.ა. მაქსიმალურ დასაშვებ ნორმას. მნიშვნელოვანია, პაციენტმა მიიღოს დასაშვები ნორმის მაქსიმუმი ბუნებრივი ცილა. ფ.ა. ნაკლებობა უნდა იყოს თავიდან აცილებული.

ცილების მოხმარება ზრდისა და ფიზიოლოგიური საჭიროებებისთვის

2007 წელს მოხდა ცილის მოხმარების გადახედვა. ცილის მოხმარება ახალშობილებში შემცირდა 25-27%-ით, ბავშვებში 1-5 წლამდე 17-21%-მდე, ბავშვებში 6-10 წლამდე 8-13%-ით. ფენილკეტონურიის შემთხვევაში, ასეთი ციფრების გამოყენების პოზიტიურობა ჯერჯერობით დადგენილი არ არის და არ გამოიყენება პრაქტიკაში. ბევრი მეტაბოლური ცენტრი ევროპაში იყენებს:

1. 2-3 გრ/კგ/დღ 0-1 წ.
2. 1.5-2 გრ/კგ/დღ 1-10 წ.
3. 1 გრ/კგ/დღ >10 წ.

არ არის რეკომენდებული 20%-ზე მეტი ენერგიის მიწოდება ცილის ხარჯზე.

ამინომჟავების მონელება

ამინომჟავებს გადამუშავება არ სჭირდება, ისინი იმყოფებიან ბუნებრივ ფორმაში და პირდაპირ შეიწოვებიან წვრილ ნაწლავში. ამას მივყავართ სწრაფ შეწოვამდე. ასეთ პირობებში ხდება როგორც სისხლში ამინომჟავების კონცენტრაციის სწრაფი მატება, ასევე მისი სწრაფი კლება. არსებობს ასევე ოქსიდაციის მომატების რისკი, როდესაც ამინომჟავური ფორმულის მიღება ხდება დიდი რაოდენობით და ერთჯერადად. ამინომჟავური დანამატები თავისთავად ნაკლებად ეფექტურია ბუნებრივად მიღებულ ცილებთან შედარებით. არსებობს მსჯელობა იმის შესახებაც, რომ აუცილებელია ამინომჟავური ფორმულის 20%-ით მეტი რაოდენობის მიღება, რათა მოხდეს ცილების დანაკლისის სრული კომპენსაცია და 20%-ით მეტი ამინომჟავური ფორმულის გამოყენება, რათა მოხდეს დაკარგული რაოდენობის კომპენსირება, რისი მიზეზიც შეიძლება იყოს შეწოვის პრობლემა. შესაბამისად, დამატებითი რაოდენობა შეადგენს 40%-ს.

ფორმულა: მაგალითად, თუ პაციენტის სხეულის წონაა 70 კგ და დაშვებულია 6 გრ/დღ ბუნებრივი ცილა, მაშინ მისაღები ამინომჟავური ფორმულის რაოდენობა გამოითვლება შემდეგნაირად: 70 (წონა) X0.8 (ცილის უსაფრთხო რაოდენობა)=56

გრ/დღ. ამინომჟავური ფორმულის კალკულაცია: თუ საერთო ცილის მიღება არის 56 გ/დღ, აქედან ბუნებრივი ცილის მიღება არის 6 გ/დღ = 50 გ/დღ. ამ რაოდენობას ემატება 40% ამინომჟავების ოდენობა ამინომჟავური ფორმულიდან = 50 გ/დღ x 1.4 = 70 გ/დღ.

ამინომჟავური ფორმულის დათვლისას აუცილებელია სხეულის იდეალური მასის გამოყენება, რომელიც ასაკის და სიმაღლის მიხედვით დაითვლება. ეს მნიშვნელოვანია ჭარბწონიან პაციენტებში, რადგან თუ მხოლოდ სხეულის მასით მოხდება დაანგარიშება, ცილების მიღება იქნება ნორმალურზე მეტი.

ამინომჟავური ფორმულის გამოყენებისას განვითარებული მწვავე მოვლენები

ფენილკეტონურიის მკურნალობისას აუცილებელია ჯანმრთელობის ნებისმიერი მწვავე მდგომარეობის გათვალისწინება, რომელიც შეიძლება გამოწვეული იყოს ამინომჟავური ფორმულის მუდმივი გამოყენებით. ფორმულის ოსმალობა გათვლილია პედიატრიულ ასაკზე. ბავშვებში აღინიშნება აბდომინალური ტკივილი, დიარეა და ყაბზობა. ფორმულის ხანგრძლივი მოხმარება ზრდასრულ პაციენტებში ასოცირებულია პროტეინურიასა და გლომერული ფილტრაციის შეფერხებასთან. სამომავლოდ საჭიროა კვლევების გაღრმავება, რათა დადგინდეს ამ მიმართულებით პაციენტზე ზრუნვის გაუმჯობესება. ამინომჟავური დანამატის გამოყენებასთან, მისი მაღალი მჟავიანობის გამო, დაკავშირებულია პირის ღრუს სხვადასხვა პრობლემა.

რეკომენდაცია 29-ე – საერთო ცილების მიღება უნდა მოიცავდეს ასაკით გათვალისწინებულ ცილის უსაფრთხო რაოდენობას, რომელიც მოწოდებულია ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მიერ და გადახედილია 2007 წელს. საერთო ცილის რაოდენობას უნდა დაემატოს ამინომჟავური ფორმულა რომელიც უნდა შეადგენდეს საერთო ცილის რაოდენობის 40%-ს.

ამინომჟავური ფორმულის დამატება

PKU პაციენტებში აუცილებელია ამინომჟავური ფორმულის გამოყენება, რადგან ბუნებრივად მიღებული ცილის რაოდენობა მკაცრად შეზღუდულია. ცილების ჩანაცვლება ხდება სპეციალური ფორმულით, რათა მოხდეს ცილების უკმარისობის თავიდან აცილება და მეტაბოლური კონტროლის ოპტიმიზაცია. ცილის შემცვლელის ძირითად მოცულობას პაციენტი ამინომჟავური ფორმულიდან იღებს. მისი მიღება უნდა მოხდეს თანაბრად მთელი დღის განმავლობაში, რათა ოქსიდაციის გზით ის არ დაიკარგოს, და ასევე მოხდეს ფენილალანინის რაოდენობის ოპტიმალურ მაჩვენებელზე შენარჩუნება მისი ფლუქტუაციის თავიდან აცილების გზით.

რეკომენდაცია 30-ე – ამინოჟავური ფორმულის მიღება ხდება 3-ჯერადად, თანაბარი ზომის პორციების გზით. რეკომენდაციები მისი მიღების და დოზირების წესების შესახებ პაციენტმა უნდა მიიღოს მკურნალი ექიმისგან.

მრავალ ამინომჟავურ ფორმულას დამატებული აქვს ნახშირწყლები, ვიტამინები, მინერალები და ცხიმოვანი მჟავები. ამის მიზანს პაციენტის ასაკისთვის შესაფერისი მოთხოვნილების შევსება წარმოადგენს. ამინომჟავურ ფორმულაში ნუტრიენტების გამოყენება ვიტამინებისა და მინერალების ნაკლებობას ამცირებს.

რეკომენდაცია 31-ე – აუცილებელია, პაციენტისთვის ხელმისაწვდომი იყოს ასაკისთვის შესაბამისი ამინომჟავური დანამატი.

რეკომენდაცია 32-ე – ამინომჟავური ფორმულის გამოყენება უნდა მოხდეს ყველა პაციენტთან, რომელიც იღებს იმაზე ნაკლები ოდენობით ბუნებრივ ცილას, ვიდრე მოწოდებულია 2007 წლის უსაფრთხო ცილის მიღების დადგენილებით.

ამინომჟავური ფორმულის მიღება უნდა მოხდეს, მინიმუმ, 3-ჯერ დღეში, დღიური ნორმის თანაბარი გადანაწილებით.

მიღების გასაადვილებლად აუცილებელია, ყველა პაციენტს ჰქონდეს შესაძლებლობა, გააკეთოს არჩევანი ასაკობრივი ჯგუფისთვის შესაფერის ამინომჟავურ ფორმულაზე.

კვებითი მოთხოვნილება

რეკომენდაცია 33-ე – ფენილკეტონურიით დაავადებულ პაციენტებში მიღებული ენერგიის, მაკრო- და მიკრონუტრიენტების რაოდენობა უნდა შეესაბამებოდეს ჯანმრთელი ადამიანების მიერ მოხმარებულ რაოდენობას.

ყველა ასაკობრივ ჯგუფში უნდა მოხდეს კვებითი ელემენტების ბალანსირებული მიღება, რათა თავიდან იყოს აცილებული კატაბოლური მოვლენები ან მისი ნაკლებობა. ასევე უნდა იყოს გათვალისწინებული ტოქსიკურობა დიდი რაოდენობით კვებითი ელემენტების ჭარბი მიღებისას. ნუტრიენტების მიღება საჭიროა, მოხდეს მინიმუმ იმ რაოდენობით, რომელიც აუცილებელია ჯანმრთელი პოპულაციისთვის.

ყოველდღიური კვებითი რაციონის შეფასება აუცილებელია ყველა პაციენტთან. განსაკუთრებით მათთან, რომლებიც არიან ნუტრიენტების დეფიციტის განვითარების მაღალ რისკში.

დაბალცილიანი კვება, ხილის და ბოსტნეულის გამოყენება

ფენილკეტონიურიით დაავადებული პაციენტებისთვის მრავალი დაბალცილიანი პროდუქტი იწარმოება. ეს პაციენტის შიმშილის გრძნობის დასაკმაყოფილებლად და რაციონის გასამრავალფეროვნებლად არის მნიშვნელოვანი. დაბალცილიან სპეციალურ პროდუქტებში ფ.ა. შემცველობა <50მგ/100გ. ასეთი პროდუქტი ენერგიის ძირითად წყაროს წარმოადგენს, თუმცა ის არ უნდა შეიცავდეს იმაზე მეტ ცხიმს, ნახშირწყალსა და გლუკოზას, ვიდრე ცილის ეკვივალენტი. ყველა პაციენტს უნდა ჰქონდეს არჩევანი და ხელმისაწვდომობა უცილო პროდუქტებზე (პური, მაკარონი, ფქვილი, კვერცხი, რძე). ხილის უმეტესობას აქვს 30-40 მგ ფ.ა. შემცველობა 1 გრ ცილაზე. არსებობს მტკიცება იმის შესახებ, რომ ხილი და ბოსტნეული (75-100 მგ/100 გრ პროდუქტში) არ

ამაღლებს სისხლში ფ.ა. შემცველობას, თუ პაციენტი იღებს მათ მცირე პორციებად. პაციენტს ეძლევა საშულება, მიიღოს შეუზღუდავი ოდენობით ხილი და ბოსტნეული თუ მისი ფ.ა. შემცველობა არის <75 მგ/100 გრ. ერთადერთ გამონაკლისს კარტოფილი წარმოადგენს, რადგან მისი ტესტირება ჯერ არ მომხდარა.

რეკომენდაცია 34-ე – ხილი და ბოსტნეული (კარტოფილის გარდა), რომელიც შეიცავს ფ.ა. <75 მგ/100 გრ, პაციენტმა შესაძლებელია, შეზღუდვის გარეშე მიიღოს. ასეთი ხილის და ბოსტნეულის მიღება წახალისებული უნდა იყოს, რათა ჩამოყალიბდეს ჯანსაღი კვების კულტურა.

ძუძუთი კვება

ძუძუთი კვებას გააჩნია კვებითი, ფიზიოლოგიური და პრაქტიკული უპირატესობები. რძეში არის ფ.ა. დაბალი შემცველობა 46 მგ/100 მლ. ბევრმა კვლევამ დაადგინა ძუძუთი კვების უპირატესობა ფენილალანინის კონტროლისთვის. არსებობს ძუძუთი კვების სხვადასხვა მიდგომა, თუმცა აუცილებელია ამინომჟავური ფორმულის და დედის რძის კომბინირებული გამოყენება.

რეკომენდაცია 35-ე – აუცილებელია, ამინომჟავურ ფორმულასთან ერთად შენარჩუნდეს დედის რძის დასაშვები რაოდენობით გამოყენება, რათა მოხდეს ფ.ა. ნორმალური რაოდენობის შენარჩუნება სისხლში და ზრდა-განვითარების პროცესის შეუფერხებელი წარმართვა.

ასპარტამი

ასპარტამი არის დამატკბობელი, რომელიც შეიცავს ფ.ა. (50%), ასპარტამის მჟავას (40%) და ეთანოლს (10%). იგი ფენილალანინის წყაროა და ხშირად გამოიყენება გაზიანი სასმელების, ტკბილეულის, დესერტების და ჟელატინის დასატკბობად.

რეკომენდაცია 36-ე – ასპარტამის მოხმარება არ არის რეკომენდებული დაბალცილიან დიეტაზე მყოფი პაციენტებისთვის.

თიროზინის დამატება

რეკომენდაცია 37-ე – თიროზინი დამატებულია ყველა ამინომჟავურ ფორმულაში და მისი პაციენტებისთვის დამატებით დანიშვნა აუცილებლობას არ წარმოადგენს.

დიდი ნეიტრალური ამინომჟავები

რეკომენდაცია 38-ე – არ არსებობს მტკიცებულება დიდი ნეიტრალური ამონომჟავების მიღების აუცილებლობის შესახებ. პაციენტებში <12 წ. და ორსულებში მათი მიღება რეკომენდებული არ არის.

ავადობა

ცნობილია, რომ ფ.ა. მაჩვენებელის სისხლში მომატება ავადობისთვის არის დამახასიათებელი. სანამ სიმპტომები არსებობს, სისხლში ფ.ა. მაჩვენებელი რჩება მომატებული. რადგან ადრეულ ასაკში ავადობა უფრო ხშირია, პაციენტები იმყოფენიან ფ.ა. მომატების რისკის ქვეშ. მკურნალობის კურსი არ განსხვავდება ჯანმრთელი პოპულაციისგან, მაგრამ აუცილებელია ზოგიერთი დებულების გათვალისწინება. როდესაც სახეზე მწვავე ინფექციაა, ორგანიზმი მოიხმარს მეტ ენერგიას და ცილას. მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის ინფექციისას ენერგიის მოხმარება იმატებს 20-30%-ით. მწვავე ინფექცია კი ზრდის ენერგიის მოხმარებას 50%-მდე. ბუნებრივი ცილის შეზღუდვა ავადობის დროს აუცილებელი არ არის, თუმცა, ზოგ შემთხვევაში, შეიძლება, დადებითი ეფექტი ჰქონდეს. სიცხის დამწევი პრეპარატების მიღება მხოლოდ მაღალი ცხელების დროს არის აუცილებელი. მედიკამენტების მიღება რეკომენდებულია, თუ ის არ შეიცავს ასპარტამს. მნიშვნელოვანია, განხორციელდეს გეგმური ვაქცინაცია ვაქცინაციის ეროვნული კალენდრის შესაბამისად. რეკომენდაცია 39-ე – ავადობისას ფენილკეტონურიის მქონე პაციენტებში რეკომენდებულია

ამინომჟავური ფორმულის და ნახშირწყლოვანი პროდუქტის მიღება, რათა შეფერხდეს სისხლში ფენილალანინის სწრაფი მატება.

პაციენტის მხარდაჭერა

ხანგრძლივი და მკაცრი დიეტის ფონზე შეიძლება, გაჩნდეს სხვადასხვა ტიპის კვებითი პრობლემა. აღნიშნული სტრესულია როგორც პაციენტისთვის, ასევე მათი მშობლებისთვის. ეს პრობლემები უფრო მეტად დამახასიათებელია მცირეწლოვან ბავშვებში. ჯანმრთელ პოპულაციასთან შედარებით, კვებითი ნეოფობია მეტად დამახასიათებელია ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტებისათვის. ადრეულ ასაკშივე ჩარევა და ფსიქოლოგის დახმარება მნიშვნელოვანია ასეთ პრობლემებთან გასამკლავებლად. სტრატეგია, რომელიც გამოიყენება კვებითი პრობლემების დროს, დამყარებულია მზრუნველის პოზიტიურ როლზე, რაც აუცილებლად გულისხმობს ახალი საკვების გასინჯვას და კვებითი ქცევის ჩამოყალიბებას. აღწერილია მრავალი შემთხვევა, როდესაც ბავშვები უარს ამბობენ ამინომჟავური ფორმულის მიღებაზე. კვლევამ აჩვენა, რომ ეს პრობლემა პაციენტების 50%-ს აღენიშნებოდა იმის მიუხედავად, რომ ეს პაციენტები ამინომჟავურ ფორმულას ახალშობილობის პერიოდიდან იღებდნენ. მოზარდებსა და ზრდასრულებში კვებითი პრობლემები შედარებით იშვიათია. მნიშვნელოვანია, მკურნალობის კურსის დროს პაციენტს მკურნალი ექიმის მუდმივი მხარდაჭერა ჰქონდეს.

რეკომენდაცია 40-ე – ჯანდაცვის სპეციალისტის მხარდაჭერა აუცილებელია მთელი ცხოვრების განმავლობაში, რათა პაციენტმა შეძლოს დაბალცილოვანი დიეტის და ჯანმრთელი კვების შენარჩუნება.

სპეციფიკური პაციენტთა ჯგუფების მკურნალობა

დაგვიანებული დიაგნოზი და არანამკურნალები ფენილკეტონურია

არსებობს სხვადასხვა დეფინიცია, რომელიც აღწერს არანამკურნალებ ფენილკეტონურიას. ყველაზე რელევანტურია

გვიან დიაგნოსტირებული და არანამკურნალები შემთხვევები. გვიან დიაგნოსტირებული შემთხვევა არის, როდესაც დიაგნოზი დასმულია 3 თვიდან 7 წლამდე ასაკში. არანამკურნალები ეწოდება პაციენტს, თუ სიცოცხლის პირველი 7 წლის განმავლობაში მას არ ჩატარებია მკურნალობა. არსებობს დაავადების მრავალი არანამკურნალები და გვიან დიაგნოსტირებული შემთხვევა, პაციენტთა მიგრაციის და ასევე სკრინინგის არარსებობის ან სკრინინგით არგამოვლენილი შემთხვევების გამო. ზოგიერთ შემთხვევაში, დიაგნოზი ისმება ზრდასრულ ასაკში იმ პაციენტებში, რომელთაც ნევროლოგიური ანამნეზი გააჩნიათ.

გვიან დიაგნოსტირებული ფენილკეტონურია

გვიან დიაგნოსტირებულ პაციენტებში დაბალცილოვანი დიეტოთერაპია არის ძალიან ეფექტური, რადგან შეიძლება გამოიწვიოს გონებრივი განვითარების გაუმჯობესება. პროცესის გაუმჯობესება უფრო ხშირია 4-6 წლის ასაკის პაციენტებში. ზოგიერთ შემთხვევაში, გაუმჯობესება ასევე აღინიშნებოდა 8 წლის და უფროსი ასაკის ბავშვებში.

არანამკურნალები ფენილკეტონურია

არანამკურნალებ პაციენტებს, რომელთაც მწვავე გონებრივი შეფერხება აქვთ, შეიძლება, დადებითი შედეგი დიეტოთერაპიაზე გადაყვანის შემდეგ ჰქონდეთ. არსებობს მრავალი კვლევა, რომელიც აღწერს სხვადასხვა სიმპტომის ცვლილებებს დიეტოთერაპიის შემდგომ, თუმცა დედებითი დინამიკა ყველა პაციენტში ნანახი არ არის. განსაკუთრებულად გაუმჯობესდება მოტორული ფუნქცია და ქცევითი თავისებურება. ასევე აღინიშნება ყურადღების გაუმჯობესება. აღინიშნება როგორც პოზიტიური, ასევე ნეგატიური სიმპტომები, როგორიცაა ხასიათის ცვლილება, ჰიპერაქტიურობა, წონის ცვლილება, გულისრევა და პირღებინება. პაციენტის

მკურნალობა ამცირებს პაციენტის მოვლის ხარჯებს ნაკლები ჰოსპიტალიზაციის და სხვადასხვა ხარჯის შემცირების მიზეზით.

დიეტოთერაპია და მონიტორინგი არანამკურნალები და გვიან დიაგნოსტირებული დაავადების დროს

დიეტოთერაპიის ინიციაციამდე აუცილებელია ინდივიდუალური მიდგომა პაციენტის მიმართ და მისი ჯანმრთელობის მდგომარეობის გათვალისწინება, განსაკუთრებით, თუკი მას მწვავე გონებრივი განვითარების დაყოვნება და ქცევითი პრობლემები აქვს. არანამკურნალებ პაციენტებში დიეტოთერაპია უნდა დაიწყოს ზედამხედველობის ქვეშ. მეურვემ უნდა გაითვალისწინოს დიეტის სირთულეები და სიმკაცრე. მეურვეს ასევე უნდა განემარტოს დიეტოთერაპიის პოზიტიური მხარეები. დიეტოთერაპიის მენეჯმენტს სჭირდება მონიტორინგი, რათა მოხდეს ფ.ა., საერთო ცილის, მიკრონუტრიენტების და კალორიების ადეკვატური მიღება. ასევე აუცილებელია ამინომჟავურ ფორმულასთან მიჩვევის პროცესი. ზოგიერთ შემთხვევაში გასათვალისწინებელია, რომ დიეტოთერაპიის ფონზე შეიძლება, განვითარდეს პაციენტის აგრესიულობა და კრუნჩხვები. პაციენტის ქცევის წინასწარ განსაზღვრა შეუძლებელია. ქცევის ცვლილებები შეიძლება, განვითარდეს დიეტიდან რამდენიმე კვირაში ან თვეში. დიეტის შეწყვეტის შესახებ გადაწყვეტილება მიიღება მხოლოდ 6 თვის შემდეგ გაუმჯობესების არარსებობის შემთხვევაში. მკურნალობის პროცესში ფ.ა. მონიტორინგი რეკომენდებულია, განხორციელდეს ყოველკვირეულად. სამიზნე ფ.ა. დონე სისხლში იქამდე არანამკურნალებ პაციენტებში არის <600 მკმოლ/ლ.

რეკომენდაცია 41-ე – რადგან გვიან დიაგნოსტირებული და არანამკურნალები ფენილკეტონურია იწვევს ნევროლოგიურ სიმპტომატიკას, კრუნჩხვას და გონებრივი განვითარების შეფერხებას ბავშვებსა და მოზარდებში, აუცილებელია, ნებისმიერი ასეთი სიმპტომის არსებობისას ფენილკეტონურიის გამოსარიცხად დიაგნოსტიკური ტესტების ჩატარება.

რეკომენდაცია 42-ე – გვიან დიაგნოსტირებული ფენილკეტონურიის შემთხვევაში, აუცილებელია მკურნალობა, რათა ფ.ა. მაჩვენებელი სისხლში იყოს ნორმაში. მკურნალობა უნდა გაგრძელდეს, მინიმუმ, 6 თვის განმავლობაში.

არანამკურნალებ შემთხვევაში, აუცილებელია მკურნალობის და მისი ბენეფიტების შესახებ ინფორმაციის მიწოდება, მაგრამ მკურნალობის ინიციაციისათვის აუცილებელია ინდივიდუალური და პერსონალიზებული მიდგომა.

უწყვეტი მკურნალობა და დიეტოთერაპია

ქრონიკული დაავადებებისათვის დამახასიათებელია მკურნალობის კურსის შეწყვეტა. ინფორმაციის მიწოდება და მკურნალობის მნიშვნელობის ცოდნა პაციენტებში არ უზრუნველყოფს მკურნალობის კურსის შენარჩუნებას. ინფორმაციის მიწოდება შესაძლებელია კონსულტაციით და სხვადასხვა სოციალური პროგრამით, საზაფხულო სკოლების მოწყობით, თუმცა ეს არ აუმჯობესებს მეტაბოლურ კონტროლს და მკურნალობის შეუწყვეტლად მიმდინარეობას. მოტივაცია შეიძლება იყოს უფრო მეტად ეფექტური, ვიდრე განათლება.

რეკომენდაცია 43-ე – პაციენტმა რომ არ შეწყვიტოს მკურნალობის კურსი, აუცილებელია როგორც ცოდნის ამაღლება, ასევე მოტივაცია.

რეკომენდაცია 44-ე – პაციენტებში <12 წ., როდესაც >50% შემთხვევაში ფ.ა. რაოდენობა არ არის ნორმის ფარგლებში 6 თვის განმავლობაში აუცილებელია:

1) ფ.ა. განსაზღვრის და კლინიკაში პაციენტების ვიზიტების სიხშირის გაზრდა;

2) ფსიქოლოგის და სოციალური მუშაკის ჩართვა;

3) პაციენტის შესაძლო ჰოსპიტალიზაციის განხილვა.

თუ პაციენტს შემთხვევათა 100%-ში არ აქვს ფ.ა. ნორმალური მაჩვენებელი სისხლში 6 თვის განმავლობაში, პაციენტი არ იცავს დიეტოთერაპიას და არ მიდის ვიზიტზე ექიმთან, მაშინ

აუცილებელია სოციალური სერვისების და ბავშვის უფლებების დაცვის სპეციალისტის ჩართვა.

ფარმაკოლოგიური მკურნალობა

BH4 მკურნალობა

BH4 გამოიყენება ფენილკეტონურიით დაავადებულთა კონკრეტული ჯგუფის სამკურნალოდ. ფენილალანინ ჰიდროქსილაზის ფერმენტის მაღალი რეზიდუალური აქტივობის მქონე პაციენტებში მკურნალობა მეტად შედეგიანია. BH4 ზოგიერთ ევროპულ ქვეყანაში რეგისტრირებული არ არის. კვლევებმა აჩვენა, რომ BH4 მკურნალობა ეფექტურია სისხლში ფ.ა. რაოდენობის შესამცირებლად, იმ პაციენტებში რომელთაც აქვთ პასუხი BH4 მკურნალობაზე. მნიშვნელოვანია ასევე სიცოცხლის ხარისხის გაუმჯობესება ფენილკეტონურიის მქონე პაციენტებში. BH4 მკურნალობის ხარჯთეფექტურობა დადგენილი არ არის, რადგან უცილო პროდუქტები და ამინომჟავური ფორმულის მოხმარება მაინც საჭიროა. BH4 მიმართ დადებითი პასუხი განისაზღვრება ბუნებრივი ცილის მიმართ ტოლერანტობის 100%-ით მატებით, სისხლში ფენილალანინის ნორმალური მაჩვენებელის შენარჩუნების ფონზე. ასევე BH4 მიმართ დადებითი პასუხი არის >75%-ით გაუმჯობესებული მეტაბოლური კონტროლი და სისხლში ფ.ა. დონე რჩება ნორმაში ბუნებრივი ცილის მოხმარების შემცირების გარეშე. BH4 დანიშვნა ხდება მხოლოდ პრეპატარის მიმართ დადასტურებული დადებითი პასუხის შემთხვევაში. თუ მკურნალობის პერიოდში გაუმჯობესება არ არის, მაშინ აუცილებელია პრეპარატის მოხსნა.

რეკომენდაცია 45-ე – ფენილალანინ ჰიდროქსილაზის უკმარისობის მქონე პაციენტებს, რომელთაც აქვთ დადებითი პასუხი BH4 მკურნალობაზე, გამოუვლინდებათ ფ.ა. მიმართ მაღალი ტოლერანტობა და გაუმჯობესებული მეტაბოლური კონტროლი.

რეკომენდაცია 46-ე – BH4 მკურნალობა ითვლება ეფექტურად თუ ბუნებრიცი ცილის მიმართ ტოლერანტობა იზრდება 100%-ით,

სისხლში ნორმალური ფ.ა. ფონზე ან გაუმჯობესებული მეტაბოლური ფუნქციის მიღწევისას (>75% შემთხვევებში ფ.ა. ნორმალური მაჩვენებელი).

BH4 მკურნალობა და ორსულობა

მედიკამენტების კლინიკური კვლევა ორსულობისას არაეთიკურია, შესაბამისად ორსულობისას BH4 გამოყენების შესახებ ინფორმაცია არასაკმარისია. არ არსებობს კვლევა და BH4 დოზირების შესახებ ინფორმაცია ორსულობისას. სხვადასხვა კვლევამ, რომელშიც ორსულები ჩასახვამდე და ორსულობისას იღებდნენ BH4-ის დოზას 3-17 მკ/კგ სხეულის წონაზე, არ გამოავლინა ნაყოფის რაიმე პათოლოგია. ასევე გამოვლინდა, რომ BH4-ით ნამკურნალები პაციენტების ახალშობილებს ჰქონდათ ჯანმრთელობის უკეთესი მგომარეობა. BH4-ით მკურნალობა შესაძლებელია, გაგრძელდეს ორსულობისას მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ პაციენტი არის მკურნალობაზე დადასტურებულად დადებითი პასუხის მქონე. BH4-ზე დადებითი პასუხის პოტენციურობა ვლინდება გენოტიპირებით და BH4-ით დატვირთვის ტესტით.

რეკომენდაცია 47-ე – თუ პაციენტს უჭირს სამიზნე ფ.ა. რაოდენობის მიღწევა სისხლში ჩასახვამდე და ორსულობისას, აუცილებელია, განხილული იყოს პაციენტთან BH4 გამოყენება.

BH4-ით დატვირთვის ტესტი და მკურნალობა

მკურნალობის დაწყებამდე აუცილებელია პაციენტის შეფასება, არის თუ არა ის BH4-ით მკურნალობაზე დადებითი პასუხის მქონე. ამის გარკვევა შესაძლებელია პაციენტის გენოტიპირებით ან BH4-ით დატვირთვის ტესტით. ყველა პაციენტს, გარდა პაციენტებისა, რომელთაც აქვთ 2 მუტაცია ნულოვანი ტოლერანტობით, შეიძლება ჩაუტარდეს ტესტი BH4-ზე. მოკლევადიანი ტესტირება გრძელდება 48 საათი ევროპაში და 28 დღე ამერიკაში, რადგან დადებითი პასუხი მკურნალობაზე შეიძლება განვითარდეს დატვირთვიდან რამდენიმე კვირაში ან ზოგჯერ თვეში. 24-საათიანი ტესტი ახალშობილებში გამოავლენს როგორც მკურნალობაზე პასუხს,

ასევე BH4-ის ნაკლებობას. >30%-იანი ფ.ა. შემცირება სისხლში განიხილება როგორც დადებითი პასუხი. ტესტის ჩატარებისას აუცილებელია პაციენტის ინდივიდუალური თვისებების გათვალისწინება. პაციენტებში, რომელთაც აქვთ დაბალი ფ.ა., საწყისი სამკურნალო დოზა არის 10-20 მგ/კგ. დოზის დაზუსტებას შეიძლება, ხანგრძლივი პერიოდი დასჭირდეს. BH4-ით მკურნალობისას ხდება ბუნებრივი ცილის მატება და ეტაპობრივად ამინომჟავური ფორმულის დაკლება. ბოლო ნაბიჯია BH4 დოზის მინიმალურამდე დაწევა ისე, რომ ფ.ა. რაოდენობა სისხლში დარჩეს ნორმის ფარგლებში. ბუნებრივი ცილების მატება უნდა მოხდეს ექსკლუზიურად არაცხოველური ცილების ხარჯზე.

რეკომენდაცია 48-ე – მნიშვნელოვანია, ყველა პაციენტს მიეცეს საშუალება, იცოდეს როგორი იქნება მისი მკურნალობის პასუხი BH4-ის მიმართ. თუ პაციენტს გენოტიპირებით გამოუვლინდა 2 მუტაცია, რომელთაც აქვთ ნულოვანი ტოლერანტობა ფ.ა. მიმართ, ამ შემთხვევაში BH4-ით ტესტირება მოწოდებული არ არის. თუ პაციენტს აქვს 2 მუტაცია, რომელიც ითვლება BH4-ით მკურნალობაზე დადებითი პასუხის მქონედ, მაშინ აუცილებელია დატვირთვის ტესტის ჩატარება.

რეკომენდაცია 49-ე – BH4-ით დატვირთვის ტესტი იმ პაციენტთა გამოსავლენად კეთდება, რომელთაც ექნებათ დადებითი პასუხი მკურნალობაზე. BH4-ზე ტესტირება ხდება ფ.ა. განსაზღვრით ერთჯერადი BH4-ის დოზის მიღების შემდეგ (20 მგ/კგ). ტესტირება უნდა იყოს 48 საათიანი, მეორე დოზას პაციენტი მიიღებს 24 საათში. ახალშობილებში ტესტირება უნდა მოხდეს დიაგნოზის დადასტურებისთანავე, მაგრამ არ უნდა აღემატებოდეს 24 საათს, რათა თავიდან აცილებული იყოს მკურნალობის დაწყების დაგვიანება.

8.11.3 ეროვნული გაიდლაინი – ფენილკეტონურიით დაავადებული ორსულის მართვა

ფენილკეტონურია არის მემკვიდრული ტიპის, სიცოცხლისათვის საშიში მდგომარეობა, რომლის დროსაც გვხვდება ფერმენტის

ნაკლელობა ან არარსებობა მისი სინთეზის დარღვევის გამო. ფენილკეტონურია არის ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი მეტაბოლური დაავადება, რომლის სიხშირე მერყეობს და სხვადასხვა პოპულაციისთვის შეიძლება იყოს ინდივიდუალური. საქართველოს პოპულაციაში ეს ციფრი შეადგენს ცოცხალ ახალშობილზე 1:6060, ევროპის ქვეყნებისთვის საშუალოდ 1:10000 ცოცხალ ახალშობილზე. არანამკურნალები პაციენტების უმეტეს ნაწილს განუვითარდება გონებრივი გავითარების შეფერხება და სხვა ტიპის ნევროლოგიური სიმპტომატიკა. მრავალ ქვეყანაში, მათ შორის, საქართველოში, ფენილკეტონურიის დიაგნოსტიკა მეტაბოლურ დაავადებებზე სკრინინგის შედეგად ახალშობილობის პერიოდში ხდება. პაციენტებს, რომელთაც აქვთ დაავადება და არ უტარდებათ მკურნალობა ფენილალანინის შემზღუდველი დიეტოთერაპიით, გამოუვლინდებათ ჯანმრთელობის სხვადასხვა მდგომარეობა: კანის და თვალის პიგმენტის ნაკლებობა, მიკროცეფალია, კრუნჩხვა, ზრდისა და განვითარების ეტაპების ჩამორჩენა. ახალშობილთა სკრინინგმა განაპირობა დაავადების ადრეული გამოვლენა და მკურნალობის პირველადი სიმპტომების გამოვლენამდე ინიცირება, რასაც ფენილკეტონურიის წარმატებით სამართავად გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს. არანაკლებ მნიშვნელოვანია ფენილკეტონურიით დაავადებული ორსული პაციენტების მართვა, რადგან სისხლში მომატებული ფენილალანინი აისახება ნაყოფის განვითარებაზე და იწვევს ნაყოფის სხვადასხვა ტიპის ანომალიის ჩამოყალიბებას.

ფენილკეტონურია და ორსულობა

ფენილკეტონურიის მკურნალობის ძირითად მიზანს დედის ფენილკეტონურიის სინდრომის თავიდან აცილება წარმოადგენს. ორსულობის დროს სისხლში მაღალი ფენილალანინის მაჩვენებელი ნაყოფზე ტერატოგენულ ზემოქმედებას განაპირობებს, რომელიც ნაყოფის ზრდის შეფერხებაში, განვითარების ეტაპების ჩამორჩენაში, მიკროცეფალიასა და გულის თანდაყოლილი მანკის

განვითარებაში გამოიხატება. თუ დაცულია მკურნალობის რეკომენდაციები, ამ შემთხვევაში, გამოსავალი დადებითია, ისევე როგორც ზოგად პოპულაციაში.

გულის თანდაყოლილი მანკის რისკი

სხვადასხვა კვლევაში აღწერილია ახალშობილები, რომელთაც გულის თანდაყოლილი მანკი განუვითარდათ. აღნიშნული ახალშობილების დედების სისხლში ფენილალანინის შემცველობა ორსულობის დროს იყო >1200 მკმოლ/ლ, ან მერყეობდა 900-1200 მკმოლ/ლ ფარგლებში. როდესაც დედის სისხლში ფენილალანინის შემცველობა ორსულობისას შეადგენდა 120-360 მკმოლ/ლ-ს გესტაციის პირველი 8 კვირის განმავლობაში, გულის თანდაყოლილი მანკის შემთხვევები არ გამოვლენილა. როდესაც ფენილალანინის რაოდენობა იყო 360-600 მკმოლ/ლ, გამოვლინდა 1 შემთხვევა, 600-900 მკმოლ/ლ – გამოვლინდა 5 შემთხვევა, ხოლო >900 მკმოლ/ლ – გამოვლინდა 26 შემთხვევა. არანამკურნალებ ან არაოპტიმალურად ნამკურნალებ ორსულებში ნაყოფის ანომალიის რისკი საგრძნობლად მომატებულია.

მკურნალობის აუცილებლობის არარსებობა

ფენილკეტონურიით დაავადებული ორსულების მკურნალობა არ არის აუცილებელი, თუკი მკურნალობის გარეშე მათ სისხლში ფენილალანინის რაოდენობა <360 მკმოლ/ლ-ს შეადგენს. ეს ფაქტი სხვადასხვა კვლევით არის დადასტურებული.

რეკომენდაცია 1-ელი – არანამკურნალები პაციენტები, რომელთა ფენილალანის რაოდენობა <360 მკმოლ/ლ-ია, არ საჭიროებენ მკურნალობას არც ორსულობამდე და არც ორსულობისას.

მკურნალობის მიზნები/სამიზნე ფენილალანინის რაოდენობა

ფენილკეტონურიით დაავადებულმა ქალბატონებმა ფენილალანინის შემზღუდველი დიეტოთერაპია უნდა დაიწყონ ჩასახვამდე. ასეთ შემთხვევაში, ახალშობილები სიცოცხლეს იწყებენ დამაკმაყოფილებელი პოტენციალით. კვლევებმა აჩვენა, რომ

დედის სისხლში ფენილალანინის რაოდენობა <360 მკმოლ/ლ ორსულობისას სამომავლოდ უარყოფითად არ იმოქმედებს ბავშვის IQ-ზე, თუმცა ზედმეტად მკაცრმა დიეტამ შეიძლება გამოიწვიოს ნაყოფის ზრდის შეფერხება, ის ასევე ზრდის დიაბეტის, გულსისხლძარღვთა სისტემის დაავადებების, ჰიპერტენზიის რისკს. შესაბამისად, ორსულობისას ფენილალანინის შემცველობა სისხლში <120 მკმოლ/ლ არ არის რეკომენდებული, რადგან ითვლება, რომ არანამკურნალები პაციენტები, რომელთა ფენილალანინის დონე სისხლში არ აღემატება 600 მკმოლ/ლ-ს, მკურნალობას არ საჭიროებენ. თუმცა რეპროდუქციულ ასაკში ქალბატონებისთვის რეკომენდებულია მცირე დოზით ამინომჟავური დანამატის მიღება გემოს მიმღებლობისთვის. სამიზნე ფენილალანინის დონის მიღწევა სასურველია ორსულობის დადგომამდე. ნორმალური ფენილალანინის რაოდენობა სისხლში უნდა ჩამოყალიბდეს ჩასახვამდე, სულ ცოტა, 2 კვირით ადრე.

რეკომენდაცია მე-2 – ნამკურნალებ ორსულ პაციენტებში ფენილალანინის დონე უნდა იყოს 120-360 მკმოლ/ლ.

რეკომენდაცია მე-3 – სამიზნე ფენილალანინის დონე სისხლში უნდა იყოს მიღწეული ორსულობის დადგომამდე, ან თუ ორსულობა უკვე დამდგარია, ამ შემთხვევაში, რაც შეიძლება, სწრაფად.

ორსულობის დაგეგმვა და მეთვალყურეობა

დედის ფენილკეტონურია მაღალი რისკის ორსულობად განიხილება. ექიმთან ვიზიტების მინიმალური რაოდენობა არის ტრიმესტრში 1 ვიზიტი, თუმცა სასურველია უფრო ხშირი ვიზიტები. მეტაბოლური კონტროლი ხორციელდება ჩასახვამდე სისხლში ფენილალანინის ყოველკვირეულად განსაზღვრით, ხოლო ჩასახვის შემდგომ – კვირაში 2-ჯერ. თუ ორსულობა არ დადგა 1 წლის განმავლობაში, აუცილებელია პაციენტის რეპროდუქტოლოგთან გადამისამართება, ვინაიდან ფენილკეტონურიით დაავადებული ორსული ითვლება რისკის ჯგუფად. აუცილებელია ნაყოფზე დეტალური მეთვალყურეობა

ულტრასონოგრაფიული კვლევით. მშობიარობის შემდგომ პაციენტების მოვლა არის რუტინული, ისევე როგორც ჯანმრთელ პოპულაციაში. პაციენტმა სასურველია, გააგრძელოს ფენილალანინის შემზღუდველი დიეტოთერაპია.

რეკომენდაცია მე-4 – ნაყოფის განვითარების შეფერხების მაღალი რისკის გამო, დედის ფენილკეტონურია და ორსულობა ითვლება მაღალ რისკჯგუფად. ამის მიზეზს ასევე წარმოადგენს მეტაბოლური კონტროლის სიძნელე. მნიშვნელოვანია ორსულის ზედამხედველობა მრავალდისციპლინური გუნდის მიერ.

რეკომენდაცია მე-5 – ფენილალანინის განსაზღვრა სისხლში უნდა მოხდეს მინიმუმ 1-ხელ კვირაში ჩასახვამდე და მინიმუმ 2-ჯერ კვირაში ჩასახვის შემდგომ.

რეკომენდაცია მე-6 – რადგან ფენილკეტონურია და ორსულობა არის მაღალი რისკის ორსულობა, აუცილებელია ორგანოების განვითარების სკრინინგისთვის ულტრაბგერითი კვლევის გამოყენება 18-22 კვირაზე.

რეკომენდაცია მე-7 – მშობიარობის შემდგომ პაციენტს ესაჭიროება სტანდარტული მოვლა, ისევე როგორც ჯანმრთელ პაციენტს. აუცილებელია, პაციენტს ვურჩიოთ დიეტოთერაპიის გაგძელება მშობიარობის შემდგომაც.

რეკომენდაცია მე-8 – დიეტოთერაპიის სიმწვავის გათვალისწინებით, აუცილებელია, წყვილს ვურჩიოთ რეპროდუქტოლოგთან ვიზიტი, თუ ჩასახვა არ მოხდა დაუცველი სქესობრივი კონტაქტიდან 6 თვის განმავლობაში.

მშობიარობა და ახალშობილის მოვლა

მშობიარობის შემდგომ თანდაყოლილი მანკების მქონე ახალშობილები სპეციფიკურ მოვლას საჭიროებენ. ექოკარდიოგრამა აუცილებელია, ჩატარდეს ყველა ახალშობილთან, რომელთა დედის სისხლში ჩასახვისას ფენილალანინი იყო მაღალი. ახალშობილების მოვლა სუბოპტიმალური ორსულობის შემთხვევაში უნდა მოხდეს სპეციალიზებულ ცენტრებში, სხვა მაღალი რისკის ჯგუფის ახალშობილების მსგავსად.

არასასურველი ორსულობის პრევენცია

დაუგეგმავი ორსულობა ფენილკეტონურიით დაავადებულ ქალბატონებში ჯანმრთელობის მნიშვნელოვანი პრობლემაა. 2008 წელს ორსულობების 44% ევროპაში იყო დაუგეგმავი. დედის ფენილკეტონურიის სინდრომის განვითარება საჭიროებს პრევენციას. მნიშვნელოვანია პაციენტის კონსულტირება ამ საკითხზე. პაციენტების რეგისტრის არსებობა და მათთან მუდმივი კონტაქტი უაღრესად მნიშვნელოვანი საკითხია. რეპროდუქციული ასაკის ფენილკეტონურიით დაავადებულმა პაციენტებმა ყველა სახის ჰიპერფენილალანინემიის შემთხვევაში უნდა მიიღონ ინფორმაცია ოჯახის დაგეგმვისა და შესაძლო გართულებების შესახებ. 12 წლის ასაკიდან პაციენტებმა სისტემატურად უნდა მიიღონ განათლება პროფესიონალებთან კონსულტაციის გზით. ფენილკეტონურიის გუნდის მინიმუმ 1 წევრს უნდა შეეძლოს პაციენტის კონსულტირება სქესობრივ და რეპროდუქციულ საკითხებზე. მნიშვნელოვანია რჩევების კონკრეტული პაციენტისთვის ინდივიდუალიზება. ასევე მნიშვნელოვანია რელიგიური და კულტურული ასპექტების გათვალისწინება.

რეკომენდაცია მე-9 – არასასურველი ორსულობის თავიდან არიდებას მნიშვნელოვანი ძალისხმევა სჭირდება. სქესობრივი განათლება და კონტრაცეფციის შერჩევა აღნიშნული საკითხის მოგვარების საკვანძო ელემენტს წარმოადგენს.

კვებითი რეკომენდაციები ორსულობის დროს ფენილკეტონურიით დაავადებულ პაციენტებში

პაციენტის კვებითი სტატუსი მნიშვნელოვან ზემოქმედებას ახდენს ორსულობის მიმდინარეობაზე. კვებითი მენეჯმენტი მნიშვნელოვანი ასპექტია ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტის მართვისას. წონის კლება მკაცრი დიეტის ფონზე, ფოლიუმის მჟავას და ვიტამინ B12-ის დეფიციტი გავლენას ახდენს დაავადების გამოსავალზე. პრაქტიკული ჩვევების გამომუშავება

მნიშვნელოვანია, რათა პაციენტმა საკუთარი დიეტოთერაპიის სწორი მენეჯმენტი შეძლოს.

ფენილალანინის მიმართ ტოლერანტობა

დედის ფენილალანინის მიმართ ტოლერანტობა დაავადების სიმწვავით განისაზღვრება. ტოლერანტობა იცვლება ორსულობის პერიოდში და სხვადასხვა ასპექტზეა დამოკიდებული, მაგალითად, ორსულობის ტიმესტრი, ამინომჟავური კომპლექსის მიღება და სხვა. თუ ნაყოფს ასევე აღენიშნება დაავადება, (იხ. ცხრილი 6). ფენილალანინის მიმართ ტოლერანტობა არ იმატებს. მეორე ტრიმესტრიდან იწყება ფენილალანინის მიმართ გაზრდილი მოთხოვნილების ფაზა, რომელიც დედის და ნაყოფის ანაბოლიზმითაა გამოწვეული. რადგან ფენილალანინი არის ესენციური ამინომჟავა, თუკი სისხლში მისი დონე არის <120 მკმოლ/ლ, ფენილალანინის მიღება უნდა გაიზარდოს 50-100 მგ/დღ. რაც უფრო ხანგრძლივია სისხლში ფენილალანინის დაბალი კონცენტრაციის ფაზა, მით უფრო მაღალია ნაყოფის განვითარების ჩამორჩენის რისკი.

რეკომენდაცია მე-10 – ორსულობისას ფენილალანინის შემცველობა <120 მკმოლ/ლ არ არის რეკომენდებული.

რეკომენდაცია მე-11 – ფენილალანინის მიღება უნდა გაიზარდოს 50-100 მგ/დღ-ით თუ სისხლში ფენილალანინის დონე იქნება <120 მკმოლ/ლ ორსულობის ნებისმიერ მომენტში.

წონის მატება და ენერგეტიკული მოთხოვნილება

წონის კლების გამო ორსულობის პირველ ტრიმესტრში ხშირია ფენილალანინის კონცენტრაციის მატება სისხლში. არაადეკვატური ენერგეტიკული ღირებულების მიღება ორსულობისას შეიძლება გამოწვეული იყოს უცილო პროდუქტების მწირი გემოვნებითი ღირებულებით, ამინომჟავური ნარევის ხელმიუწვდომლობით, მადის კარგვით, რომელიც დაკავშირებულია გულის რევასთან, და პირღებინებით. ნაყოფის მიკროცეფალიის განვითარების რისკი მნიშვნელოვნად იკლებს თუ ხდება დედის წონის ადეკვატური

მატება. ენერგეტიკული მოთხოვნილება ინდივიდუალურია ყველა პაციენტში, მაგრამ გასათვალისწინებელია ორსულობამდე არსებული სხეულის მასის ინდექსი, წონის მატების დონე, დედის ასაკი, გესტაციური ასაკი, ფიზიკური აქტივობა და სისხლში ფენილალანინის კონტროლი (იხ. ცხილი 7). საუკეთესო ინდიკატორს წარმოადგენს დედის წონის მატება და ახალშობილის დაბადების წონა 3.1-3.6 კგ. დედის წონის მატების ოპტიმალური მაჩვენებელია 10-14 კგ. თუ სახეზე გვაქვს წონის კლება, აუცილებელია კვების გაძლიერება იქამდე, სანამ სახეზე არ გვექნება წონის ადეკვატური ნამატი. თუმცა ასევე გასათვალისწინებელია, რომ ნორმაზე მეტად წონის მატება ასევე ასოცირებულია რისკის ჯგუფის ორსულობასთან. ფენილეკტონურიით დაავადებულ ორსულებსა და ჯანმრთელ პოპულაციაში წონის მატება უნდა იყოს მსგავსი.

რეკომენდაცია მე-12 – წონის კლება უნდა იყოს თავიდან აცილებული განსაკუთრებით ორსულობის პირველ ტრიმესტრში. ასევე თავიდან უნდა იყოს აცილებული წონის სწრაფი მატება. ჯანმრთელი წონის შენარჩუნება უნდა იყოს მიღწეული მთელი ორსულობის განმავლობაში.

ცილების მიმართ მოთხოვნილება

ორსულობისას ცილის მიმართ დამატებითი მოთხოვნილება სხეულის მასის მატებას უკავშირდება. ჯანმრთელ პოპულაციაში ცილების მოხმარების გაზრდა რეკომენდებულია 1 გრ/დღ-ით პირველ ტრიმესტრში, 10 გრ/დღ-ით მეორე ტრიმესტრში და 31 გრ/დღ-ით მესამე ტრიმესტრში. ზოგიერთ ლიტერატურაში აღწერილია ამინომჟავური კომპლექსის მიღების მატების მნიშვნელობა 15%-ით. ამინომჟავური კომპლექსის მცირე ოდენობით მიღება ასოცირებულია სისხლში ფენილალანინის მაღალ კონცენტრაციასთან. პაციენტები, რომლებიც იღებენ რეკომენდებულზე 50 %-ით ნაკლებ ცილას, განსაკუთრებით ორსულობის პირველ ტრიმესტრში, ახასიათებთ ზოგად პოპულაციასთან შედარებით ნაყოფის გულის თანდაყოლილი

მანკის განვითარების მომატებული რისკი. ორსულობისას რეკომენდებულია საერთო ცილის ≥70 გრ/დღ ოდენობით მიღება, თუმცა მნიშვნელოვანია პაციენტის წონის ინდივიდუალური განხილვა.

რეკომენდაცია მე-13 – ორსულ პაციენტებში ცილაზე გაზრდილი მოთხოვნილების კომპენსირებისათვის აუცილებელია დამატებითი ცილის მიღება. დღიური ცილის (ბუნებრივი ცილის და ამინომჟავური დანამატის კომბინაციით) ოდენობა უნდა შეადგენდეს ≥70გრ/დღ.

თიროზინით დატვირთვა

დედის ფენილკეტონურიის ფონზე თიროზინის დამატების აუცილებლობის შესახებ მონაცემები მწირია. ვინაიდან თიროზინი ფენილალანინისგან იწარმოება, სისხლში ფენილალანინის სიმცირის გამო ეს პროცესი შეფერხებულია. საყურადღებოა ის ფაქტი, რომ ყველა ამინომჟავური დანამატი შეიცავს თიროზინს, რაც ნიშნავს, რომ პაციენტი თუ იღებს ამინომჟავურ დანამატს, თიროზინის ცალკე მიღება აუცილებელი არ არის. კვლევებმა ვერ აჩვენა კორელაცია დედის სისხლში თიროზინის შემცველობასა და ნაყოფის მდგომარეობას შორის.

რეკომენდაცია მე-14 – თიროზინის მიღება რეკომენდებულია მინიმუმ 6 გრ/დღ ოდენობით. ეს რაოდენობა არის ამინომჟავურ დანამატში, რომელიც სრულად აკმაყოფილებს თიროზინის ყოველდღიურ მოთხოვნილებას ორსულ პაციენტებში.

სასწრაფო დიეტოთერაპია დაუგეგმავი ორსულობის შემთხვევაში

ორსულ პაციენტებში, იმ შემთხვევაში, თუ ორსულობა არ იყო დაგეგმილი, აუცილებელია ფენილალანინის მიღების შეზღუდვა. პაციენტებს რომლებიც დაორსულდნენ ფენილალანინის მაღალი კონცენტრაციის პირობებში, დასჭირდებათ განსაკუთრებული ზედამხედველობა, რათა მოხდეს ფენილალანინის დონის

შემცირება სამიზნე რაოდენობამდე (იხ. ცხრილი 8). დასაწყისში ფენილალანინის მიღება იქნება ისეთივე, როგორც 1-5 წლის ასაკში და დამოკიდებული იქნება დაავადების სიმწვავეზე.

რეკომენდაცია მე-15 – დაუგეგმავი ორსულობის შემთხვევაში, პაციენტმა უნდა მიმართოს ექიმს პირველი 24 საათის განმავლობაში, რათა მოხდეს პაციენტთან დოეტოთერაპიის ინიციაცია და ფენილალანინის კონცენტრაციის ნორმალიზება <7 დღის განმავლობაში. ფენილალანინი უნდა განისაზღვროს მკურნალობის დაწყებამდე. სასწრაფო დიეტა უნდა მოიცავდეს ცილას ≥70 გრ/დღ ოდენობით. დასაწყისისთვის სამიზნედ უნდა იქნეს მიჩნეული ფენილალანინის მიმართ ტოლერანტობა, ისევე როგორც 1-5 წლის ასაკში. მკურნალობა დამოკიდებულა დაავადების სიმწვავეზე.

გულისრევა და პირღებინება

გულისრევა და პირღებინება შემთხვევათა 85 %-ში გვხვდება. ამან შეიძლება, გავლენა მოახდინოს წონის მატებასა და დიეტის ადეკვატურობაზე. საბოლოოდ, ეს გამოიწვევს ფენილალანინის კონცენტრაციის მატებას სისხლში. სიმპტომები ძირითადად გამოვლინდება 5 კვირის ასაკში და გრძელდება 12 კვირამდე (იხ. ცხრილი 9). ნაზოგასტრალური ზონდის გამოყენება რეკომენდებულია განსაკუთრებულად მწვავე შემთხვევების დროს, თუმცა ინფექციური დაავადებების რისკის გათვალისწინება მნიშვნელოვანია აღნიშნული პროცედურის დროსაც.

რეკომენდაცია მე-16 – ფენილკეტონურიით დაავადებულ ორსულებში გულისრევა და პირღებინება უნდა იყოს ნამკურნალები, რათა არ მოხდეს საკვების და ამინომჟავური დანამატის არაადეკვატური მიღება, რაც გამოიწვევს სისხლში ფენილალანინის კონტროლის შეფერხებას, დედის წონის მატების შეფერხებას და გაზრდის ნაყოფის განვითარების ხელის შეშლის რისკს.

ფოლიუმის მჟავით დატვირთვა

ფოლიუმის მჟავა მნიშვნელოვანია როგორც ჩასახვამდე, ასევე ორსულობის დროს. მისი მიღება მნიშვნელოვნად ამცირებს ნერვული მილის დეფექტების განვითარების რისკს. პირველი 12 კვირის განმავლობაში პაციენტებს ენიშნებათ ფოლიუმის მჟავა 400 მკგრ/დღ ოდენობით. მიუხედავად იმისა, რომ ამინომჟავური დანამატი შეიცავს ფოლიუმის მჟავას, მისი დამატებით დანიშვნა რეკომენდებულია ორსულობის ადრეულ ეტაპზე. სისხლში უნდა მოხდეს ჰომოცისტეინის განსაზღვრა, რათა თავიდან აცილებული იყოს ვიტამინ B12-ის უკმარისობა.

რეკომენდაცია მე-17 – ამინომჟავურ დანამატში ფოლიუმის მჟავას შემცველობის მიუხედავად, ყოველდღიურად 400 მკ/გრ ფოლიუმის მჟავას მიღება რეკომენდებულია ჩასახვამდე და ორსულობის პირველი 12 კვირის განმავლობაში.

ეიკოზაპენტანის მჟავას EPA და დოკოზაჰექსანის მჟავას DHA ოპტიმალური კონცენტრაცია

EPA და DHA მნიშვნელოვანი კომპონენტებია ორსულთათვის. ისინი ამცირებენ ნაადრევი მშობიარობის რისკს. ფენილკეტონურიით დაავადებული ორსული პაციენტებისთვის რეკომენდებულია მათი დამატებით მიღება ≥200 მგ/დღ ოდენობით. მისი მიღება ასევე რეკომენდებულია ჩასახვამდე პერიოდში. ბევრი ამინომჟავური დანამატი შეიცავს ამ ორივე ნივთიერებას. მნიშვნელოვანია, მოხდეს ცხიმოვანი მჟავების სტატუსის განსაზღვრა ჩასახვამდე ან ორსულობის ადრეულ ფაზაში.

რეკომენდაცია მე-18 – 200 მგ/დღ DHA მიღება რეკომენდებულია ფენილკეტონურიით დაავადებული ყველა პაციენტისთვის, რომელიც გეგმავს ორსულობას და ასევე ორსულობისას.

ნუტრიენტების მონიტორინგი

მნიშვნელოვანია ძირითადი ნუტრიენტების მონიტორინგი ჩასახვამდე და ორსულობის დადგომისას. შემდგომი მონიტორინგი საჭირო ხდება მხოლოდ მწვავე უკმარისობის დროს.

რეკომენდაცია მე-19 – მნიშვნელოვანი ნუტრიენტები, რომელთა განსაზღვრა უნდა მოხდეს ჩასახვამდე და ორსულობისას, მოიცავს: ფოლიუმის მჟავას, ვიტამინ B12-ს, ჰომოცისტეინს, ფერიტინს, სისხლის საერთო ანალიზს, სისხლში ამინომჟავების რაოდენობრივ განსაზღვრას. რომელიმე კომპონენტის უკმარისობის შემთხვევაში აუცილებელია დამატებითი მონიტორინგი მეორე და მესამე ტრიმესტრში.

ძუძუთი კვება და ლაქტაცია

ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტების ახალშობილებს ახასიათებთ მეტაბოლიზმი დედის რძეში არსებული ფენილალანინის მიმართ. ძუძუთი კვების ერთადერთ კონტრაინდიკაციას დედის BH4-ით მკურნალობა წარმოადგენს. არსებობს ცნობა იმის შესახებ, რომ ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტების რძე ჯანმრთელ პოპულაციასთან შედარებით ფენილალანინის უფრო მაღალ კონცენტრაციას შეიცავს. ხსენში ფენილალანინის რაოდენობა შეადგენს 130 მგ/100 მლ, 86 მგ/100 მლ 6 დღის შემდგომ, ხოლო 74 მგ/100 მლ 13 დღის შემდგომ. ფენილკეტონურიით დაავადებულ დედას შეუძლია, ძუძუთი კვებოს ახალშობილი, რომელსაც ასევე აღენიშნება დაავადება. აღნიშნული დიეტა პრინციპების დაცვით ხორციელდება. ვინაიდან რძის წარმოქმნის პროცესში ენერგეტიკული მოთხოვნილება მომატებულია, მნიშვნელოვანია კვებითი ღირებულების გაზრდა 505-675 კილოკალორიით/დღ. მშობიარობის შემდგომ ხშირია სისხლში ფენილალანინის კონცენტრაციის მატება კატაბოლიზმის გამო. მშობიარობის შემდგომ მნიშვნელოვანია დედის მიერ დიეტოთერაპიის გაგრძელება.

რეკომენდაცია მე-20 – დედის ფენილკეტონურიის შემთხვევაში არ არსებობს ძუძუთი კვების კონტრაინდიკაცია, იმის მიუხედავად, ახალშობილს გამოუვლინდება თუ არა ფენილკეტონურია.

რეკომენდაცია 21-ე – ყველა პაციენტს სჭირდება კვებითი მხარდაჭერა ლაქტაციის პერიოდში, იმის მიუხედავად, აგრძელებს თუ არა ის დიეტოთერაპიას.

საგანმანათლებლო პროგრამები ფენილკეტონურიით დაავადებულ ორსულთათვის

დაბალცილიანი დიეტა ორსული პაციენტებისთვის სირთულეს წარმოადგენს. მათ სჭირდებათ მხარდაჭერა და კონსულტაცია ამ თემაზე. მრავალი პაციენტი წარმატებულად იმყოფება დიეტაზე მთელი ცხოვრების განმავლობაში, მაგრამ მაინც უჭირს ორსულობისას სისხლში ნორმალური რაოდენობით ფენილალანინის შენარჩუნება. არსებობს სპეციალური საგანმანათლებო პროგრამები ორსული პაციენტებისთვის, რომელიც ეხმარება პაციენტს, მიიღოს მეტი განათლება დიეტოთერაპიის აუცილებლობის და მისი წარმართვის შესახებ. მნიშვნელოვანია ოჯახის მხარდაჭერა. ზოგიერთი პაციენტი მოთავსდება სტაციონარში 3-5-დღიანი ინტენსიური საგანმანათლებლო კურსისთვის. ასევე მნიშვნელოვანია, პაციენტმა დამოუკიდებლად შეძლოს ფენილალანინის სინჯის აღება ტესტირებისთვის.

რეკომენდაცია 22-ე – საგანმანათლებლო პროგრამების არსებობა აუცილებელია პაციენტების მხარდასაჭერად, როგორც ორსულობამდე, ასევე მთელი ორსულობის განმავლობაში.

BH4 მკურნალობა და ორსულობა

მედიკამენტების კლინიკური კვლევა ორსულობისას არაეთიკურია, შესაბამისად, ორსულობისას BH4 გამოყენების შესახებ მონაცემები არასაკმარისია. არ არსებობს ორსულობისას BH4 დოზირების თაობაზე კვლევის შესახებ ინფორმაცია. სხვადასხვა კვლევამ, რომელშიც ორსულები ნაყოფის ჩასახვამდე და ორსულობისას იღებდნენ BH4-ის დოზას 3-17 მკ/კგ სხეულის წონაზე, არ გამოავლინა ნაყოფის რაიმე პათოლოგია. გამოვლინდა, რომ BH4-ით ნამკურნალები პაციენტების ახალშობილებს ჰქონდათ

ჯანმრთელობის უკეთესი მგომარეობა. BH4-ით მკურნალობა შესაძლებელია, გაგრძელდეს ორსულობის დროსაც იმ შემთხვევაში, თუ პაციენტი არის მკურნალობაზე დადასტურებულად დედებითი პასუხის მქონე. BH4-ზე დადებითი პასუხის პოტენციურობა ვლინდება გენოტიპირებით და BH4-ით დატვირთვის ტესტით.

რეკომენდაცია 23-ე – თუ პაციენტს უჭირს სამიზნე ფენილალანინის რაოდენობის მიღწევა სისხლში ნაყოფის ჩასახვამდე და ორსულობისას, აუცილებელია, განხილული იყოს პაციენტთან BH4 გამოყენება.

9 დასკვნები

1. გამოვლენილია 40 სხვადასხვა ტიპის ფენილალანინჰიდროქსილაზის მუტაცია, რომელთა სიხშირე გადანაწილდა შემდეგნაირად: P281L – 33.8%, IVS10-11G>A – 21.5%, R261X – 8.2%, L48S – 4.1%, R261Q – 3.4%, R408W – 2.7%, E390G – 2.7%, R270K – 2.4%, IVS2+5G>C – 2.4%, c.591del22bp – 1.4%, R252W – 1.4%, E280K – 1.4%, R243X – 1.4%, A300S – 1.0%, c.1089delG – 0.7%, V388M – 0.7%, IVS4+5G>T – 0.7%, Y204C – 0.7%, Y417N – 0.7%, EX5del – 0.7%, IVS7-5T>C – 0.7%, E178G – 0.7%, IVS4+1G>A – 0.7%, c.165delT – 0.7%, R111X – 0.3%, Y387H – 0.3%, IVS12+1G>A – 0.3%, R243Q – 0.3%, G171R – 0.3%, S349P – 0.3%, R241H – 0.3%, R158Q – 0.3%, P119S – 0.3%, P211T – 0.3%, IVS9-1G>T – 0.3%, Y343C – 0.3%, F331S – 0.3%, T380M – 0.3%, S70P – 0.3%, V177M – 0.3%.

2. კვლევაში ჩართული 149 პაციენტიდან 75.8%-ს გამოუვლინდა კლასიკური ტიპის ფენილკეტონურია, 8.05%-ს გამოუვლინდა საშუალო სიმძიმის ფენილკეტონურია, 12.75%-ს გამოუვლინდა მსუბუქი ფორმის ფენილკეტონურია, 2.68%-ს გამოუვლინდა

დაავადების მტარებლობა, ხოლო 0.67%-ს გამოუვლინდა კეთილთვისებიანი ჰიპერფენილალანინემია.

3. ფენილკეტონურიით დაავადებული პოპულაციის კვლევაში ჩართული 149 პაციენტიდან 20.1% პოტენციურად დაექვემდებარება ტეტრაჰიდრობიოპტერინით მკურნალობას.

4. პაციენტების 2.7%-ში გამოვლინდა დაავადება ფენილკეტონურიის მტარებლობა. 0.67%-ში კი PAH გენის მუტაცია არცერთ ალელზე არ გამოვლინდა.

5. 149 გამოკვკეული პაციენტიდან დაავადების ჰომოზიგოტური ფორმები გვხვდება 22%-ში.

6. გამოვლენილი 40 სხვადასხვა მუტაციიდან ფენილალანინის მიმართ ნულოვანი ტოლერანტობით ხასიათდება 72.5%, საშუალო სიმძიმის მუტაციებს მიეკუთვნება 5%, მსუბუქ მუტაციებს მიეკუთვნება 15%, ჰიპერფენილალანინემიას მიეკუთვნება 10%.

7. ლოკაციის მიხედვით, მუტაციების სიხშირე გადანაწილდა შემდეგნაირად: ex2 – 4.78%, ex 3 – 0.68%, ex 4 – 0.34%, ex 5 – 1.02%, ex 6 – 3.75%, ex7 – 52.56%, ex8 – 1.02%, ex10 – 1.02%, ex11 – 4.78%, ex12 – 3.41%, int2 – 2.39%, int4 – 1.37%, int7 – 0.68%, int9 – 0.34%, int10 – 21.50%, int12 – 0.34%.

8. რეგიონების მიხედვით: სამეგრელო 6.0%, რაჭა-ლეჩხუმი 1.4%, აჭარა 3.3%, კახეთი 4.6%, შიდა ქართლი 4.6%, ქვემო ქართლი 6.7%, სამცხე-ჯავახეთი 3.3%, მცხეთა-მთიანეთი 3.3%, იმერეთი 16.5%, გურია 3.3%, ცხინვალის რეგიონი 1.4%. თბილისი 31.7%, ქუთაისი 6.0%, ბათუმი 8.0%.

9. საქართველოს პოპულაციის შემთხვევაში ხარჯთეფექტური დიაგნოსტიკისათვის საჭიროა, კვლევა დაიწყოს 13 წერტილოვანი მუტაციით, რომელთა სიხშირე აჭარბებს 1%-ს: P281L – 33.8%, IVS10-11G>A – 21.5%, R261X – 8.2%, L48S – 4.1%, R261Q – 3.4%, R408W – 2.7%, E390G – 2.7%, R270K – 2.4%, IVS2+5G>C – 2.4%, c.591del22bp – 1.4%, R252W – 1.4%, E280K – 1.4%, R243X – 1.4%.

10. არსებობს შესამჩნევი კორელაცია ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტების გენოტიპსა და D ვიტამინის

ნაკლებობას შორის. აუცილებელია პაციენტების საპლემენტაცია მათი გენოტიპის გათვალისწინებით, პერსონალიზებული მიდგომების გამოყენებით. მნიშვნელოვანია პაციენტების მიერ D ვიტამინის მიღების სქემების განახლება.

10 პუბლიკაციები

1. D. Agladze, S. Iordanishvili, L. Margvelashvili, E. Kldiashvili, O. Kvlividze Prevalence of PAH Mutations in Georgian PKU Patients Compared to Most Frequent PAH Mutations in European Populations. Georgian Medical News, N10(307).
2. D. Agladze, P. Gundorova, L. Margvelashvili, E. Kldiashvili, O. Kvlividze, Genotype impacted Vitamin D deficiency in Georgian Patients affected by PKU EPMA Journal. ჩაბარებულია დასაბეჭდად.
3. P. Gundorova, I. A. Kuznetsova, D. Agladze, L. Margvelashvili, E. Kldiashvili, O. Kvlividze, S. I. Kutsev, and A. V. Polyakov Molecular-Genetic Study of Phenylketonuria in Patients from Georgia ISSN 1022-7954, Russian Journal of Genetics, 2019, Vol. 55, No. 8, pp. 1025–1032

11 გამოსახულებები და ცხრილები

გამოსახულება 1: ფენილალანინი

გამოსახულება 2: ფენილალანინის მეტაბოლიზმი

გამოსახულება 3: ფენილალანინ ჰიდროქსილაზის ფერმენტი

გამოსახულება 4: სამშობიარო სახლში აღებული სისხლის მშრალი წვეთის ნიმუში

გამოსახულება 5: ფენილკეტონურიის შემთხვევათა სიხშირე სხვადასხვა ქვეყნის მიხედვით.

გამოსახულება 6: PAH გენის მდებარეობა მე-12 ქრომოსომის გრძელ მხარზე.

გამოსახულება 7: PAH გენის მუტაციები

გამოსახულება 8: საშუალო ვიტამინ 25(OH) D (ნგ/მლ) რაოდენობა სისხლის შრატში.

გამოსახულება 9: საშუალო ვიტამინ 25(OH) D შემცველობა სისხლში (ნგ/მლ) გენოტიპების ჯგუფების მიხედვით.

გამოსახულება 10: გამოძახების ფურცელი.

გამოსახულება 11: ინფორმირებული თანხმობის ნიმუში.

ცხრილი 1: გამოკვლევების ჩამონათვალი 0-1 წ.

ცხრილი 2: გამოკვლევების ჩამონათვალი 1-3 წ.

ცხრილი 3: გამოკვლევების ჩამონათვალი 3-7 წ.

ცხრილი 4: გამოკვლევების ჩამონათვალი 7-18 წ.

ცხრილი5: საქართველოში ახალშობილთა სკრინინგის ფარგლებში გამოვლენილი ფენილკეტონურიის შემთხვევები 2004-2019 წწ.

ცხრილი 6. ფენილალანინის მიმართ ტოლერანტობა ფენილკეტონურიით დაავადებულ ორსულებში.

ცხრილი 7. დამატებითი ენერგეტიკული საჭიროება ზოგადი პოპულაციის ორსულებში.

ცხრილი 8. ორსულობის ადრეულ სტადიაზე ატანადი ფენილალანინის რაოდენობა არამკაცრი დიეტის დროს.

ცხრილი 9. რეკომენდაციები გულისრევის და პირღებინების საწინააღმდეგოდ.

ცხრილი 10: გულდბერგის კლასიფიკაცია.

ცხრილი 11: ტეტრაჰიდრობიოპტერინზე პასუხის მქონე მუტაციები.
ცხრილი 12: პაციენტების კლასიფიკაცია გენოტიპის მიხედვით.
ცხრილი 13: პაციენტების რაოდენობა გენოტიპ/ფენოტიპის მიხედვით.
ცხრილი 14: BioPKU მონაცემთა ბაზაში აღწერილი PAH გენის მუტაციები.
ცხრილი 15: მუტაციების ლოკაცია ფენილალანინ ჰიდროქსილაზის გენზე.
ცხრილი 16. ყველაზე ხშირი მუტაციები ქვეყნების მიხედვით.
ცხრილი 17. კვლევაში გამოყენებული პრაიმერების წყვილი (Thermofisher Scientific).
ცხრილი 18: გამოვლენილი მუტაციების სიხშირე ქართულ პოპულაციაში.
ცხრილი 19: საქართველოს ფენილკეტონურიით დაავადებულ პოპულაციაში გამოვლენილი მუტაციები.
ცხრილი 20: წინასწარ გამზადებული პრაიმერების წყვილი PAH გენის.
ცხრილი 21: გამოკვლეული 149 პაციენტის შედეგები.
ცხრილი 22: გამოვლენილი 40 PAH მუტაცია და მათი სიხშირე.
ცხრილი 23: ტეტრაჰიდრობიოპტერინით მკურნალობაზე პასუხის მქონე პოტენციური პაციენტების სია.
ცხრილი 24: დაავადების ჰომოზიგოტური ფორმები.
ცხრილი 25: მუტაციები ფ.ა. მიმართ ტოლერანტობის მიხედვით.
ცხრილი 26: მუტაციების გადანაწილება PAH გენზე ლოკაციის მიხედვით.
ცხრილი 27: გამოვლენილი მუტაციების სიხშირე PAH გენზე ლოკაციის მიხედვით.
ცხრილი 28: ფენილალანინის დასაშვები ნორმები.

12 ბიბლიოგრაფია

1. Anonymous (2011). The National Information Centre for Metabolic Diseases (NICMD), UK, http://www.climb.org.uk/pro.htm.

2. Donlon JSC, Levy H, Scriver CR. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine Hydroxylase deficiency. In: BA VD, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, Scriver CR, Sly WS, Bunz F, Gibson KM, Mitchell G, editors. The online metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: The McGraw-Hill Companies; 2008. p. 1–14.

3. Clarke, J.T.R. (2002). A clinical guide to inherited metabolic diseases. Cambridge, U.K. ; New York : Cambridge University Press, 2rd Edition, pp. 306.

4. Ltd ,,Medical Soft", Screening Center, Tbilisi Georgia.

5. Zschocke, J. (2003), Phenylketonuria mutations in Europe. Hum. Mutat., 21: 345-356. doi:10.1002/humu.10192.

6. Cooperative GH. Prenatal care screening and testing guideline. https://www. ghc.org/all-sites/guidelines/prenatal.pdf: Group Health Cooperative 2013. p. 16.

7. Groselj U, Tansek MZ, Smon A, Angelkova N, Anton D, Baric I, et al. Newborn screening in southeastern Europe. Mol Genet Metab. 2014;113(1–2):42–5.

8. French Guidelines. Phenylketonuria: National Diagnosis and Treatment Protocol. 2010.

9. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):162. Published 2017 Oct 12. doi:10.1186/s13023-017-0685-2.

10. Danecka MK, Woidy M, Zschocke J, Feillet F, Muntau AC, Gersting SW. Mapping the functional landscape of frequent phenylalanine hydroxylase (PAH) genotypes promotes personalised medicine in phenylketonuria. J Med Genet. 2015;52(3):175–85.

11. Grisch-Chan HM, Schwank G, Harding CO, Thöny B. State-of-the-Art 2019 on Gene Therapy for Phenylketonuria. Hum Gene Ther. 2019 Oct;30(10):1274-1283. doi: 10.1089/hum.2019.111. Epub 2019 Sep 9. PMID: 31364419; PMCID: PMC6763965.

12. Schuett VE, Brown ES, Michals K. Reinstitution of diet therapy in PKU patients from twenty-two US clinics. Am J Public Health. 1985;75(1):39–42.

13. Christ SE, Moffitt AJ, Peck D, White DA. The effects of tetrahydrobiopterin (BH4) treatment on brain function in individuals with phenylketonuria. NeuroImage Clinical. 2013;3:539–47.

14. C. HN., 'Metabolism of amino acids and proteins', Annu Rev Biochem, vol. 22, pp. 233–260, 1953.

15. Clarke, J.T.R. (2002). A clinical guide to inherited metabolic diseases. Cambridge, U.K. ; New York : Cambridge University Press, 2rd Edition, pp. 306.

16. Hannigan, S. (2007). Inherited metabolic diseases: a guide to 100 conditions. Radcliffe Publishing, pp.167.

17. Gökmen-Özel, H. & Coşkun, T.. (2013). PKU in Turkey: Screening, diagnosis and management. Neurochemistry of Metabolic Diseases: Lysosomal Storage Diseases, Phenylketonuria and Canavan Disease. 203-218.

18. Hillert, Alicia & Anikster, Yair & Bélanger-Quintana, Amaya & Burlina, Alberto & Burton, Barbara & Carducci, Carla & Chiesa, Ana & Christodoulou, John & Đorđević, Maja & Desviat, Lourdes & Eliyahu, Aviva & Evers, Roeland & Fajkusova, Lena & Feillet, François & Bonfim-Freitas, Pedro & Giżewska, Maria & Gundorova, Polina & Karall, Daniela & Kneller, Katya & Blau, Nenad. (2020). The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria. The American Journal of Human Genetics. 107. 10.1016/j.ajhg.2020.06.006.

19. Wu G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. Amino Acids. 2009;37(1):1–17.

20. Gropper SSS, J.L. Advanced nutrition and human metabolism,Wadsworth Cengage Learning. 2013. California, USA, pp California USA: Wadsworth, Cengage Learning; 2013.

21. Donlon JSC, Levy H, Scriver CR. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine Hydroxylase deficiency. In: BA VD, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, Scriver CR, Sly WS, Bunz F, Gibson

KM, Mitchell G, editors. The online metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: The McGraw-Hill Companies; 2008. p. 1–14

22. Blau N. Genetics of Phenylketonuria: Then and Now. Hum Mutat. 2016 Jun;37(6):508-15. doi: 10.1002/humu.22980. Epub 2016 Mar 18. PMID: 26919687.

23. Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease (Fifth Edition), 2015, Pages 127-133.

24. Töpel T, Scholz U, Mischke U, Scheible D, Hofestädt R, Trefz F. Supporting genotype-phenotype correlation with the rare metabolic diseases database Ramedis. In Silico Biol. 2002;2(3):407-14. PMID: 12542423.

25. Biologydictionary.net Editors. (2017, February 20). Deletion Mutation. Retrieved from https://biologydictionary.net/deletion-mutation.

26. Castaldi PJ, Cho MH, Liang L, Silverman EK, Hersh CP, Rice K, et al. (2017) Screening for interaction effects in gene expression data. PLoS ONE 12(3): e0173847. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173847.

27. National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 6140, Phenylalanine. Retrieved October 1, 2020 from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Phenylalanine.

28. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 134601, Aspartame. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Aspartame. Accessed Oct. 1, 2020.

29. Christensen HN. Metabolism of amino acids and proteins. Annu Rev Biochem. 1953;22:233–60.

30. MacDonald A WF. Disorders of Amino acid Metabolism. In: V. S, editor. Clinical Paeditaric Dietetics. Wiley Blackwell; 2014.

31. Yudkoff M. Phenylalanine Metabolism: Phenylketonuria. In: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, et al., editors. Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects. 6th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999.

32. A model of human phenylalanine metabolism in normal subjects and in phenylketonuric patients. Seymour Kaufman. Proceedings of the National Academy of Sciences Mar. 1999, 96 (6) 31603164; DOI: 10.1073/pnas.96.6.3160

33. Pardridge WM. Blood–brain barrier carrier-mediated transport and brain metabolism of amino acids. Neurochem Res. 1998;23(5):635–44.

34. Erlandsen, H. and Stevens, R.C. (1999) The structural basis of phenylketonuria. Molecular Genetics and Metabolism 68, 103-25.

35. Phenylalanine Hydroxylase Locus Knowledgebase web site (http://www.pahdb.mcgill.ca/).

36. Flydal MI, Martinez A. Phenylalanine hydroxylase: function, structure, and regulation. IUBMB Life. 2013 Apr;65(4):341-9. doi: 10.1002/iub.1150. Epub 2013 Mar 4. PMID: 23457044.

37. Wettstein S, Underhaug J, Perez B, Marsden BD, Yue WW, Martinez A, Blau N. Linking genotypes database with locus-specific database and genotype-phenotype correlation in phenylketonuria. Eur J Hum Genet. 2015 Mar;23(3):302-9. doi: 10.1038/ejhg.2014.114. Epub 2014 Jun 18. PMID: 24939588; PMCID: PMC4326710.

38. Danecka MK, Woidy M, Zschocke J, Feillet F, Muntau AC, Gersting SW. Mapping the functional landscape of frequent phenylalanine hydroxylase (PAH) genotypes promotes personalised medicine in phenylketonuria. J Med Genet. 2015;52(3):175–85.

39. Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, Burnett JR. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. Neuropsychol Rev. 2007;17(2):91–101.

40. Pavone L, Meli C., Nigro F., Lisi R., Di Raimondo S., Mollica F. Late diagnosed phenylketonuria patients: clinical presentation and results of treatment. Dev Brain Dysfunct. 1993;6.

41. Lee PJ, Amos A, Robertson L, Fitzgerald B, Hoskin R, Lilburn M, et al. Adults with late diagnosed PKU and severe challenging behaviour: a randomised placebo-controlled trial of a phenylalanine-restricted diet. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80(6):631–5.

42. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. J Inherit Metab Dis. 2007;30(4):430–8.

43. Schulze A, Mayatepek E, Hoffmann GF. Evaluation of 6-year application of the enzymatic colorimetric phenylalanine assay in the setting of neonatal screening for phenylketonuria. Clin Chim Acta. 2002;317(1–2):27–37.

44. . Waisbren SE, Noel K, Fahrbach K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. Mol Genet Metab. 2007;92(1– 2):63–70.

45. Kohli S, Saxena R, Thomas E, Rao P, Verma IC. Prenatal diagnosis of phenylketonuria. Indian J Med Res. 2005 Nov;122(5):400-3. PMID: 16456253.

46. Regier DS, Greene CL. Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. 2000 Jan 10 [Updated 2017 Jan 5]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1504/.

47. Guldberg P, Rey F, Zschocke J, Romano V, Francois B, Michiels L, et al. A European multicenter study of phenylalanine hydroxylase deficiency: classification of 105 mutations and a general system for genotype-based prediction of metabolic phenotype. Am J Hum Genet. 1998;63(1):71–9.

48. MacLeod EL, Gleason ST, van Calcar SC, Ney DM. Reassessment of phenylalanine tolerance in adults with phenylketonuria is needed as body mass changes. Mol Genet Metab. 2009;98(4):331–7.

49. 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.

50. Ohlsson A, Bruhn H, Nordenström A, Zetterström RH, Wedell A, von Döbeln U. The Spectrum of PAH Mutations and Increase of Milder

Forms of Phenylketonuria in Sweden During 1965-2014. JIMD Rep. 2017;34:19-26. doi:10.1007/8904_2016_4.

51. Dawson C, Murphy E, Maritz C, Chan H, Ellerton C, Carpenter RH, et al. Dietary treatment of phenylketonuria: the effect of phenylalanine on reaction time. J Inherit Metab Dis. 2011;34(2):449–54.

52. MacDonald A. Diet and compliance in phenylketonuria. Eur J Pediatr. 2000 Oct;159 Suppl 2:S136-41. doi: 10.1007/pl00014375. PMID: 11043160.

53. Macdonald A, Daly A, Davies P, Asplin D, Hall SK, Rylance G, Chakrapani A. Protein substitutes for PKU: what's new? J Inherit Metab Dis. 2004;27(3):363-71. doi: 10.1023/B:BOLI.0000031099.79046.65. PMID: 15190194.

54. Young VR, Borgonha S. Nitrogen and amino acid requirements: : the Massachusetts Institute of Technology amino acid requirement pattern. J Nutr. 2000 Jul;130(7):1841S-9S. doi: 10.1093/jn/130.7.1841S. PMID: 10867061.

55. Poustie V. J., & Wildgoose, J. (2010) Dietary interventions for phenylketonuria. Cochrane Database of Systematic Reviews, 1.

56. Bélanger-Quintana, A., Burlina, A., Harding, C.O., & Muntau, A.C. (2011). Up-to-date knowledge on different treatment strategies for phenylketonuria. Molecular Genetics and Metabolism, 10, S19–S25.

57. Macleod EL, Ney DM. Nutritional Management of Phenylketonuria. Ann Nestle Eng. 2010;68(2):58-69. doi:10.1159/000312813.

58. Rocha JC, MacDonald A. Dietary intervention in the management of phenylketonuria: current perspectives. Pediatric Health Med Ther. 2016;7:155-163. Published 2016 Dec 1. doi:10.2147/PHMT.S49329.

59. Bosch AM, Burlina A, Cunningham A, et al. Assessment of the impact of phenylketonuria and its treatment on quality of life of patients and parents from seven European countries. Orphanet J Rare Dis. 2015;10:80. Published 2015 Jun 18. doi:10.1186/s13023-015-0294-x.

60. Christ SE, Moffitt AJ, Peck D, White DA. The effects of tetrahydrobiopterin (BH4) treatment on brain function in individuals

with phenylketonuria. Neuroimage Clin. 2013;3:539-547. Published 2013 Aug 30. doi:10.1016/j.nicl.2013.08.012.

61. SriBhashyam S, Marsh K, Quartel A, et al. A benefit-risk analysis of pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: A study of patients' preferences. Mol Genet Metab Rep. 2019;21:100507. Published 2019 Aug 30. doi:10.1016/j.ymgmr.2019.100507.

62. Hydery T, Coppenrath VA. A Comprehensive Review of Pegvaliase, an Enzyme Substitution Therapy for the Treatment of Phenylketonuria. Drug Target Insights. 2019;13:1177392819857089. Published 2019 Jun 21. doi:10.1177/1177392819857089.

63. Hagedorn TS, van Berkel P, Hammerschmidt G, Lhotáková M, Saludes RP. Requirements for a minimum standard of care for phenylketonuria: the patients' perspective. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:191. Published 2013 Dec 17. doi:10.1186/1750-1172-8-191.

64. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04480567.

65. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03797664.

66. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04110496.

67. Smith, Neil & Longo, Nicola & Levert, Keith & Hyland, Keith & Blaud, Nenad. (2019). Phase I clinical evaluation of CNSA-001 (sepiapterin), a novel pharmacological treatment for phenylketonuria and tetrahydrobiopterin deficiencies, in healthy volunteers. Molecular Genetics and Metabolism. 126. 10.1016/j.ymgme.2019.02.001.

68. https://techventures.columbia.edu/aptatek-biosciences-0

69. Xiang, Liangcheng & Tao, Jing & Deng, Kui & Li, Xiaohong & Li, Qi & Yuan, Xuelian & Liang, Juan & Yu, Erling & Wang, Meixian & Wang, Huiqing & Liu, Hanmin & Zhu, Jun. (2019). Phenylketonuria incidence in China between 2013 and 2017 based on data from the Chinese newborn screening information system: A descriptive study. BMJ Open. 9. e031474. 10.1136/bmjopen-2019-031474.

70. The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria. Volume 107, Issue 2, 6 August 2020, Pages 234-250.

71. Scriver, C.R., Levy, H., Donlon, J. (2008). Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. In: The Online Metabolic and

Molecular Bases of Inherited Diseases. Valle, D., Beaudet, A. L., Vogelstein, B., Kinzler, K.W., Antonarakis, S.E., Ballabio, A., Scriver, C.R., Sly, W.S., Childs, B.(Ed.), chapter 77.

72. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5053#summary.

73. Miranda, F.F., Teigen, K., Thórólfsson, M., Svebak, R.M., Knappskog, P.M., Flatmark, T., Martínez, A. (2002). Phosphorylation and mutations of Ser(16) in human phenyl- alanine hydroxylase. Kinetic and structural effects. J. Biol. Chem. 25;277(43),40937- 40943.

74. Blau, N., Bonafé, L., Blaskovics, M.E. (2003). Disorders of phenylalanine and tetrahydrobiopterin metabolism. In: N. Blau, M. Duran, M.E. Blaskovics, K.M. Gibson, Scriver CR. (Eds). Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York; 2nd Edition, p.89-106.

75. Regier DS, Greene CL. Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. 2000 Jan 10 [Updated 2017 Jan 5]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1504/.

76. https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PAH

77. Hoang L, Byck S, Prevost L, Scriver CR. PAH Mutation Analysis Consortium Database: a database for disease-producing and other allelic variation at the human PAH locus. Nucleic Acids Res. 1996;24(1):127-131. doi:10.1093/nar/24.1.127.

78. Liem Hoang, Susan Byck, Lynne Prevost, Charles R. Scriver, PAH Mutation Analysis Consortium Database: A Database for Disease-Producing and Other Allelic Variation at the Human PAH Locus , Nucleic Acids Research, Volume 24, Issue 1, 1 January 1996, Pages 127–131, https://doi.org/10.1093/nar/24.1.127.

79. Eiken HG, Knappskog PM, Apold J, Skjelkvåle L, Boman H. A de novo phenylketonuria mutation: ATG (Met) to ATA (Ile) in the start codon of the phenylalanine hydroxylase gene. Hum Mutat. 1992;1(5):388-91. doi: 10.1002/humu.1380010507. PMID: 1301947.

80. Zschocke, J. (2003)a. Focus on the molecular genetics of phenylketonuria. Hum. Mutat. 21(4), 331–332.

81. Horne, J., Jennings, I.G., Teh, T., Gooley, P.R., Kobe, B. (2002). Structural characterization of the N-terminal autoregulatory sequence of phenylalanine hydroxylase. Protein Sci. 11(8): 2041–2047.

82. Jennings, I.G., Cotton R.G.H., Kobe, B. (2000). Structural interpretation of mutations in phenylalanine hydroxylase protein aids in identifying genotype–phenotype correlations in phenylketonuria. Eur. J. Hum. Genet. 8, 683–696.

83. Bercovich D, Elimelech A, Zlotogora J, Korem S, Yardeni T, Gal N, Goldstein N, Vilensky B, Segev R, Avraham S, Loewenthal R, Schwartz G, Anikster Y. Genotype-phenotype correlations analysis of mutations in the phenylalanine hydroxylase (PAH) gene. J Hum Genet. 2008;53(5):407-418. doi: 10.1007/s10038-008-0264-4. Epub 2008 Feb 26. PMID: 18299955.

84. Guldberg P, Rey F, Zschocke J, et al. A European multicenter study of phenylalanine hydroxylase deficiency: classification of 105 mutations and a general system for genotype-based prediction of metabolic phenotype [published correction appears in Am J Hum Genet 1998 Oct;63(4):1252-3]. Am J Hum Genet. 1998;63(1):71-79. doi:10.1086/301920.

85. Vieira Neto E, Laranjeira F, Quelhas D, et al. Genotype-phenotype correlations and BH_4 estimated responsiveness in patients with phenylketonuria from Rio de Janeiro, Southeast Brazil. Mol Genet Genomic Med. 2019;7(5):e610. doi:10.1002/mgg3.610.

86. Anjema K, van Rijn M, Hofstede FC, et al. Tetrahydrobiopterin responsiveness in phenylketonuria: prediction with the 48-hour loading test and genotype. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:103. Published 2013 Jul 10. doi:10.1186/1750-1172-8-103.

87. Kure S, Hou DC, Ohura T, Iwamoto H, Suzuki S, Sugiyama N, Sakamoto O, Fujii K, Matsubara Y, Narisawa K. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. J Pediatr. 1999 Sep;135(3):375-8. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70138-1. PMID: 10484807.

88. Kose E, Arslan N. Vitamin/mineral and micronutrient status in patients with classical phenylketonuria. Clin Nutr. 2019 Feb;38(1):197-203. doi: 10.1016/j.clnu.2018.01.034. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29433755.

89. Al Hafid, N., & Christodoulou, J. (2015). Phenylketonuria: a review of current and future treatments. Translational Pediatrics, 4(4), 304–317. https://doi.org/10.3978/j.issn.2224-4336.2015.10.07.

90. Blau, N., van Spronsen, F. J., & Levy, H. L. (2010). Phenylketonuria. The Lancet, 376(9750), 1417–1427. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60961-0.

91. Demirdas, S., van Spronsen, F. J., Hollak, C. E. M., van der Lee, J. H., Bisschop, P. H., Vaz, F. M., … Bosch, A. M. (2017). Micronutrients, Essential Fatty Acids and Bone Health in Phenylketonuria. Annals of Nutrition and Metabolism, 70(2), 111–121. https://doi.org/10.1159/000465529.

92. Berry, H. K., O'Grady, D. J., Perlmutter, L. J., & Bofinger, M. K. (1979). Intellectual Development and Academic Achievement of Children Treated Early for Phenylketonuria. Developmental Medicine & Child Neurology, 21(3), 311–320. https://doi.org/doi:10.1111/j.1469-8749.1979.tb01623.x.

93. Singh, R. H., Rohr, F., Frazier, D., Cunningham, A., Mofidi, S., Ogata, B., … Van Calcar, S. C. (2014). Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. Genetics In Medicine, 16, 121. Retrieved from https://doi.org/10.1038/gim.2013.179

94. Macleod, E. L., & Ney, D. M. (2010). Nutritional Management of Phenylketonuria. Annales Nestle [English Ed.], 68(2), 58–69. https://doi.org/10.1159/000312813.

95. Robinson, M., White, F., Cleary, M., Wraith, E., Lam, W., & H. Walter, J. (2000). Increased risk of vitamin B12 deficiency in patients with phenylketonuria on an unrestricted or relaxed diet. The Journal of Pediatrics, 136, 545–547. https://doi.org/10.1016/S0022-3476(00)90022-2.

96. Charoenngam, N., Shirvani, A., & Holick, M. F. (2019). Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. Journal of

Clinical Orthopaedics and Trauma. https://doi.org/10.1016/J.JCOT.2019.07.004.

97. Chang, S.-W., & Lee, H.-C. (2019). Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. Pediatrics & Neonatology, 60(3), 237–244. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.04.007.

98. Wang, T., Okano, Y., Eisensmith, R.C. et al. Molecular genetics of PKU in Eastern Europe: A nonsense mutation associated with haplotype 4 of the phenylalanine hydroxylase gene. Somat Cell Mol Genet 16, 85–90 (1990). https://doi.org/10.1007/BF01650483.

99. Zschocke J, Hoffmann GF. Phenylketonuria mutations in Germany. Hum Genet. 1999 May;104(5):390-8. doi: 10.1007/s004390050973. PMID: 10394930.

100. Aulehla-Scholz, Christa & Heilbronner, Helmut. (2003). Mutational spectrum in German patients with Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. Human mutation. 21. 399-400. 10.1002/humu.9116.

101. Meijer H, Jongbloed RJ, Hekking M, Spaapen LJ, Geraedts JP. RFLP haplotyping and mutation analysis of the phenylalanine hydroxylase gene in Dutch phenylketonuria families. Human Genetics. 1993 Dec;92(6):588-592. DOI: 10.1007/bf00420944.

102. Jeannesson-Thivisol E, Feillet F, Chéry C, et al. Genotype-phenotype associations in French patients with phenylketonuria and importance of genotype for full assessment of tetrahydrobiopterin responsiveness. Orphanet J Rare Dis. 2015;10:158. Published 2015 Dec 15. doi:10.1186/s13023-015-0375-x.

103. Sterl, Elisabeth & Paul, Kaziro & Paschke, Eduard & Zschocke, Johannes & Brunner-Krainz, Michaela & Windisch, Eva & Konstantopoulou, Vassiliki & Möslinger, Dorothea & Karall, Daniela & Scholl-Bürgi, Sabine & Sperl, Wolfgang & Lagler, Florian & Plecko, Barbara. (2012). Prevalence of tetrahydrobiopterine (BH4)-responsive alleles among Austrian patients with PAH deficiency: comprehensive results from molecular analysis in 147 patients. Journal of inherited metabolic disease. 36. 10.1007/s10545-012-9485-y.

104. Żekanowski, Cezary, et al. "Association between Minihaplotypes and Mutations at the PAH Locus in Polish Hyperphenylalaninemic Patients." Human Heredity, vol. 51, no. 1/2, 2001, pp. 117–120. JSTOR, www.jstor.org/stable/48506495. Accessed 4 Oct. 2020.

105. Dobrowolski, S., Borski, K., Ellingson, C. et al. A limited spectrum of phenylalanine hydroxylase mutations is observed in phenylketonuria patients in western Poland and implications for treatment with 6R tetrahydrobiopterin. J Hum Genet 54, 335–339 (2009). https://doi.org/10.1038/jhg.2009.37.

106. Lilleväli H, Reinson K, Muru K, et al. Hyperphenylalaninaemias in Estonia: Genotype-Phenotype Correlation and Comparative Overview of the Patient Cohort Before and After Nation-Wide Neonatal Screening. JIMD Rep. 2018;40:39-45. doi:10.1007/8904_2017_61.

107. Kasnauskiene J, Cimbalistiene L, Kucinskas V. Validation of PAH genotype-based predictions of metabolic phenylalanine hydroxylase deficiency phenotype: investigation of PKU/MHP patients from Lithuania. Med Sci Monit. 2003 Mar;9(3):CR142-6. PMID: 12640344.

108. Kasnauskiene J, Giannattasio S, Lattanzio P, Cimbalistiene L, Kucinskas V. The molecular basis of phenylketonuria in Lithuania. Hum Mutat. 2003 Apr;21(4):398. doi: 10.1002/humu.9113. PMID: 12655550.

109. Kozák L, Blazková M, Kuhrová V, Pijácková A, Růzicková S, St'astná S. Mutation and haplotype analysis of phenylalanine hydroxylase alleles in classical PKU patients from the Czech Republic: identification of four novel mutations. J Med Genet. 1997;34(11):893-898. doi:10.1136/jmg.34.11.893.

110. Réblová K, Hrubá Z, Procházková D, Pazdírková R, Pouchlá S, Zeman J, Fajkusová L. Hyperphenylalaninemia in the Czech Republic: genotype-phenotype correlations and in silico analysis of novel missense mutations. Clin Chim Acta. 2013 Apr 18;419:1-10. doi: 10.1016/j.cca.2013.01.006. Epub 2013 Jan 26. Erratum in: Clin Chim Acta. 2013 Nov 15;426:157. Zeman, Jiří [added]. PMID: 23357515.

111. Polak, Emil & Ficek, A. & Baldovič, M. & Feráková, E. & Šoltýsová, A. & Strnová, J. & Ürge, O. & Kovács, L. & Kádasi, Ludevít. (2008).

Complex mutation analysis of the PAH gene in slovak patients affected by phenylketonuria. Cesko-Slovenska Pediatrie. 63. 528-534.

112. Polak E, Ficek A, Radvanszky J, Soltysova A, Urge O, Cmelova E, Kantarska D, Kadasi L. Phenylalanine hydroxylase deficiency in the Slovak population: genotype-phenotype correlations and genotype-based predictions of BH4-responsiveness. Gene. 2013 Sep 10;526(2):347-55. doi: 10.1016/j.gene.2013.05.057. Epub 2013 Jun 10. PMID: 23764561.

113. Kádasi, L., Poláková, H., Feráková, E. et al. PKU in Slovakia: mutation screening and haplotype analysis. Hum Genet 95, 112–114 (1995). https://doi.org/10.1007/BF00225087.

114. Gundorova, P., Stepanova, A.A., Makaov, A.K. et al. Mutation spectrum of the PAH gene in phenylketonuria patients in the Karachay-Cherkess Republic (Russia). Russ J Genet 52, 1282–1290 (2016). https://doi.org/10.1134/S1022795416110041.

115. Gundorova P, Stepanova AA, Kuznetsova IA, Kutsev SI, Polyakov AV. Genotypes of 2579 patients with phenylketonuria reveal a high rate of BH4 non-responders in Russia. PLoS One. 2019;14(1):e0211048. Published 2019 Jan 22. doi:10.1371/journal.pone.0211048.

116. Pampukha V, Nechyporenko M, Livshyts L. Analysis of EX5del4232ins268 and EX5del955 PAH gene mutations in Ukrainian patients with phenylketonuria. Genes Dis. 2016 Dec 14;4(2):108-110. doi: 10.1016/j.gendis.2016.11.004. PMID: 30258912; PMCID: PMC6136599.

117. Tolve M, Artiola C, Pasquali A, et al. Molecular Analysis of PKU-Associated PAH Mutations: A Fast and Simple Genotyping Test. Methods Protoc. 2018;1(3):30. Published 2018 Aug 16. doi:10.3390/mps1030030.

118. Kalaydjieva, Luba & Dworniczak, Bernd & Aulehla-Scholz, C & Kremensky, Ivo & Bronzova, J & Eigel, A & Horst, Joshua. (1991). Classical phenylketonuria in Bulgaria: RFLP haplotypes and frequency of the major mutations. Journal of medical genetics. 27. 742-5. 10.1136/jmg.27.12.742.

119. Guldberg, P & Henriksen, K & Sipilä, Ilkka & Güttler, F & de la chapelle, Albert. (1996). Phenylketonuria in a low incidence population:

Molecular characterisation of mutations in Finland. Journal of medical genetics. 32. 976-8. 10.1136/jmg.32.12.976.

120. Ohlsson A, Bruhn H, Nordenström A, Zetterström RH, Wedell A, von Döbeln U. The Spectrum of PAH Mutations and Increase of Milder Forms of Phenylketonuria in Sweden During 1965-2014. JIMD Rep. 2017;34:19-26. doi:10.1007/8904_2016_4.

121. Oddason, Karl & Eiriksdóttir, Lilja & Franzson, Leifur & Dagbjartsson, Atli. (2011). Phenylketonuria (PKU) in Iceland. Læknablađiđ. 97. 349-52.

122. O'Donnell KA, O'Neill C, Tighe O, Bertorelle G, Naughten E, Mayne PD, Croke DT. The mutation spectrum of hyperphenylalaninaemia in the Republic of Ireland: the population history of the Irish revisited. Eur J Hum Genet. 2002 Sep;10(9):530-8. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200841. PMID: 12173030.

123. O'Neill CA, Eisensmith RC, Croke DT, Naughten ER, Cahalane SF, Woo SL. Molecular analysis of PKU in Ireland. Acta Paediatr Suppl. 1994 Dec;407:43-4. doi: 10.1111/j.1651-2227.1994.tb13448.x. PMID: 7766956.

124. Zschocke J, Preusse A, Sarnavka V, Fumic K, Mardesic D, Hoffmann GF, Baric I. The molecular basis of phenylalanine hydroxylase deficiency in Croatia. Hum Mutat. 2003 Apr;21(4):399. doi: 10.1002/humu.9115. PMID: 12655552.

125. Barić I, Mardesić D, Gjurić G, et al. Haplotype distribution and mutations at the PAH locus in Croatia. Human Genetics. 1992 Sep-Oct;90(1-2):155-157. DOI: 10.1007/bf00210763.

126. Stojiljkovic, Maja & Jovanovic, J & Djordjevic, M & Grkovic, Sanja & Drazic, M & Petrucev, B & Toisc, Natasa & Karan-Djurasevic, Teodora & Stojanov, L & Pavlovic, Sonja. (2006). Molecular and phenotypic characteristics of patients with phenylketonuria in Serbia and Montenegro. Clinical genetics. 70. 151-5. 10.1111/j.1399-0004.2006.00650.x.

127. Djordjevic, Maja & Klaassen, Kristel & Sarajlija, Adrijan & Toisc, Natasa & Zukic, Branka & Kecman, Bozica & Radmilovic Ugrin, Milena & Spasovski, Vesna & Pavlovic, Sonja & Stojiljkovic, Maja. (2013).

Molecular Genetics and Genotype-Based Estimation of BH4-Responsiveness in Serbian PKU Patients: Spotlight on Phenotypic Implications of p.L48S. JIMD reports. 9. 49-58. 10.1007/8904_2012_178.

128. Hofman KJ, Antonarakis SE, Missiou-Tsangaraki S, Boehm CD, Valle D. Phenylketonuria in the Greek population. Haplotype analysis of the phenylalanine hydroxylase gene and identification of a PKU mutation. Mol Biol Med. 1989 Jun;6(3):245-50. PMID: 2615649.

129. Traeger-Synodinos, J., Kanavakis, E., Kalogerakou, M. et al. Preliminary mutation analysis in the phenylanaline hydroxylase gene in Greek PKU and HPA patients. Hum Genet 94, 573–575 (1994). https://doi.org/10.1007/BF00211031.

130. Guzzetta, V., Bonapace, G., Dianzani, I. et al. Phenylketonuria in Italy: Distinct distribution pattern of three mutations of the phenylalanine hydroxylase gene. J Inherit Metab Dis 20, 619–624 (1997). https://doi.org/10.1023/A:1005315106604.

131. Trunzo R, Santacroce R, D'Andrea G, Longo V, De Girolamo G, Dimatteo C, Leccese A, Lillo V, Papadia F, Margaglione M. Mutation analysis in hyperphenylalaninemia patients from South Italy. Clin Biochem. 2013 Dec;46(18):1896-8. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.06.009. Epub 2013 Jun 18. PMID: 23792259.

132. Giannattasio, Sergio, et al. "Genetic Heterogeneity in Five Italian Regions: Analysis of PAH Mutations and Minihaplotypes." Human Heredity, vol. 52, no. 3, 2001, pp. 154–159. JSTOR, www.jstor.org/stable/48506340. Accessed 4 Oct. 2020.

133. Pérez B, Desviat LR, Ugarte M. Analysis of the phenylalanine hydroxylase gene in the Spanish population: mutation profile and association with intragenic polymorphic markers. Am J Hum Genet. 1997;60(1):95-102.

134. Desviat, Lourdes & Perez, Brayan & Gamez, Alejandra & Sanchez, Armand & García, M & Martínez-Pardo, M & Marchante, C & Bóveda, D & Baldellou, A & Arena, J & Sanjurjo, P & Fernández, Ana & Cabello, M & Ugarte, Magdalena. (1999). Genetic and phenotypic aspects of phenylalanine hydroxylase deficiency in Spain: Molecular survey by

regions. European journal of human genetics : EJHG. 7. 386-92. 10.1038/sj.ejhg.5200312.

135. Rivera I, Leandro P, Lichter-Konecki U, Tavares de Almeida I, Lechner MC. Population genetics of hyperphenylalaninaemia resulting from phenylalanine hydroxylase deficiency in Portugal. J Med Genet. 1998;35(4):301-304. doi:10.1136/jmg.35.4.301

136. Kostandyan, N. & Gemperle, Corinne & Matevosyan, A. & Oganezova, A. & Davtyan, A. & Blau, N. & Steinmann, Beat & Thöny, Beat. (2011). THE SPECTRUM OF PHENYLKETONURIA IN ARMENIAN POPULATION: IDENTIFICATION OF 3 NOVEL PAH MUTANT ALLELES. Journal of Inherited Metabolic Disease. 34. S104-S104.

137. Bagheri, Morteza & Abdi rad, Isa & Jazani, Nima & Zarrin, Rasoul & Ghazavi, Ahad. (2015). Mutation analysis of the phenylalanine hydroxylase gene in Azerbaijani population, a report from West Azerbaijan province of Iran. Iranian journal of basic medical sciences. 18. 649-53.

138. Ho G, Alexander I, Bhattacharya K, et al. The Molecular Bases of Phenylketonuria (PKU) in New South Wales, Australia: Mutation Profile and Correlation with Tetrahydrobiopterin (BH4) Responsiveness. JIMD Rep. 2014;14:55-65. doi:10.1007/8904_2013_284

139. Zhang X, Chen HX, Li C, Zhang G, Liao SY, Peng ZC, Lai XP, Wang LL. Rapid detection of PAH gene mutations in Chinese people. BMC Med Genet. 2019 Aug 5;20(1):135. doi: 10.1186/s12881-019-0860-5. PMID: 31382905; PMCID: PMC6683507.

140. Liu N, Huang Q, Li Q, et al. Spectrum of PAH gene variants among a population of Han Chinese patients with phenylketonuria from northern China [published correction appears in BMC Med Genet. 2018 Jan 9;19(1):6]. BMC Med Genet. 2017;18(1):108. Published 2017 Oct 5. doi:10.1186/s12881-017-0467-7.

141. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. J Inherit Metab Dis. 2007;30(4):430–438. [PubMed] [Google Scholar].

142. 16. Geelhoed EA, Lewis B, Hounsome D, O'Leary P. Economic evaluation of neonatal screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism. J Paediatr Child Health. 2005;41(11):575–579. [PubMed] [Google Scholar].

143. 17. Lord J, Thomason MJ, Littlejohns P, Chalmers RA, Bain MD, Addison GM, et al. Secondary analysis of economic data: a review of cost-benefit studies of neonatal screening for phenylketonuria. J Epidemiol Community Health. 1999;53(3):179–186. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

144. 18. Thomason MJ, Lord J, Bain MD, Chalmers RA, Littlejohns P, Addison GM, et al. A systematic review of evidence for the appropriateness of neonatal screening programmes for inborn errors of metabolism. J Public Health Med. 1998;20(3):331–343. [PubMed] [Google Scholar].

145. http://www.biopku.org/home/pah.asp

146. Trujillano, Daniel et al. "Accurate molecular diagnosis of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin-deficient hyperphenylalaninemias using high-throughput targeted sequencing." European journal of human genetics : EJHG vol. 22,4 (2014): 528-34. doi:10.1038/ejhg.2013.175

147. Blau N, Shen N, Carducci C. Molecular genetics and diagnosis of phenylketonuria: state of the art. Expert Rev Mol Diagn. 2014;14(6):655-671. doi:10.1586/14737159.2014.923760.

148. Anonymous (2011). The National Information Centre for Metabolic Diseases (NICMD), UK, http://www.climb.org.uk/pro.htm.

149. Clarke, J.T.R. (2002). A clinical guide to inherited metabolic diseases. Cambridge, U.K. ; New York : Cambridge University Press, 2rd Edition, pp. 306.

150. Fernandes, J., Saudubray, J.-M., van den Berghe, G., Walter, J.H. (2006). Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 4th Edition, pp.561.

151. NICHD. (2000, updated 2006). Report of the NIH consensus development conference on phenylketonuria (PKU): Screening and management. Retrieved May 15, 2012.

152. Trefz FK, Burgard P, König T, et al. Genotype-phenotype correlations in phenylketonuria. Clin Chim Acta. 1993;217(1):15-21. doi:10.1016/0009-8981(93)90233-t.

153. Burgard P, Rupp A, Konecki DS, Trefz FK, Schmidt H, Lichter-Konecki U. Phenylalanine hydroxylase genotypes, predicted residual enzyme activity and phenotypic parameters of diagnosis and treatment of phenylketonuria. Eur J Pediatr. 1996;155 Suppl 1:S11-S15. doi:10.1007/pl00014222.

154. Erlandsen, H. and Stevens, R.C. (1999) The structural basis of phenylketonuria. Molecular Genetics and Metabolism 68, 103-25

155. Kaufman S. The phenylalanine hydroxylating system. Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol. 1993;67:77-264. doi:10.1002/9780470123133.ch2.

156. Flatmark T, Stevens RC. Structural Insight into the Aromatic Amino Acid Hydroxylases and Their Disease-Related Mutant Forms. Chem Rev. 1999;99(8):2137-2160. doi:10.1021/cr980450y.

157. Nelson, D.L. and Cox, M.M. (2000) Lehninger, principles of biochemistry.

158. Pode-Shakked B, Shemer-Meiri L, Harmelin A, et al. Man made disease: clinical manifestations of low phenylalanine levels in an inadequately treated phenylketonuria patient and mouse study. Mol Genet Metab. 2013;110 Suppl:S66-S70. doi:10.1016/j.ymgme.2013.10.006.

159. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):162. Published 2017 Oct 12. doi:10.1186/s13023-017-0685-2.

160. Verkerk PH, van Spronsen FJ, Smit GP, Sengers RC. Impaired prenatal and postnatal growth in Dutch patients with phenylketonuria. The National PKU Steering Committee. Arch Dis Child. 1994;71(2):114-118. doi:10.1136/adc.71.2.114.

161. Cooperative GH. Prenatal care screening and testing guideline. https://www.ghc.org/all-sites/guidelines/prenatal.pdf: Group Health Cooperative 2013. p. 16.

162. Schmidt E, Burgard P, Rupp A. Effects of concurrent phenylalanine levels on sustained attention and calculation speed in patients treated early for phenylketonuria. Eur J Pediatr. 1996;155 Suppl 1:S82-S86. doi:10.1007/pl00014258.

163. Genotypes of 2579 patients with phenylketonuria reveal a high rate of BH4 non-responders in Russia Gundorova P, Stepanova AA, Kuznetsova IA, Kutsev SI, Polyakov AV (2019).

164. Human Phenylalanine Hydroxylase Mutations and Hyperphenylalaninemia Phenotypes: A Metanalysis of Genotype-Phenotype Correlations. Emre Kayaalp,Eileen Treacy,Paula J. Waters,Susan Byck,Piotr Nowacki,Charles R. Scriver Publication: The American Journal of Human Genetics Elsevier. December 1997.

165. Weglage J, Pietsch M, Feldmann R, et al. Normal clinical outcome in untreated subjects with mild hyperphenylalaninemia. Pediatr Res. 2001;49(4):532-536. doi:10.1203/00006450-200104000-00015

166. Channon S, Goodman G, Zlotowitz S, Mockler C, Lee PJ. Effects of dietary management of phenylketonuria on long-term cognitive outcome. Arch Dis Child. 2007;92(3):213-218. doi:10.1136/adc.2006.104786.

167. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline [published correction appears in Genet Med. 2014 Apr;16(4):356]. Genet Med. 2014;16(2):188-200. doi:10.1038/gim.2013.157.

168. Gundorova, Polina et al. “Molecular-genetic causes for the high frequency of phenylketonuria in the population from the North Caucasus.” PloS one vol. 13,8 e0201489. 1 Aug. 2018, doi:10.1371/journal.pone.0201489.

169. Hardelid, P & Cortina-Borja, Mario & Munro, A & Jones, H & Cleary, Maureen & Champion, M & Foo, Y & Scriver, C & Dezateux, Carol. (2008). The Birth Prevalence of PKU in Populations of European,

South Asian and Sub-Saharan African Ancestry Living in South East England. Annals of human genetics. 72. 65-71. 10.1111/j.1469-1809.2007.00389.x.

170. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004 [published correction appears in J Inherit Metab Dis. 2008 Jun;31(3):469]. J Inherit Metab Dis. 2007;30(4):430-438. doi:10.1007/s10545-007-0644-5.

171. Zschocke J. Phenylketonuria mutations in Europe. Hum Mutat. 2003;21(4):345-356. doi:10.1002/humu.10192.

172. Aulehla-Scholz C, Heilbronner H. Mutational spectrum in German patients with phenylalanine hydroxylase deficiency. Hum Mutat. 2003;21(4):399-400. doi:10.1002/humu.9116.

173. Van der Sijs-Bos, C.J., Diepstraten, C.M., Juyn, J.A., Plaisier, M., Giltay, J.C., van Spronsen, F.J., Smit, G.P., Berger, R., Smeitink, J.A., Poll-The, B.T., Ploos van Amstel, J.K. (1996). Phenylketonuria in The Netherlands: 93% of the mutations are detected by single-strand conformation analysis. Hum. Hered. 46, 185–190.

174. Jaruzelska, J., Matuszak, R., Lyonnet, S., Rey, F., Rey, J., Filipowicz, J., Borski, K., Munnich, A. (1993). Genetic background of clinical homogeneity of phenylketonuria in Poland. J. Med. Genet. 30, 232-234.

175. Lilleväli H, Reinson K, Muru K, et al. Hyperphenylalaninaemias in Estonia: Genotype-Phenotype Correlation and Comparative Overview of the Patient Cohort Before and After Nation-Wide Neonatal Screening. JIMD Rep. 2018;40:39-45. doi:10.1007/8904_2017_61.

176. Polak E, Ficek A, Radvanszky J, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency in the Slovak population: genotype-phenotype correlations and genotype-based predictions of BH4-responsiveness. Gene. 2013;526(2):347-355. doi:10.1016/j.gene.2013.05.057.

177. Gundorova P, Stepanova AA, Kuznetsova IA, Kutsev SI, Polyakov AV. Genotypes of 2579 patients with phenylketonuria reveal a high rate of BH4 non-responders in Russia. PLoS One. 2019;14(1):e0211048. Published 2019 Jan 22. doi:10.1371/journal.pone.0211048.

178. Hirofumi Sueoka · Andrey Moshinetsky Masayoshi Nagao · Shunzo Chiba. J Hum Genet (1999) 44:368–371.

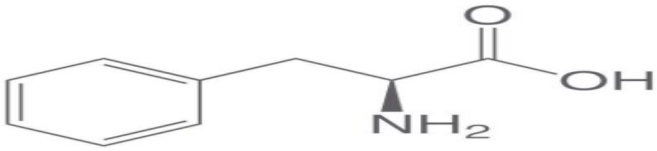
179. Trunzo R, Santacroce R, D'Andrea G, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency in south Italy: Genotype-phenotype correlations, identification of a novel mutant PAH allele and prediction of BH4 responsiveness. Clin Chim Acta. 2015;450:51-55. doi:10.1016/j.cca.2015.07.014.

180. Hofman KJ, Antonarakis SE, Missiou-Tsangaraki S, Boehm CD, Valle D. Phenylketonuria in the Greek population. Haplotype analysis of the phenylalanine hydroxylase gene and identification of a PKU mutation. Mol Biol Med. 1989;6(3):245-250.

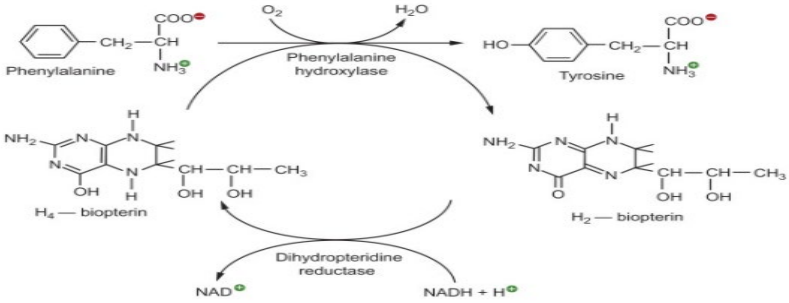
181. Kostandyan N, Britschgi C, Matevosyan A, et al. The spectrum of phenylketonuria genotypes in the Armenian population: identification of three novel mutant PAH alleles. Mol Genet Metab. 2011;104 Suppl:S93-S96. doi:10.1016/j.ymgme.2011.08.006.

13 დანართი

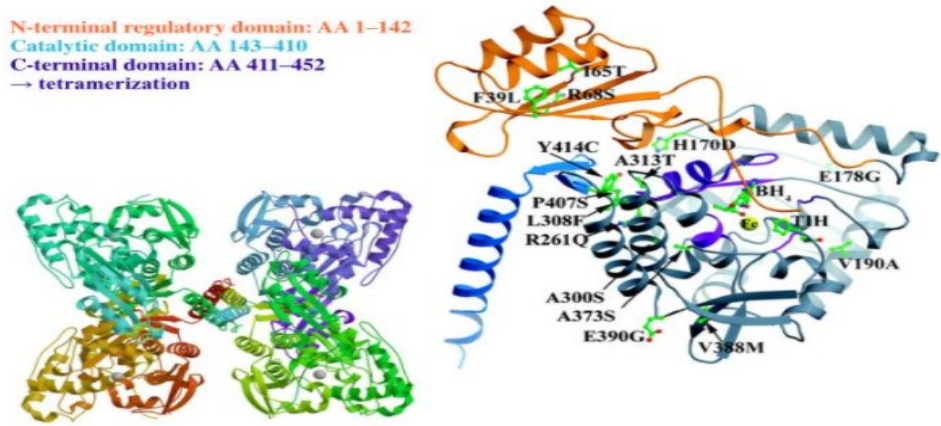
გამოსახულება 1: ფენილალანინი



გამოსახულება 2: ფენილალანინის მეტაბოლიზმი.

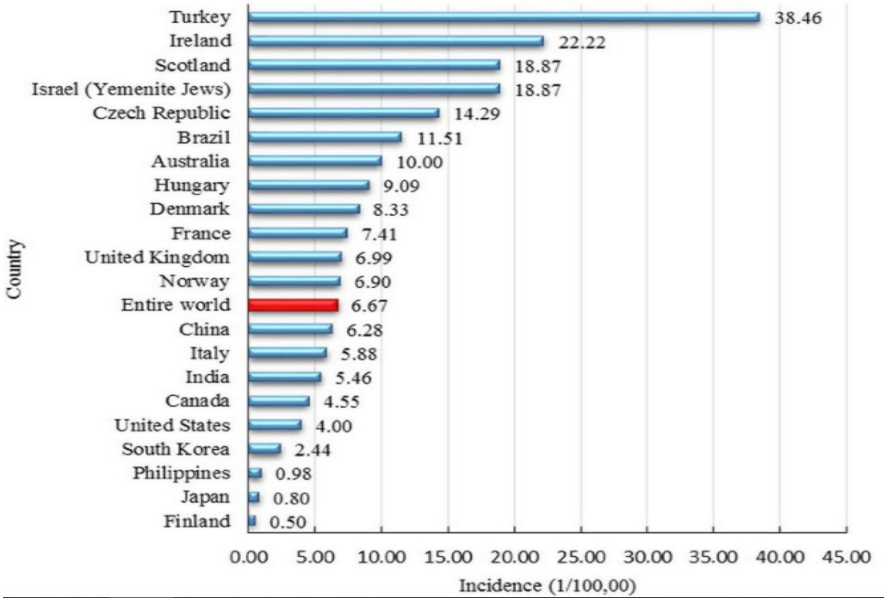


გამოსახულება 3: ფენილალანინ ჰიდროქსილაზის ფერმენტი.

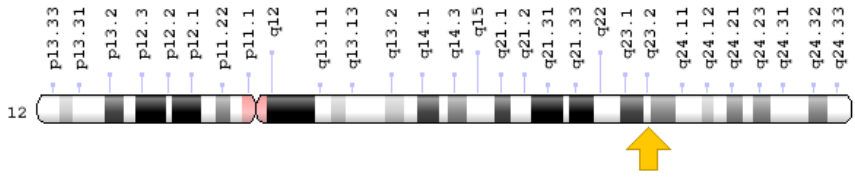


გამოსახულება 4: სამშობიარო სახლში აღებული სისხლის მშრალი წვეთის ნიმუში.

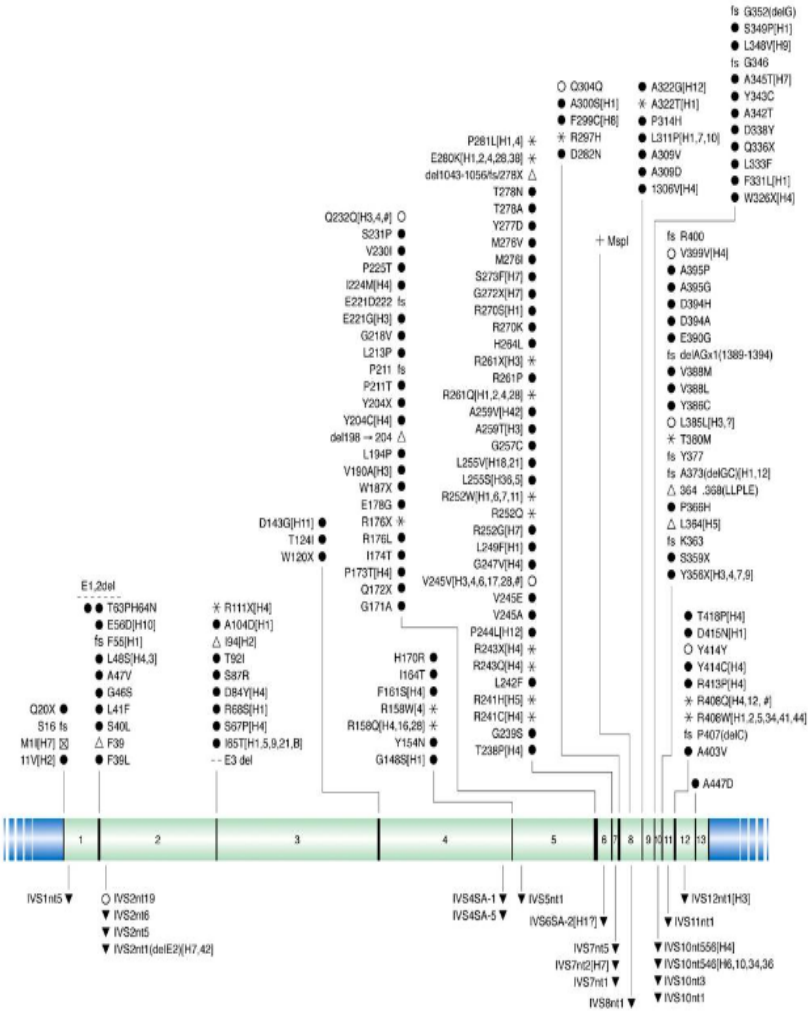
გამოსახულება 5: ფენილკეტონურიის შემთხვევათა სიხშირე სხვადასხვა ქვეყნის მიხედვით.



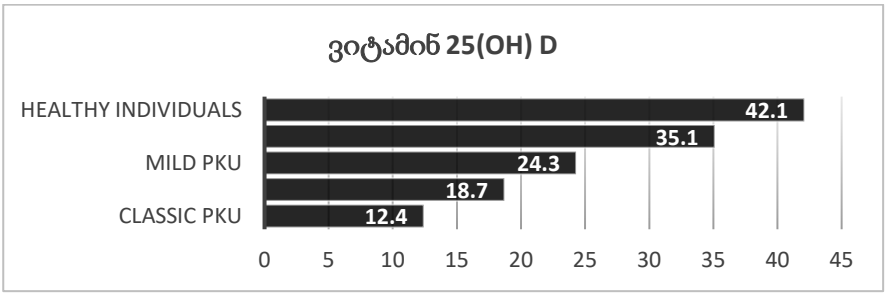
გამოსახულება 6: PAH გენის მდებარეობა მე-12-ე ქრომოსომის გრძელ მხარზე.



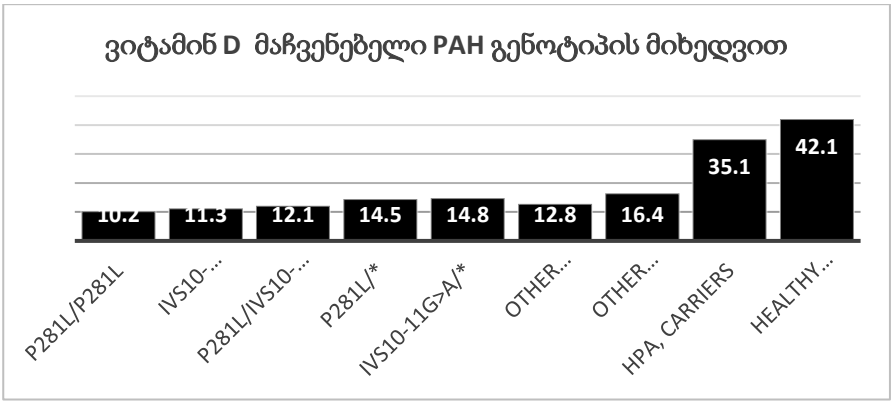
გამოსახულება 7: PAH გენის მუტაციები



გამოსახულება 8: საშუალო ვიტამინ 25(OH) D (ნგ/მლ) რაოდენობა სისხლის შრატში.



გამოსახულება 9: საშუალო ვიტამინ 25(OH) D შემცველობა სისხლში (ნგ/მლ) გენოტიპების ჯგუფების მიხედვით.



გამოსახულება 10: გამოძახების ფურცელი.

Medical SOFT

N 2704-03
27 აპრილი, 2020 წ.

მოქალაქე - **იობიძე თეა**
(ახალშობილის დედა)

მცხოვრები - წყალტუბოს რ-ნი, სოფ. თერნალი

გაცნობებთ, რომ თქვენი ახალშობილის **ფანჩვიძე მარიამი** *(დაბადების თარიღი - 2020 წლის 6 აპრილი)* შპს „აკადემიკოს ზ. ცხაკაიას სახელობის დასავლეთ საქართველოს ინტერვენციული მედიცინის ეროვნულ ცენტრში" ალებული სისხლის ნიმუში ჩვენს დაწესებულებაში გამოკვლეული იქნა სამ გენეტიკურ დაავადებაზე: **ფენილკეტონურია, თანდაყოლილი ჰიპოთირეოზი და მუკოვისციდოზი.** გამოკვლევით აღმოჩნდა **ფენილალანინის** მაღალი მაჩვენებელი - **4.0** მგ/დლ (ნორმა <3.2 მგ/დლ), რაც შესაძლებელია იყოს ერთ-ერთი სერიოზული გენეტიკური დაავადების - ფენილკეტონურიის ადრეული სიმპტომი. აღნიშნული დაავადება საჭიროებს დროულ დიაგნოსტიკასა და შესაბამის მკურნალობას, რისი დაგვიანებაც იწვევს ბავშვის გონებრივი და ფიზიკური განვითარების სერიოზულ შეფერხებას.

ახალშობილის კლინიკური დიაგნოზის დასაზუსტებლად თქვენ სისხლის განმეორებითი გამოკვლევისა და კონსულტაციისათვის უნდა მიმართოთ შპს „სამედიცინო გენეტიკის და ლაბორატორიული დიაგნოსტიკის ცენტრს" მისამართზე: თბილისი, ლუბლიანას ქ. №36, მობ.: 599 58-37-74, სადაც თქვენ მოგემსახურებიან **უფასოდ** სახელმწიფო პროგრამის ფარგლებში. ვიზიტზე გამოცხადებისას აუცილებლად თან უნდა იქონიოთ ბავშვის დაბადების მოწმობა და ერთ-ერთი მშობლის პირადობის მოწმობა. მიღების დღეები - ორშაბათი-პარასკევი. მიღების საათები - 10:30-დან 15:00 საათამდე.

აღნიშნულის თაობაზე გარდა წინამდებარე წერილისა, ჩვენს მიერ მიმდინარე წლის 26 აპრილს გეცნობათ ტელეფონის საშუალებით ნომერზე 595-17-75-33.

გთხოვთ, ზემოაღნიშნული ინფორმაცია მიიღოთ ოფიციალურ ცნობად და სასწრაფოდ (2-3 დღის ვადაში) მიმართოთ აღნიშნულ სამედიცინო დაწესებულებას.

თუ თქვენი ახალშობილის შემდგომი გამოკვლევის რომელიმე ეტაპზე წააწყდებით ოაიზე დაბრკოლებას, ან სამედიცინო პერსონალის მხრიდან უყურადღებობას, გთხოვთ, დაუყოვნებლივ დაგვიკავშირდეთ.

დირექტორის მოადგილე
შპს „მედიკალ სოფტი"

ზ. თაყაიშვილი

ქ. თბილისი, 2000 ფანჩვიძის ბაღი, №16
16, VAZHA PHSHAVELA AVE., TBILISI, GEORGIA
შპს „მედიკალ სოფთი"
"MEDICAL SOFT", LLC
Tel.: +995 32 2-38-77-32 Fax: +995 32 2-38-77-24
MSOFTGEO@GMAIL.COM

გამოსახულება 11: ინფორმირებული თანხმობის ნიმუში.

ინფორმირებული თანხმობა სადოქტორო პროგრამის ფარგლებში ჩატარებულ კვლევაში მონაწილეობის შესახებ

მე, პაციენტი ----------,

ან პაციენტი ----------ის ლეგალური მეურვე ----------,

ვაცხადებ თანხმობას რათა მოხდეს ჩემი ----------, ან ჩემი მეურვეობის ქვეშ მყოფი ----------ის სისხლის ნიმუშის აღება და არღნიშნული ბიოოგიური მასალა გამოყენებული იყოს მოლეკულური დიაგნოსტიკის ჩასატარებლად PAH გენის მუტაციების დასადგენად.

თარიღი:

ხელმოწერა:

ცხრილი 1: გამოკვლევების ჩამონათვალი 0-1 წ.

0-1 წლამდე ასაკის ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტები

მომსახურეობა	გამოკვლევის რაოდენობა 12 თვის განმავლობაში
გენეტიკოსის კონსულტაცია	24
ფსიქოლოგის კონსულტაცია	1
ნეიროსონოსკობია	2
ეეგ	2
სისხლის საერთო ანალიზი	2
შარდის საერთო ანალიზი	2
ცილა, ცილის ფრაქციის განსაზღვრა სისხლში	3
ფენილალანინის განსაზღვრა სისხლში	24
ფელინგის ტესტი	1

ცხრილი 2: გამოკვლევების ჩამონათვალი 1-3 წ.

1-3 წლამდე ასაკის ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტების

მომსახურება	გამოკვლევის რაოდებობა 12 თვის განმავლობაში
გენეტიკოსის კონსულტაცია	18

ფსიქოლოგის კონსულტაცია	2
ეეგ	2
სისხლის საერთო ანალიზი	2
შარდის საერთო ანალიზი	2
ცილა, ცილის ფრაქციის განსაზღვრა სისხლში	2
ფენილალანინის განსაზღვრა სისხლში	18

ცხრილი 3: გამოკვლევების ჩამონათვალი 3-7 წ.

3-7 წლამდე ასაკის ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტების	
მომსახურება	გამოკვლევის რაოდენობა 12 თვის განმავლობაში
გენეტიკოსის კონსულტაცია	12
ფსიქოლოგის კონსულტაცია	2
ეეგ	2
სისხლის საერთო ანალიზი	2
შარდის საერთო ანალიზი	2
ფენილალანინის განსაზღვრა სისხლში	12

ცხრილი 4: გამოკვლევების ჩამონათვალი 7-18 წ.

7-18 წლამდე ასაკის ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტების	
მომსახურეობა	გამოკვლევის რაოდებობა 12 თვის განმავლობაში
გენეტიკოსის კონსულტაცია	12
ფსიქოლოგის კონსულტაცია	2
ეეგ	1
სისხლის საერთო ანალიზი	1
შარდის საერთო ანალიზი	1
ფენილალანინის განსაზღვრა სისხლში	12

ცხრილი5: საქართველოში, ახალშობილთა სკრინინგის ფარგლებში გამოვლენილი ფენილკეტონურიის შემთხვევები 2004-2019წ.

წელი	ახალშობილი	PKU
2004	40388	8
2005	43574	8
2006	44965	11
2007	47464	6
2008	53519	13
2009	59053	6
2010	60021	6
2011	55271	9
2012	56464	11
2013	56845	9
2014	58777	8
2015	60408	10
2016	56149	6
2017	52799	10
2018	42652	8
2019	47903	9

ცხრილი 6. ფენილალანინის მიმართ ტოლერანტობა ფენილკეტონურიით დაავადებულ ორსულებში.

ლიტერატურა	პაციენტების რაოდენობა	პირველი ტრიმესტრი	მეორე ტრიმესტრი	მესამე ტრიმესტრი
Vockley 2014	აშშ გაიდლაინი	265-770მგ/დღ	400-1650 მგ/დღ	700-2275 მგ/დღ
Acosta 2001	240	456-684 მგ/დღ	528 მგ/დღ	938-1248 მგ/დღ
Thompson 1991	1	6 მგ/კგ/დღ		30 მგ/კგ/დღ
Kohlschutter 2009	3	400 მგ/დღ		1700 მგ/დღ, მაქს 600 მგ/დღ (ნაყოფის ფენილკეტონურია)
Duran 1999	5	250-500 მგ/დღ	300-500 მგ/დღ	

Rohr 1987	3	450-800 მგ/დღ	720-1300 მგ/დღ	1300-1500 მგ/დღ

ცხრილი 7. დამატებითი ენერგეტიკული საჭიროება ზოგადი პოპულაციის ორსულებში.

ლიტერატურა	პირველი ტრიმესტრი	მეორე ტრიმესტრი	მესამე ტრიმესტრი
UK SACN 2011	-	-	191 კილოკალ/დღ
FAO/WHO/UNU 2001	85 კილოკალ/დღ	360 კილოკალ/დღ	475 კილოკალ/დღ
IOM 2005 (ქალები 19-50 წ.)	-	340 კილოკალ/დღ	452 კილოკალ/დღ
IOM 2005 (ქალები 14-18 წ.)	-	340 კილოკალ/დღ	452 კიკოლკალ/დღ

ცხრილი 8. ორსულობის ადრეულ სტადიაზე ატანადი ფენილალანინის რაოდენობა არამკაცრი დიეტის დროს.

სისხლში ფენილალანინის კონცენტრაცია	საშუალო ფენილალანინის რაოდენობა დიეტოთერაპიის დაწყებით სტადიაზე მგ/დღ
>2000	150
1600-2000	200
1200-1600	300
1000-1200	300

ცხრილი 9. რეკომენდაციები გულისრევისა და და პირღებინების საწინააღმდეგოდ

კვებითი მიდგომები და ცხოვრების სტილი	მცირე და ხშირი დაბალცილიანი საკვების და წასახამსებლის პორციები. ცივი კერძის მიღება შეიძლება, იყოს მოსახერხებელი გაძლიერებული ყნოსვის შემთხვევაში. რეკომენდებულია დამატებით წყლის მიღება მთელი დღის მანძილზე მცირე ულუფებით, რომელიც გაჯერებულია გლუკოზით. თავიდან უნდა იყოს აცილებული კვების შემდგომ მოკლე დროში წოლით პოზიციაში მოთავსება.
ამინომჟავური	მიღება აუცილებელი 5-6 ჯერ დღის განმავლობაში

დანამატი	მცირე დოზებით. დამატებითი სითხის გამოყენება ეხმარება გულისრევის შემსუბუქებას. თუ გემოვნებითი თვისებების მიმართ ტოლერანტობა დაბალია, მაშინ უნდა განვიხილოთ კაფსულირებული ფორმით მისი მიღება.
პრეპარატები	უსაფრთხო ანტიმეტიკური თერაპია და მჟავიანობის დამწევი პრეპარატები უნდა გამოვიყენოთ, თუ სახეზეა შეუპოვარი პირღებინება, დისპეპსიის და მონელების დარღვევის მოვლენები.

ცხრილი 10: გულდბერგის კლასიფიკაცია

ფენოტიპური ეფექტი როცა პირველი მუტაციის AV არის				
მეორე მუტაციის AV	1 (კლასიკური PKU)	2 (საშუალო სიმძიმის PKU)	4 (მსუბუქი PKU)	8 (HPA)
1 (კლასიკური PKU)	2 (კლასიკური PKU)	3 (საშუალო სიმძიმის PKU)	5 (მსუბუქი PKU)	9 (HPA)
2 (საშუალო სიმძიმის PKU)		2 (საშუალო სიმძიმის PKU/მსუბუქი PKU)	6 (მსუბუქი PKU)	10 (HPA)
4 (მსუბუქი PKU)			8 (საშუალო სიმძიმის PKU/HPA)	12 (HPA)
8 (HPA)				16 (HPA)

ცხრილი 11: ტეტრაჰიდრობიოპტერინზე პასუხის მქონე მუტაციები.

p.Leu48Ser c.143T>C 2.1 classic-mild PKU
p.(Ser67Pro) c.199T>C 2.1 classic-mild PKU
p.(Ile95del) c.284_286delTCA 2.2 classic-mild PKU
p.(Ala345Thr) c.1033G>A 2.2 classic-mild PKU
p.(Ser349Ala) c.1045T>G 2.3 classic-mild PKU
p.(Gln20His) c.60G>C 2.5 classic-mild PKU
p.Ala342Thr c.1024G>A 2.5 classic-mild PKU
p.Pro416Gln c.1247C>A 2.5 classic-mild PKU
p.Ala104Asp c.311C>A 2.7 classic-mild PKU
p.(Arg261Pro) c.782G>C 2.8 classic-mild PKU
p.(Ala434Asp) c.1301C>A 3 classic-mild PKU
p.(Gly247Arg) c.739G>C 3.1 classic-mild PKU
p.(Ala309Asp) c.926C>A 3.1 classic-mild PKU
p.Ala309Val c.926C>T 3.1 classic-mild PKU
p.(Arg400Thr) c.1199G>C 3.1 classic-mild PKU
p.(His146Tyr) c.436C>T 3.3 mild PKU
p.(Pro147Leu) c.440C>T 3.3 mild PKU
p.Phe161Ser c.482T>C 3.3 mild PKU
p.(Gly307Asp) c.920G>A 3.3 mild PKU
p.(Ser310Phe) c.929C>T 3.3 mild PKU
p.(Ser391Ile) c.1172G>T 3.3 mild PKU
p.(Lys396Arg) c.1187A>G 6.7 mild PKU-mild HPA
p.Arg413Ser c.1237C>A 6.7 mild PKU-mild HPA
p.Glu390Gly c.1169A>G 6.8 mild PKU-mild HPA
p.Glu76Gly c.227A>G 7.1 mild PKU-mild HPA
p.Val190Ala c.569T>C 7.1 mild PKU-mild HPA
p.Glu178Gly c.533A>G 7.4 mild PKU-mild HPA
p.(Val177Leu) c.529G>C 7.5 mild PKU-mild HPA
p.(Pro314Thr) c.940C>A 8 mild HPA
p.(Phe55Leu) c.165T>G 8.3 mild HPA
p.Thr92Ile c.275C>T 8.3 mild HPA
p.(Val388Leu) c.1162G>C 8.3 mild HPA
p.? / IVS11+17G>A c.1199+17G>A 8.3 mild HPA
p.(Ile421Thr) c.1262T>C 8.3 mild HPA
p.(Thr372Ser) c.1114A>T 8.5 mild HPA
p.Arg53His c.158G>A 8.8 mild HPA
p.(Ile65Val) c.193A>G 8.8 mild HPA
p.(Ile174Val) c.520A>G 8.8 mild HPA
p.(Asn61Lys) c.183C>A 9 mild HPA
p.(Arg169Ser) c.505C>A 9 mild HPA
p.(Arg176Gln) c.527G>A 9 mild HPA
p.(Thr186Ile) c.557C>T 9 mild HPA

p.(Leu249Phe) c.745C>T 3.6 mild PKU
p.(Ile174Asn) c.521T>A 3.8 mild PKU
p.(Gly188Asp) c.563G>A 3.8 mild PKU
p.(Gln304Gln) c.912G>A 3.8 mild PKU
p.(Tyr343Cys) c.1028A>G 4 mild PKU
p.? / IVS4+5G>A c.441+5G>A 4.2 mild PKU
p.(Lys320Asn) c.960G>C 4.4 mild PKU
p.(Thr63Pro) c.187A>C 5 mild PKU
p.Arg68Gly c.202A>G 5 mild PKU
p.(Asp84Tyr) c.250G>T 5 mild PKU
p.(Ile95Phe) c.283A>T 5 mild PKU
p.(Asp129Gly) c.386A>G 5 mild PKU
p.Asp143Gly c.428A>G 5.0 mild PKU
p.(Thr238Ala) c.712A>G 5 mild PKU
p.(Pro275Ser) c.823C>T 5 mild PKU
p.(Pro275Arg) c.824C>G 5.0 mild PKU
p.(Met276Val) c.826A>G 5 mild PKU
p.Leu308Phe c.922C>T 5 mild PKU
p.Leu333Phe c.997C>T 5.0 mild PKU
p.(Ala345Ser) c.1033G>T 5 mild PKU
p.(Gly352Cys) c.1054G>T 5 mild PKU
p.(Cys357Tyr) c.1070G>A 5 mild
p.(Pro366His) c.1097C>A 9 mild HPA
p.(Ile406Met) c.1218A>G 9 mild HPA
p.(Arg413His) c.1238G>A 9 mild HPA
p.Ala300Ser c.898G>T 9.2 mild HPA
p.(Ala322Thr) c.964G>A 9.2 mild HPA
p.Arg155His c.464G>A 9.3 mild HPA
p.(Ser303Ala) c.907T>G 9.3 mild HPA
p.Ala403Val c.1208C>T 9.3 mild HPA
p.His170Asp c.508C>G 9.4 mild HPA
p.Ser87Arg c.261C>A 9.6 mild HPA
p.Arg176Leu c.527G>T 9.7 mild HPA
p.Pro211Thr c.631C>A 9.7 mild HPA
p.Ile306Val c.916A>G 9.7 mild HPA
p.Val230Ile c.688G>A 9.8 mild HPA
p.(Arg297His) c.890G>A 9.8 mild HPA
p.Val245Ala c.734T>C 9.9 mild HPA
p.(Val245Ala) c.734_735delTGinsCA 9.9 mild HPA
p.(Thr380Met) c.1139C>T 9.9 mild HPA
p.Ala47Val c.140C>T 10 mild HPA
p.(Glu66Lys) c.196G>A 10 mild HPA
p.(Arg71His) c.212G>A 10 mild HPA
p.(Ser87Arg) c.259A>C 10.0 mild

PKU	HPA
p.(Leu358Phe) c.1074A>T 5 mild PKU	p.(His107Arg) c.320A>G 10 mild HPA
p.(Ala395Gly) c.1184C>G 5 mild PKU	p.(Asp145Val) c.434A>T 10 mild HPA
p.(Thr418Pro) c.1252A>C 5 mild PKU	p.(Arg155Cys) c.463C>T 10.0 mild HPA
p.(Leu430Pro) c.1289T>C 5 mild PKU	p.(Arg169His) c.506G>A 10 mild HPA
p.Tyr414Cys c.1241A>G 5.1 mild PKU	p.(Val177Met) c.529G>A 10 mild HPA
p.Arg408Gln c.1223G>A 5.2 mild PKU	p.(Thr193Ile) c.578C>T 10 mild HPA
p.Arg241His c.722G>A 5.3 mild PKU	p.(His201Tyr) c.601C>T 10 mild HPA
p.Arg68Ser c.204A>T 5.4 mild PKU	p.(Leu258Pro) c.773T>C 10.0 mild HPA
p.(Asp338Tyr) c.1012G>T 5.4 mild PKU	p.(Ile269Leu) c.805A>C 10 mild HPA
p.(Phe331Ser) c.992T>C 5.5 mild PKU	p.(Met276Thr) c.827T>C 10 mild HPA
p.Pro407Ser c.1219C>T 5.6 mild PKU	p.(Gly289Arg) c.865G>C 10.0 mild HPA
p.? / IVS12+6T>A c.1315+6T>A 5.6 mild PKU	p.(Arg297Cys) c.889C>T 10 mild HPA
p.(Asn167Ile) c.500A>T 5.7 mild PKU	p.(Ala313Val) c.938C>T 10 mild HPA
p.(Asp222Gly) c.665A>G 5.7 mild PKU	p.Pro314His c.941C>A 10 mild HPA
p.Arg241Cys c.721C>T 6 mild PKU	p.Ala322Gly c.965C>G 10 mild HPA
p.(Met276Lys) c.827T>A 6 mild PKU	p.(Phe392Ile) c.1174T>A 10 mild HPA
p.? / IVS4-5C>G c.442-5C>G 6.2 mild PKU	p.(Asp394His) c.1180G>C 10 mild HPA
p.(Pro119Ser) c.355C>T 6.7 mild PKU-mild HPA	p.Asp415Asn c.1243G>A 10 mild HPA
p.(Tyr168His) c.502T>C 6.7 mild PKU-mild HPA	p.Gln419Arg c.1256A>G 10 mild HPA

ცხრილი 12: პაციენტების კლასიფიკაცია გენოტიპის მიხედვით.

პაციენტების რაოდენობა	ფენილალანინ ჰიდროქსილაზის მუტაცია	სტატუსი
20	P281L/P281L	ჰომოზიგოტური P281L
12	IVS10-11G>A/IVS10-11G>A	ჰომოზიგოტური IVS10-11G>A
17	P281L/ IVS10-11G>A	კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტური
40	P281L/*	კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტური, ყველა, გარდა IVS10-11G>A-სა
20	IVS10-11G>A/*	კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტური, ყველა, გარდა P281L-სა
9	სხვა ჰომოზიგოტური	ყველა ჰომოზიგოტური მუტაცია
25	სხვა კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტური	ყველა სხვა კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტური მუტაცია
5	HPA, მტარებლობა	ჰიპერფენილალანინემია და მტარებლობა

ცხრილი 13: პაციენტების რაოდენობა გენოტიპ/ფენოტიპის მიხედვით

გენოტიპი/ფენოტიპი	პაციენტების რაოდენობა
კლასიკური ფენილკეტონურია	95
საშუალო სიმძიმის ფენილკეტონურია	28
მსუბუქი ფენილკეტონურია	18
ჰიპერფენილალანინემია	7

ცხრილი 14: BioPKU მონაცემთა ბაზაში აღწერილი PAH გენის მუტაციები.

p.PAHdel	p.(?) / Ex6_7_8del	p.? / IVS8+3A>C	p.Ala395Pro
p.(Met1Val)	p.?/ EX6del7793	p.? / IVS8-7A>G	p.Phe39Leu
p.(Met1Leu)	p.(Gln172Ter)	p.? / IVS8-5T>G	p.(Tyr325Cys)
p.? / Ex1_2del	p.(Arg176Ter)	p.? / IVS8-2A>G	p.? / IVS10-3C>T
p.? / Ex1del	p.(Tyr179His)	p.? / IVS8-8A>G	p.(Leu213Pro)
p.? / Ex1_3del	p.(Met180IlefsTer18)	p.(Glu305_Thr323dup)	p.(Phe39del)
p.(Met1Arg)	p.(Glu181LysfsTer13)	p.(Ile306LeufsTer35)	p.(Leu194Pro)
p.(Met1Thr)	p.(Glu183del)	p.(Gly307AlafsTer34)	p.(Gly239Ser)
p.(Met1Ile)	p.(Lys184ArgfsTer11)	p.(Ser310_Leu311del)	p.Val399Val
p.(Val5SerfsTer33)	p.(Thr186HisfsTer9)	p.(Leu311Ter)	p.Ile65Thr
p.(Asn8IlefsTer30)	p.(W187GlyfsTer8)	p.(Leu311Ter)	p.(Arg400Lys)
p.(Arg13GlnfsTer5)	p.(W187GlyfsTer12)	p.(Leu311GlyfsTer4)	p.Leu348Val
p.(Leu15GlnfsTer24)	p.(Trp187Arg)	p.Leu311Pro	p.(Pro211Leu)
p.(Ser16Ter)	p.(Trp187Ter)	p.(Leu311Arg)	p.Arg261Gln
p.(Asp17LeufsTer22)	p.(Trp187Ter)	p.(Gly312ValfsTer29)	p.Gly46Ser
p.(Asp17Ter)	p.(Gly188AlafsTer7)	p.(Gly312Val)	p.? / IVS7+5G>A
p.(Gln20LysfsTer17)	p.(Val190Gly)	p.(Pro314LeufsTer27)	p.(Ser70del)
p.(Gln20Ter)	p.(Leu194GlufsTer5)	p.(Thr323del)	p.(Tyr206Cys)
p.(Gln20ProfsTer7)	p.(Leu194AspfsTer6)	p.? / IVS9+1G>A	p.Gly218Val
p.? / IVS1+5G>A	p.(Ser196ValfsTer	p.? / IVS9+2insT	p.Val388M

	4)		et
p.? / IVS1+5G>T	p.(Ser196LeufsTer2)	p.? / IVS9+5G>A	p.(Ile406Thr)
p.? / IVS1+5G>C	p.(Tyr198SerfsTer136)	p.? / IVS9+6T>A	p.Leu48Ser
p.? / IVS1+4A>T	p.(Leu197Ter)	p.? / IVS9-7A>G	p.(Ser67Pro)
p.? / IVS1+5_+6delGC	p.(Tyr198ValfsTer9)	p.? / IVS9-6T>G	p.(Ile95del)
p.? / IVS1-13del9	p.(Tyr198SerfsTer136)	p.? / IVS9-5T>A	p.(Ala345Thr)
p.(Glu26LeufsTer13)	p.(Tyr198CysfsTer136)	p.? / IVS9-2A>G	p.(Ser349Ala)
p.(Ile25MetfsTer13)	p.(Tyr198Ter)	p.? / IVS9-2A>C	p.(Gln20His)
p.(Cys29Ter)	p.(Thr200AsnfsTer6)	p.? / IVS9-1G>T	p.Ala342Thr
p.(Ser36Ter)	p.(Cys203LeufsTer3)	p.? / IVS9-1G>A	p.Pro416Gln
p.(Ile38AspfsTer19)	p.(Cys203Gly)	p.? / IVS9-1G>T	p.Ala104Asp
p.(Ser40Leu)	p.(Cys203Ter)	p.(Ile324Asn)	p.(Arg261Pro)
p.Leu41Phe	p.(?) / Ex6-96A>G	p.? / Ex10_11_12_13del	p.(Ala434Asp)
p.(Lys42del)	p.(Tyr204*)	p.(Tyr325Ter)	p.(Gly247Arg)
p.(Glu43Ter)	p.(Glu205Lys)	p.(Trp326GlyfsTer15)	p.(Ala309Asp)
p.(Gly46ValfsTer15)	p.(Tyr206*)	p.(Trp326Ter)	p.Ala309Val
p.(Leu52CysfsTer9)	p.(Tyr206*)	p.(Gly332Val)	p.(Arg400Thr)
p.(Phe55del)	p.(Pro211HisfsTer130)	p.(Cys334Ter)	p.(His146Tyr)
p.(Phe55LeufsTer6)	p.(Leu212Pro)	p.(Gln336Ter)	p.(Pro147Leu)
p.(Glu56Asp)	p.(Glu214LysfsTer127)	p.(Lys341Ter)	p.Phe161Ser
p.(Glu57ArgfsTer3)	p.(Tyr216*)	p.Ala342Hisfs*Ter59	p.(Gly307Asp)

p.? / IVS2+1G>A	p.(Gly218AlafsTer123)	p.(Ala342Pro)	p.(Ser310Phe)
p.? / IVS2+5G>A	p.(Asp222Ter)	p.(Ala342HisfsTer58)	p.(Ser391Ile)
p.? / IVS2+5G>C	p.(Asp222Ter)	p.(Tyr343Ter)	p.(Leu249Phe)
p.? / IVS2+5G>T	p.(Gln226ThrfsTer118)	p.(Leu347SerfsTer53)	p.(Ile174Asn)
p.? / IVS2+6T>G	p.(Gln226ThrfsTer118)	p.(Leu348ArgfsTer2)	p.(Gly188Asp)
p.? / IVS2-13T>G	p.(Asn223LysfsTer118)	p.(Ser350ValfsTer5)	p.(Gln304Gln)
p.(Glu57CysfsTer77)	p.(Ile224Thr)	p.Ser349Pro	p.(Tyr343Cys)
p.(Glu57Ter)	p.(Pro225Thr)	p.(Ser349Ter)	p.? / IVS4+5G>A
p.? / Ex3del	p.(Gln226Ter)	p.(Ser349Leu)	p.(Lys320Asn)
p.(Asn58Ter)	p.(Gln226Lys)	p.(Ser350Thr)	p.(Thr63Pro)
p.? / Ex3del4765	p.(Glu228Ter)	p.(Gly352ValfsTer48)	p.Arg68Gly
p.(Asn58Ter)	p.(Asp229GlufsTer54)	p.(Glu353AsnfsTer47)	p.(Asp84Tyr)
p.(Leu62Ter)	p.(Ser231ValfsTer52)	p.(Glu353AsnfsTer47)	p.(Ile95Phe)
p.(Leu62ProfsTer7)	p.(Ser231Pro)	p.(Glu353Ter)	p.(Asp129Gly)
p.(Leu62ProfsTer3)	p.(Ser231Phe)	p.(Leu354PhefsTer40)	p.Asp143Gly
p.(His64AspfsTer4)	p.(Gln232Ter)	p.(Gln355Ter)	p.(Thr238Ala)
p.(His64ProfsTer10)	p.Gln235Ter	p.? / IVS10+1G>A	p.(Pro275Ser)
p.(His64ThrfsTer9)	p.? / IVS6-2A>G	p.? / IVS10+1G>T	p.(Pro275Arg)
p.(His64Ter)	p.? / IVS6-1G>A	p.? / IVS10+3A>G	p.(Met276Val)
p.(Ile65LysfsTer9)	p.(Thr236MetfsTer60)	p.? / IVS10-14C>G	p.Leu308Phe

p.(Glu66Ter)	p.(Thr238Pro	p.Gln355_Tyr356insGlyLeuGln	p.Leu333Phe
p.(Glu66AlafsTer8)	p.(Gly239Asp)	/ IVS10-11G>A	p.(Ala345Ser)
p.(Pro69_Ser70dup)	p.(Arg241ProfsTer100)	p.? / IVS10-10G>A	p.(Gly352Cys)
p.(Ser70PhefsTer7)	p.(Leu242Phe)	p.? / IVS10-3C>G	p.(Cys357Tyr)
p.Ser70Pro	p.(Arg243Ter)	p.? / IVS10-1G>A	p.(Leu358Phe)
p.(Ser70del)	p.Arg243Gln	p.(Tyr356Ter)	p.(Ala395Gly)
p.(Glu76Ter)	p.(Arg243Leu)	p.(Tyr356Ter)	p.(Thr418Pro)
p.(Tyr77Ter)	p.(Pro244Ser)	p.(Cys357Ter)	p.(Leu430Pro)
p.(Glu78PhefsTer13)	p.Val245Glu	p.(Ser359Ter)	p.Tyr414Cys
p.(Phe79IlefsTer7)	p.(Ala246ValfsTer95)	p.(Glu360Ter)	p.Arg408Gln
p.(Thr81ValfsTer6)	p.(Gly247Asp)	p.(Pro362Thr)	p.Arg241His
p.(Leu83Trpfs*9)	p.Gly247Val	p.(Lys363AlafsTer30)	p.Arg68Ser
p.(Lys85Ter)	p.(Gly247AlafsTer94)	p.(Lys363AsnfsTer37)	p.(Asp338Tyr)
p.(Ala90CysfsTer12)	p.(Leu248ArgfsTer93)	p.(Leu365_Leu369del)	p.(Phe331Ser)
p.(Ala90CysfsTer12)	p.(Leu249PhefsTer92)	p.(Leu365del)	p.Pro407Ser
p.(Asn93SerfsTer5)	p.(Leu249Pro)	p.(Leu367WfsTer33)	p.? / IVS12+6T>A
p.(Asn93LysfsTer5)	p.(Arg252GlyfsTer30)	p.(Leu367ProfsTer27)	p.(Asn167Ile)
p.(Ile94SerfsTer4)	p.(Arg252GlyfsTer89)	p.(Glu370AlafsTer25)	p.(Asp222Gly)
p.(Ala104_Val106del)	p.Arg252Gly	p.(Lys371Arg)	p.Arg241Cys
p.(Glu108Ter)	p.Arg252Trp	p.(Ala373HisfsTer20)	p.(Met276Lys)
p.(Glu108AspfsTe	p.Arg252Gln	p.(Ile374TyrfsTer20)	p.? / IVS4-

r4)			5C>G
p.(Arg111Ter)	p.Leu255Ser	p.(Asn376IlefsTer24)	p.(Pro119Ser)
p.Asp112GlufsTer2	p.(Gly257Val)	p.(Tyr377ThrfsTer23)	p.(Tyr168His)
p.Lys113ArgfsTer81	p.(Gly257Asp)	p.(Thr380GlyfsTer13)	p.(Lys396Arg)
p.(Lys115ArgfsTer81)	p.Ala259Thr	p.(Gln383Ter)	p.Arg413Ser
p.(Lys115ThrfsTer79)	p.Ala259Val	p.(Tyr386Cys)	p.Glu390Gly
p.(Asp116HisfsTer29)	p.(Arg261Ter)	p.(Tyr386PhefsTer14)	p.Glu76Gly
p.(Thr117LysfsTer78)	p.(Arg261Gly)	p.(Tyr387His)	p.Val190Ala
p.? / IVS3+1G>A	p.(Phe263Leu)	p.(Tyr387Ter)	p.Glu178Gly
p.? / IVS3-1G>A	p.(Cys265Tyr)	p.(Val388GlyfsTer5)	p.(Val177Leu)
p.? / Ex4_8del	p.(Cys265Ter)	p.(Val388GlyfsTer5)	p.(Pro314Thr)
p.? / IVS3-2A>G	p.(Thr266Glu)	p.(Ala389GlufsTer11)	p.(Phe55Leu)
p.(Trp120GlyfsTer75)	p.(Gln267Ter)	p.(Glu390AspfsTer4)	p.Thr92Ile
p.(Trp120Ter)	p.(Gln267Arg)	p.(Ser391PhefsTer2)	p.(Val388Leu)
p.Pro122Gln	p.(Tyr268Ter)	p.(Asn393IlefsTer2)	p.? / IVS11+17G>A
p.(Asn133ArgfsTer61)	p.(Ile269ThrfsTer72)	p.(Val399Ala)	p.(Ile421Thr)
p.(Gln134Ter)	p.(Arg270Lys)	p.(Val399GlyfsTer52)	p.(Thr372Ser)
p.(Pro147Ser)	p.(His271IlefsTer10)	p.(Arg400GlyfsTer52)	p.Arg53His
p.? / IVS4+1G>A	p.(Arg270Ser)	p.? / IVS11+1G>C	p.(Ile65Val)
p.? / IVS4+2T>G	p.(Gly272Ter)	p.? / IVS11+1G>A	p.(Ile174Val)
p.? / IVS4+2T>A	p.(Lys274AsnfsTe	p.? / IVS11+2T>C	p.(Asn61Ly

	r5)		s)
p.? / IVS4+3G>C	p.(Met276Arg)	p.? / IVS11+5G>A	p.(Arg169Ser)
p.? / IVS4+4A>G	p.(Tyr277Cys)	p.? / IVS11+5G>T	p.(Arg176Gln)
p.? / IVS4+5G>T	p.Thr278Ile	p.? / IVS11+4A>G	p.(Thr186Ile)
p.? / IVS4+6T>C	p.(Thr278Asn)	p.? / IVS11-8G>A	p.(Pro366His)
p.? / IVS4+6T>A	p.(Glu280AsnfsTer61)	p.? / IVS11-2A>G	p.(Ile406Met)
p.? / IVS4+1G>C	p.(Glu280AsnfsTer61)	p.? / IVS11-1delG	p.(Arg413His)
p.(Gly148_Gln304del)	p.(Thr263MetfsTer60)	p.? / IVS11-1G>A	p.Ala300Ser
p.? / IVS4-2A>C	p.Glu280Lys	p.(Asn401ThrfsTer51)	p.(Ala322Thr)
p.? / IVS4-1G>A	p.(Glu280Ter)	p.? / Ex12_13del	p.Arg155His
p.(Gly148TrpfsTer29)	p.(Glu280AspfsTer3)	p.(Asn401_Ser439del)	p.(Ser303Ala)
p.(Gly148LeufsTer105)	p.(Glu280Gly)	p.? / IVS12-2A>C	p.Ala403Val
p.? / Ex5del4232ins268	p.Glu280Ala	p.(Ile406SerfsTer17)	p.His170Asp
p.? / Ex5del	p.(Pro281Ser)	p.(Ile406SerfsTer15)	p.Ser87Arg
p.? / Ex5del	p.(Pro281Ala)	p.(Pro407LeufsTer45)	p.Arg176Leu
p.? / Ex5_Ex6del	p.Pro281fs	p.Arg408Trp	p.Pro211Thr
p.(Pro152LeufsTer43)	p.Pro281Leu	p.(Arg408GlyfsTer44)	p.Ile306Val
p.(Arg155LeufsTer43)	p.? / IVS7+1G>A	p.(Ser411Ter)	p.Val230Ile
p.? / Ex5_Ex6del	p.? / IVS7+2T>A	p.(Ser411Ter)	p.(Arg297His)
p.(Tyr154His)	p.? / IVS7+3G>C	p.Arg413Pro	p.Val245Ala
p.(Tyr154Ter)	p.? / IVS7+4A>G	p.(Tyr414Ter)	p.(Val245Ala)

p.(Arg155ValfsTer40)	p.? / IVS7+6T>A	p.(Pro416HisfsTer36)	p.(Thr380Met)
p.(Arg155Pro)	p.? / IVS7-5T>C	p.(Pro416HisfsTer36)	p.Ala47Val
p.(Ala156Pro)	p.? / IVS7-4delT	p.(Leu424WfsTer28)	p.(Glu66Lys)
p.(Arg157Lys)	p.? / IVS7-2A>T	p.(Leu424Ter)	p.(Arg71His)
p.(Arg157Ser)	p.? / IVS7-14_11delCTTT	p.(Gln428SerfsTer24)	p.(Ser87Arg)
p.(Arg158Trp)	p.? / IVS7del-13 10delTTCT	p.(Leu433PhefsTer3)	p.(His107Arg)
p.Arg158Gln	p.Asp282Asn	p.(Ser436ProfsTer16)	p.(Asp145Val)
p.(Lys159Ter)	p.Ile283Phe	p.(Asn438fs)	p.(Arg155Cys)
p.(Gln160Ter)	p.(Cys284Ter)	p.? / Ex12del	p.(Arg169His)
p.(Ala165ValfsTer35)	p.(Glu286Lys)	p.? / IVS12+1G>A	p.(Val177Met)
p.(Tyr166Ter)	p.(His290Leu)	p.? / IVS12+2T>C	p.(Thr193Ile)
p.(Tyr166Ter)	p.(Ser295Ter)	p.? / IVS12+4A>G	p.(His201Tyr)
p.(Tyr168SerfsTer27)	p.(Asp296Gly)	p.? / IVS12+5G<A	p.(Leu258Pro)
p.(Tyr168Ter)	p.(Phe299del)	p.? / IVS12-5T>C	p.(Ile269Leu)
p.(Arg169ProfsTer26)	p.Phe299Cys	p.? / IVS13-1G>A	p.(Met276Thr)
p.? / IVS5+1delG	p.(Gln301Ter)	p.(Glu440Ter)	p.(Gly289Arg)
p.? / IVS5+1G>A	p.(Gln301Pro)	p.(Gly442TrpfsTer47)	p.(Arg297Cys)
p.? / IVS5+5delG	p.(Phe302fsTer39)	p.(Leu448ArgfsTer3)	p.(Ala313Val)
p.? / Ex6del7831	p.? / Ex9_11del	p.(*453ValextTer35)	p.Pro314His
p.? / IVS5-6T>G	p.(Ser303ProfsTer38)	p.(*453ProextTer33)	p.Ala322Gly
p.? / IVS5-6T>A	p.(Gln304Ter)	p.(Gly148TrpfsTer29)	p.(Phe392Ile)

p.? / IVS5-2A>G	p.Gln304Pro	p.(Ser350Tyr)	p.(Asp394His)
p.(Gly171LeufsTer46)	p.? / IVS8+1G>A	p.(Phe39del)	p.Asp415Asn
p.(His170Gln)	p.? / IVS8+1G>T	p.Tyr277Asp	p.Gln419Arg
p.(Thr236MetfsTer25)	p.? / IVS8+2T>C	p.(Pro281Arg)	

ცხრილი 15: მუტაციების ლოკაცია ფენილალანინ ჰიდროქსილაზის გენზე.

მუტაციის ტიპი	ლოკაცია PAH გენზე
R408W;Y414C;A403V	Ex12
R252W;P281Q;R243Q;E280K;R261Q;P281L	Ex7
L48S;R53H	Ex2
IVS12+1G>A	int12
IVS10-11G>A	int10
S349P	Ex10
V388M;E390G	Ex11
S67P	Ex3
R178Q	Ex6
L165T;R158Q	Ex5

ცხრილი 16. ყველაზე ხშირი მუტაციები ქვეყნების მიხედვით

ქვეყანა	ყველაძე ხშირი PAH მუტაცია
გერმანია	R408W; IVS12+1G>A; Y414C; IVS10-11G>A
ნიდერლანდები ბელგია შვეიცარია	IVS12+1G>A; R261Q; R158Q
საფრანგეთი ავსტრია	R408W; IVS12 + 1G>A; R261Q, R158Q; IVS2 + 5G>C
პოლონეთი	R408W; IVS10-11G>A; IVS12+1G>A
ესტონეთი	IVS12+1G>A; R261Q; R252W; R158Q; S349P
ლიეტუვა	R408W; R178Q; A403V

ჩეხეთი, სლოვაკეთი	R408W; IVS12+1G>A; R158Q; R261Q; R252W
რუსეთი	R408W; R261Q; P281Q; R252W; R158Q; R261X; R243Q; E280K; IVS10-11G>A
უკრაინა	R408W; R158Q; R252W; P281L; Y414C
ბულგარეთი	R408W; R158Q; IVS10-11G>A; 1089delG
დანია	R408W; Y414C; IVS12+1G>A
შვედეთი	R408W; IVS12+1G>A
ნორვეგია	R261Q; R408W; Y414C; IVS12+1G>A
დიდი ბრიტანეთი	R408Q; IVS12+1G>A
ხორვატია	R408W; P281L; R261Q; E390G
სერბეთი	L48S; R408W; P281L; E390G; R261Q
საბერძნეთი	P281L; IVS10-11G>A
იტალია	IVS10-11G>A; R261Q; L48S; R158Q
ესპანეთი	IVS10-11G>A; A403V; V388M; I165T
პორტუგალია	IVS10-11G>A; R261Q; V388M
თურქეთი	1066-11G>A R261Q, R252W
აზერბაიჯანი	IVS10-11G>A; S67P; R261Q; R252W
სომხეთი	IVS10-11G>A; P281L

ცხრილი 17. კვლევაში გამოყენებული პრაიმერების წყვილი (Thermofisher Scientific)

Exon	Pre designed primer pair
12	Hs00126409_CE
11	Hs00126410_CE
7	Hs00735250_CE
6	Hs00126415_CE
5	Hs00746108_CE
3	Hs00817238_CE
2	Hs00552008_CE

ცხრილი 18: გამოვლენილი მუტაციების სიხშირე ქართულ პოპულაციაში.

მუტაცია	N	სიხშირე
P281L*	30	37.50%
IVS10-11G>A*	14	17.50%
R261X	8	10%
L48S*	7	8.75%
E280K*	4	5%
R270K	3	3.75%
E390G*	3	3.75%
R252W*	1	1.25%
IVS12+1G>A*	1	1.25%
R243Q*	1	1.25%
R261Q*	1	1.25%
1089delG	1	1.25%
Y387H	1	1.25%
EX5del	1	1.25%
IVS7-5T>C	1	1.25%
IVS12+1G>A	1	1.25%
G171R	1	1.25%
IVS2+5G>C	1	1.25%

** მუტაციები, რომლებიც ასევე გვხვდება ევროპულ პოპულაციაში*

ცხრილი 19: საქართველოს ფენილკეტონურიით დაავადებულ პოპულაციაში გამოვლენილი მუტაციები

მუტაციები, რომლებიც გვხვდება ევროპულ პანელში	მუტაციები, რომლებიც არ შედის ევროპულ პანელში
R252W*	R261X
L48S	1089delG
IVS12+1G>A	R270K
IVS10-11G>A	Y387H
R243Q	EX5del
E280K	IVS7-5T>C
R261Q	IVS12+1G>A
E390G	G171R

P281L	IVS2+5G>C

ცხრილი 20: წინასწარ გამზადებული პრაიმერების წყვილი PAH გენის ამპლიფიკაციისთვის (Thermofisher Scientific).

ეგზონი 1	Hs00126420_CE
ეგზონი 2	Hs00552008_CE
ეგზონი 3	Hs00126418_CE
ეგზონი 4	Hs00794102_CE
ეგზონი 5	Hs00746108_CE
ეგზონი 6	Hs00126415_CE
ეგზონი 7	Hs00735250_CE
ეგზონი 8	Hs00706176_CE
ეგზონი 9	Hs00681684_CE
ეგზონი 10	Hs00662083_CE
ეგზონი 11	Hs00623748_CE
ეგზონი 12	Hs00597222_CE
ეგზონი 13	Hs00572678_CE

ცხრილი 21: გამოკვლეული 149 პაციენტის შედეგები.

N	ალელი 1	ალელი 2	N	ალელი 1	ალელი 2
1	R261Q	N	76	IVS10-11G>A	IVS10-11G>A
2	R261X	P281L	77	P281L	IVS10-11G>A
3	c.1089delG	R261Q	78	IVS10-11G>A	IVS10-11G>A
4	IVS10-11G>A	V388M	79	IVS2+5G>C	IVS10-11G>A
5	P281L	P281L	80	P281L	IVS10-11G>A
6	R111X	R261Q	81	R270K	P281L
7	R261X	P281L	82	IVS10-11G>A	IVS10-11G>A
8	N	N	83	P281L	IVS10-11G>A
9	R261X	P281L	84	P281L	R408W
10	P281L	P281L	85	P281L	IVS10-11G>A

11	P281L	IVS10-11G>A	86	P281L	IVS10-11G>A
12	IVS4+5G>T	A300S	87	S349P	IVS10-11G>A
13	IVS2+5G>C	IVS2+5G>C	88	P281L	IVS10-11G>A
14	R261X	P281L	89	R261Q	P281L
15	Y204C	Y204C	90	IVS10-11G>A	IVS10-11G>A
16	L48S	P281L	91	IVS2+5G>C	P281L
17	IVS10-11G>A	Y417N	92	IVS10-11G>A	P281L
18	L48S	N	93	IVS10-11G>A	N
19	P281L	c.591del22bp	94	E178G	N
20	P281L	P281L	95	R261Q	P281L
21	IVS10-11G>A	E390G	96	IVS10-11G>A	IVS10-11G>A
22	R261X	IVS10-11G>A	97	IVS10-11G>A	IVS10-11G>A
23	P281L	V388M	98	IVS10-11G>A	R408W
24	P281L	A300S	99	R252W	P281L
25	P281L	IVS10-11G>A	100	P281L	P281L
26	c.165delT	c.165delT	101	IVS4+1G>A	IVS4+1G>A
27	R252W	P281L	102	P281L	R408W
28	R270K	P281L	103	P281L	R408W
29	R261Q	R261X	104	A300S	IVS10-11G>A
30	L48S	P281L	105	P281L	P281L
31	IVS10-11G>A	R270K	106	R241H	IVS10-11G>A
32	L48S	IVS10-11G>A	107	R261X	R261X
33	P281L	P281L	108	L48S	R158Q
34	P281L	R408W	109	P119S	P281L
35	IVS10-11G>A	IVS10-11G>A	110	IVS2+5G>C	P211T
36	R252W	P281L	111	P281L	P281L
37	R261X	P281L	112	c.591del22bp	c.591del22bp
38	L48S	R270K	113	R261X	R408W
39	IVS10-11G>A	IVS10-11G>A	114	P281L	E390G

40	R261X	P281L	115	P281L	IVS10-11G>A
41	P281L	IVS10-11G>A	116	R261X	P281L
42	E280K	E280K	117	c.591del22bp	IVS10-11G>A
43	P281L	P281L	118	S70P/V177M	P281L
44	R261X	IVS10-11G>A	119	R261Q	P281L
45	L48S	R261X	120	R261X	IVS10-11G>A
46	P281L	E390G	121	R261X	P281L
47	IVS10-11G>A	IVS10-11G>A	122	R261Q	R408W
48	R261X	P281L	123	IVS10-11G>A	IVS10-11G>A
49	R261X	IVS7-5T>C	124	P281L	IVS10-11G>A
50	P281L	P281L	125	P281L	E390G
51	P281L	IVS10-11G>A	126	R243X	R261X
52	E390G	c.1089delG	127	P281L	P281L
53	P281L	P281L	128	P281L	P281L
54	L48S	E390G	129	P281L	IVS10-11G>A
55	L48S	R261Q	130	R243X	R261X
56	P281L	P281L	131	IVS10-11G>A	IVS9-1G>T
57	P281L	P281L	132	P281L	EX5del
58	P281L	Y387H	133	R261X	IVS7-5T>C
59	EX5del	P281L	134	P281L	IVS10-11G>A
60	P281L	P281L	135	R243X	P281L
61	R261X	P281L	136	P281L	T380M
62	P281L	IVS10-11G>A	137	R243X	F331S
63	IVS2+5G>C	E280K	138	P281L	R252W
64	L48S	P281L	139	IVS4+5G>T	IVS10-11G>A
65	E280K	P281L	140	IVS2+5G>C	R408W
66	L48S	R243Q	141	Y343C	IVS10-11G>A
67	R270K	IVS10-11G>A	142	P281L	R270K
68	P281L	E390G	143	R261Q	IVS10-11G>A
69	P281L	IVS10-11G>A	144	E390G	IVS10-11G>A

70	G171R	R261X	145	P281L	IVS10-11G>A
71	R270K	IVS10-11G>A	146	P281L	IVS10-11G>A
72	L48S	P281L	147	P281L	P281L
73	IVS10-11G>A	IVS12+1G>A	148	P281L	E178G
74	P281L	P281L	149	Y417N	IVS10-11G>A
75	R261X	P281L			

ცხრილი 22: გამოვლენილი 40 PAH მუტაცია და მათი სიხშირე.

მუტაცია	რაოდენობა	სიხშირე %		მუტაცია	რაოდენობა	სიხშირე %
P281L	99	33.8		IVS7-5T>C	2	0.7
IVS10-11G>A	63	21.5		E178G	2	0.7
R261X	24	8.2		IVS4+1G>A	2	0.7
L48S	12	4.1		c.165delT	2	0.7
R261Q	10	3.4		R111X	1	0.3
R408W	8	2.7		Y387H	1	0.3
E390G	8	2.7		IVS12+1G>A	1	0.3
R270K	7	2.4		R243Q	1	0.3
IVS2+5G>C	7	2.4		G171R	1	0.3
c.591del22bp	4	1.4		S349P	1	0.3
R252W	4	1.4		R241H	1	0.3
E280K	4	1.4		R158Q	1	0.3
R243X	4	1.4		P119S	1	0.3
A300S	3	1.0		P211T	1	0.3
c.1089delG	2	0.7		IVS9-1G>T	1	0.3
V388M	2	0.7		Y343C	1	0.3
IVS4+5G>T	2	0.7		F331S	1	0.3
Y204C	2	0.7		T380M	1	0.3
Y417N	2	0.7		S70P	1	0.3

EX5del	2	0.7		V177M	1	0.3

ცხრილი 23: ტეტრაჰიდრობიოპტერინით მკურნალობაზე პასუხის მქონე პოტენციური პაციენტების სია.

N	ალელი 1	ალელი 2	N	ალელი 1	ალელი 2
1	IVS10-11G>A	V388M*	17	L48S*	R243Q
2	IVS4+5G>T	A300S*	18	P281L	E390G*
3	L48S*	P281L	19	L48S*	P281L
4	L48S*	N	20	E178G*	N
5	IVS10-11G>A	E390G*	21	A300S*	IVS10-11G>A
6	P281L	V388M*	22	R241H*	IVS10-11G>A
7	P281L	A300S*	23	L48S*	R158Q
8	L48S*	P281L	24	P119S*	P281L
9	L48S*	IVS10-11G>A	25	IVS2+5G>C	P211T*
10	L48S*	R270K	26	P281L	E390G*
11	L48S*	R261X	27	P281L	E390G*
12	P281L	E390G*	28	P281L	T380M*
13	E390G*	c.1089delG	29	R243X	F331S*
14	L48S*	E390G*	30	Y343C*	IVS10-11G>A
15	L48S*	R261Q	31	E390G*	IVS10-11G>A
16	L48S*	P281L	32	P281L	E178G*

*მონიშნულია საშუალო სიმძიმის და მსუბუქი მუტაციები

ცხრილი 24: დაავადების ჰომოზიგოტური ფორმები

გენოტიპი	N	სიხშირე %
P281L/P281L	17	11.7

IVS10-11G>A/IVS10-11G>A	11	7.6
IVS2+5G>C/IVS2+5G>C	1	0.7
c.165delT/c.165delT	1	0.7
R261X/R261X	1	0.7
E280K/E280K	1	0.7
კომპაუნდ ჰეტეროზიგოტური ფორმები	113	78.0

ცხრილი 25: მუტაციები ფ.ა. მიმართ ტოლერანტობის მიხედვით.

მუტაცია	ფ.ა. მიმართ ტოლ. 0-2	ფ.ა. მიმართ ტოლ. 2.1-3.2	ფ.ა მიმართ ტოლ. 3.3-6.2	ფ.ა მიმართ ტოლ. 6.3-7.5	ფ.ა. მიმართ ტოლ. 7.6-10
P281L	0				
IVS10-11G>A	0				
R261X	0				
L48S		2.1			
R261Q	0				
R408W	0				
E390G				6.8	
R270K	0				
IVS2+5G>C	0				
c.591del22bp	0				
R252W	0				
E280K	0				
R243X	0				
A300S					9.2
c.1089delG	0				

V388M		2.1			
IVS4+5G>T	0				
Y204C	0				
Y417N	0				
EX5del	0				
IVS7-5T>C	0				
E178G				7.4	
IVS4+1G>A	0				
c.165delT	0				
R111X	0				
Y387H	0				
IVS12+1G>A	0				
R243Q	0				
G171R	0				
S349P	0				
R241H			5.3		
R158Q	0				
P119S				6.7	
P211T					9.7
IVS9-1G>T	0				
Y343C			4.0		
F331S			5.5		
T380M					9.9

S70P	0				
V177 M					10

ცხრილი 26: მუტაციების გადანაწილება PAH გენზე ლოკაციის მიხედვით.

მუტაცია	ლოკაცია PAH გენზე		მუტაცია	ლოკაცია PAH გენზე
P281L	Ex 7		IVS7-5T>C	Int 7
IVS10-11G>A	Int 10		E178G	Ex 6
R261X	Ex 7		IVS4+1G>A	Int 4
L48S	Ex 2		c.165delT	Ex 2
R261Q	Ex 7		R111X	Ex 3
R408W	Ex 12		Y387H	Ex 11
E390G	Ex 11		IVS12+1G>A	Int 12
R270K	Ex 7		R243Q	Ex 7
IVS2+5G>C	Int 2		G171R	Ex 6
c.591del22bp	Ex 6		S349P	Ex 10
R252W	Ex 7		R241H	Ex 7
E280K	Ex 7		R158Q	Ex 5
R243X	Ex 7		P119S	Ex 4
A300S	Ex 8		P211T	Ex 6
c.1089delG	Ex 11		IVS9-1G>T	Int 9
V388M	Ex 11		Y343C	Ex 10
IVS4+5G>T	Int 4		F331S	Ex 10
Y204C	Ex 6		T380M	Ex 11
Y417N	Ex 12		S70P	Ex 3
EX5del	Ex 5		V177M	Ex 6

ცხრილი 27: გამოვლენილი მუტაციების სიხშირე PAH გენზე ლოკაციის მიხედვით.

PAH გენზე ლოკაცია	გამოვლენილი მუტაციების რაოდენობა	მუტაციებ ის სიხშრე %
ex2	14	4.78
ex 3	2	0.68
ex 4	1	0.34
ex 5	3	1.02
ex 6	11	3.75
ex7	154	52.56
ex8	3	1.02
ex10	3	1.02
ex11	14	4.78
ex12	10	3.41
int2	7	2.39
int4	4	1.37
int7	2	0.68
int9	1	0.34
int10	63	21.50
int12	1	0.34

ცხრილი 28: დაავადება ფენილკეტონურიის შემთხვევები რეგიონების მიხედვით.

რეგიონი	გამოვლენილი PKU შემთხვევები	სიხშირე %
სამეგრელო	9	6.0
რაჭა-ლეჩხუმი	1	1.4
აჭარა	5	3.3
კახეთი	7	4.6
შიდა ქართლი	7	4.6
ქვემო ქართლი	10	6.7
სამცხე-ჯავახეთი	5	3.3
მცხეთა-მთიანეთი	5	3.3
იმერეთი	25	16.5
გურია	5	3.3
ცხინვალის რეგიონი	1	1.4
თბილისი	48	31.7
ქუთაისი	9	6.0
ბათუმი	12	8.0

ცხრილი 29: გამოვლენილი PAH მუტაციები სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფში.

N	ალელი 1	ალელი 2	ეთნიკურობა
1	R261Q	N	აზერბაიჯანი
2	N	N	აზერბაიჯანი
3	Y204C	Y204C	აზერბაიჯანი
4	E390G	c.1089delG	აზერბაიჯანი
5	P281L	P281L	აზერბაიჯანი
6	S349P	IVS10-11G>A	საბერძნეთი
7	P281L	P281L	სირია
8	L48S	R243Q	ოსეთი
9	P281L	E390G	ოსეთი
10	IVS4+1G>A	IVS4+1G>A	ირანი
11	IVS10-11G>A	IVS9-1G>T	ირანი
12	R111X	R261Q	სომხეთი
13	R261Q	P281L	სომხეთი
14	L48S	R270K	სომხეთი

15	P281L	Y387H	სომხეთი
16	IVS2+5G>C	IVS10-11G>A	სომხეთი
17	P281L	E178G	სომხეთი

ცხრილი 28: ფენილალანინის დასაშვები ნორმები

ასაკი	ცილა გ/კგ/დღ	ფენილალანინი მგ/დღ
0-3 თვე	2.3-2.1	130-400
4-12თვე	2.1-2.0	130-400
1-3 წ.	1.7	130-400
4-6 წ.	1.6	200-400
7-9 წ.	1.4	200-400
10-12 წ.	1.1	350-800
13-15 წ.	1	350-800
ზრდასრულები	0.9	450-1200