

FENILKETONURIYA: SABABLARI VA DAVOLASH USULLARI

Toshkent Davlat Tibbiyot Universituti

1-son tibbiy radiologiya kafedrasida katta o'qituvchisi

Xodjamova Gulbaxor Adhamjon qizi

baxoroy1515@gmail.com

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti

2-son davolash ishi fakulteti talabasi

Shavkatov Bahodir Baxrom o'g'li

Annotatsiya: Fenilketonuriya (FKU) — aminokislotalar almashinuvining irsiy buzilishi bo'lib, fenilalanin gidroksilaza fermenti yetishmovchiligi natijasida yuzaga keladi. Ushbu fermentning faolligi pasayganda, fenilalanin aminokislotalari tirozingacha parchalanmaydi va organizmda toksik darajada to'planadi. Bu jarayon markaziy asab tizimining faoliyatiga salbiy ta'sir ko'rsatadi, oqibatda ruhiy va jismoniy rivojlanishning orqada qolishi, intellektual sustlik, tutqanoq holatlari, teri va soch pigmentatsiyasining kamayishi kabi klinik belgilar rivojlanadi. Kasallik autosom-retsessiv yo'l bilan nasldan-naslga o'tadi. Erta aniqlash va o'z vaqti davolash fenilketonuriyaning og'ir asoratlarini oldini olishda muhim ahamiyatga ega. Zamonaviy tibbiyotda bu kasallik uchun yangi diagnostik usullar — gaz-xromatografik va spektrometrik tekshiruvlar, shuningdek, genetik skrining keng qo'llanmoqda. Davolashning asosiy yo'nalishi — kam oqsilli, fenilalanin miqdori nazorat qilingan parhez hamda maxsus aminokislotalar aralashmalarini qo'llashdan iborat. So'nggi yillarda sapropterin digidroxlorid (BH4 kofaktori) va gen terapiyasi kabi yangi yondashuvlar ham o'rganilmoqda. Mazkur maqolada fenilketonuriya kasalligining patogenezi mexanizmlari, klinik kechishi, zamonaviy diagnostika va davolash usullarining tahlili yoritilgan.

Kalit so'zlar: Fenilketonuriya, fenilalanin gidroksilaza, irsiy metabolik kasallik, parhez terapiyasi, genetik skrining, BH4 terapiyasi, intellektual buzilish.

Kirish: Fenilketonuriya — bu irsiy fermentopatiyalar guruhiga kiruvchi metabolik kasallik bo'lib, fenilalanin gidroksilaza fermentining yetishmovchiligi natijasida organizmda fenilalanin aminokislotalarining patologik darajada to'planishi bilan tavsiflanadi. Ushbu fermentning faolligi pasayganda, fenilalaninning tirozingacha aylanish jarayoni buziladi va natijada markaziy asab tizimi hujayralariga toksik ta'sir ko'rsatadigan fenilpiruvat, fenillaktat, va fenilatsetat kabi moddalar to'planadi. 96% hollarda davolanmagan bemorlarning IQ darajasi 60 dan past bo'ladi, ular tutqanoqlar va boshqa nevrologik alomatlariga ega bo'lishadi. Fenilketonuriya birinchi marta 1934 yilda norvegiyalik olim Asbjörn Fölling

tomonidan tasvirlangan bo‘lib, u kasallikka chalingan bolalarda siydikda fenilpiruvat kislotasining ortiqcha miqdorda ajralishini aniqlagan. Shundan so‘ng fenilketonuriya tibbiyot tarixida birinchi bo‘lib kimyoviy yo‘l bilan aniqlangan irsiy metabolik kasallik sifatida qayd etilgan. Dunyo miqyosida fenilketonuriya har 10 000–15 000 ta yangi tug‘ilgan chaqaloqdan birida uchraydi. Ayrim mamlakatlarda, jumladan Skandinaviya va Sharqiy Yevropa mamlakatlarida, bu ko‘rsatkich yuqoriroqdir. O‘zbekistonda ham so‘nggi yillarda neonatal (yangi tug‘ilgan chaqaloqlar) skrining dasturlari joriy qilinishi natijasida ushbu kasallikning erta aniqlanishi mumkin bo‘lmoqda. Fenilketonuriya o‘z vaqtida aniqlanmasa, 96% hollarda davolanmagan bemorlarning IQ darajasi 60 dan past bo‘ladi, bolaning aqliy va jismoniy rivojlanishida jiddiy orqada qolishlar, intellektual yetishmovchilik, tutqanoq sindromlari va xatti-harakat buzilishlariga olib keladi. Shu sababli, kasallikning erta diagnostikasi, parhez terapiyasi va zamonaviy genetik davolash usullarini o‘rganish bugungi kunda pediatriya va tibbiy genetika sohalarining dolzarb yo‘nalishlaridan biridir. Mazkur ilmiy ishning maqsadi — fenilketonuriyaning kelib chiqish sabablari, klinik belgilarini tahlil qilish hamda zamonaviy diagnostika va davolash usullarining samaradorligini o‘rganishdan iborat.

Materiallar va metodlar: Ushbu ishda fenilketonuriya kasalligiga doir mavjud ilmiy, klinik va statistik ma’lumotlar tahlil qilindi. Maqola tayyorlash jarayonida fenilketonuriya bilan bog‘liq biokimyoviy jarayonlar, klinik belgilari va zamonaviy davolash yondashuvlari haqida chop etilgan zamonaviy adabiyotlar, shuningdek, tibbiyot amaliyotida qo‘llanilayotgan diagnostika usullari o‘rganildi. Asosiy e’tibor kasallikning etiologiyasi, patogenez mexanizmi, diagnostik imkoniyatlari va davolash natijalariga qaratildi. Tahlil uchun 2018–2024 yillaroralig‘ida e’lon qilingan xalqaro ilmiy maqolalar, monografiyalar, va JSST, shuningdek, “European Society for Phenylketonuria (ESPKU)”ning klinik tavsiyalari asos qilib olindi.

Belgilari: Fenilketonuriya (FKU) klinik belgilar jihatidan juda xilma-xil bo‘lib, ularning og‘irligi organizmdagi fenilalanin miqdori, kasallikning turi va davolash qachon boshlanganiga bevosita bog‘liq. Yangi tug‘ilgan chaqaloqlarda dastlabki haftalarda aniq klinik belgilar kuzatilmassligi mumkin. Ammo parhez terapiyasi o‘z vaqtida boshlanmasa, 3–6 oy ichida asab tizimi faoliyatida asta-sekin o‘zgarishlar paydo bo‘ladi. Erta bosqichdagi belgilar: Hayotining birinchi yarim yilligida bola tashqi tomondan sog‘lom ko‘rinsa-da, uning ruhiy va jismoniy rivojlanish sur‘ati sekinlashadi. Bolada atrof-muhitga qiziqish kamayadi, boshini tutish, o‘tirish, yurish kabi harakat ko‘nikmalari kech shakllanadi. Ba’zi hollarda oziqlanish bilan bog‘liq muammolar, tez-tez qusish, uyquchanlik yoki haddan tashqari asabiylik kuzatiladi.

Ruhiy va nevrologik belgilar: Davolash kechiktirilgan hollarda markaziy asab tizimi faoliyatida jiddiy buzilishlar yuzaga keladi. Eng asosiy belgilar — aqliy rivojlanishning orqada qolishi va intellektual yetishmovchilikdir. Kasallik og‘ir

kechgan bemorlarda intellect koeffitsienti (IQ) 50–60 dan past bo'lishi mumkin. Shuningdek, tutqanoq sindromlari (epileptic tutqanoqlar), mushaklarning giper- yoki gipotoniyasi, muvozanatning buzilishi, nutqning kech shakllanishi, diqqatning tarqoqligi kabi belgilar kuzatiladi.

Somatik belgilar: Fenilalaninning tirozingacha aylanish jarayoni buzilgani sababli melanin sintezi kamayadi. Shu bois, ko'pchilik bemorlarda teri, soch va ko'z rangi ochiqroq bo'ladi. Ayrim bemorlarning tanasi, nafas yoki siydigidan o'ziga xos "chivin hidiga" o'xshash hid keladi — bu fenilpiruvat va boshqa toksik moddalarning ajralishi bilan bog'liq. Ba'zan terida quruqlik, ekzema yoki keratoz pilaris kabi dermatologik o'zgarishlar ham uchraydi. Xulq-atvor va psixologik o'zgarishlar: Davolanmagan bemorlarda xulq-atvor buzilishlari tez-tez uchraydi: asabiylik, tajovuzkorlik, depressiv holatlar, ijtimoiy moslashuvning pastligi va o'ziga xos autistik belgilar kuzatilishi mumkin. Bu o'zgarishlar fenilalaninning neyronlarda toksik ta'siri natijasida paydo bo'ladi.

Kech tashxis qo'yilgan holatlar: Agar kasallik bola tug'ilgandan keyin aniqlanmasa, yillar davomida miya faoliyatida qaytarilmas o'zgarishlar rivojlanadi. Bunday hollarda mikrocefaliya, jismoniy o'sishning sekinlashuvi, koordinatsiya buzilishi, nutqning deyarli yo'qligi, chuqur aqliy zaiflik kuzatiladi. Kompyuter tomografiya va magnit-rezonans tasvirlarda miya oq moddasining degenerativ o'zgarishlari qayd etiladi.

Onalik fenilketonuriyasi: Agar fenilketonuriya bilan og'rigan ayol homiladorlik paytida parhezga qat'iy rioya qilmasa, yuqori darajadagi fenilalanin homilaga toksik ta'sir ko'rsatadi. Buning natijasida homilada yurak nuqsonlari, mikrocefaliya, past tana vazni va ruhiy rivojlanishning og'ir kechikishi kabi asoratlar rivojlanadi. Shu sababli bunday ayollarda homiladorlikdan oldin va davomida fenilalanin darajasini qat'iy nazorat qilish zarur.

Kelib chiqish sabablari: Bu irsiy metabolik kasallik bo'lib, u organizmda fenilalanin deb nomlanuvchi aminokislotaning parchalanish jarayoni buzilganda rivojlanadi. Odatda sog'lom odamda bu jarayon fenilalanin gidroksilaza deb ataluvchi ferment yordamida amalga oshadi. Ushbu ferment fenilalaninni tirozin degan boshqa aminokislotaga aylantiradi. Tirozin esa o'z navbatida dofamin, adrenalin va melanin kabi muhim moddalar hosil bo'lishida ishtirok etadi. Agar fenilalanin gidroksilaza fermenti organizmda yetarli ishlab chiqilmasa yoki umuman faol bo'lmasa, fenilalanin parchalanmay, qonda to'planib boradi. Uning parchalanish mahsulotlari — fenilpiruvat, fenillaktat va fenilatsetat — asab tizimi hujayralariga zaharli ta'sir ko'rsatadi. Aynan shu toksik moddalarning ortib ketishi bolaning aqliy va jismoniy rivojlanishini sekinlashtiradi, miya hujayralarining o'sishini to'xtatadi va turli nevrologik belgilarni yuzaga keltiradi. Fenilketonuriya irsiy, ya'ni nasldan-naslga o'tadigan kasallikdir. U autosom-retsessiv yo'l bilan meros bo'ladi. Bu degani, bola

kasallikka chalinishi uchun ota ham, ona ham ushbu kasallik geni tashuvchisi bo'lishi kerak. Agar faqat ota yoki onaning bittasi tashuvchi bo'lsa, bola sog'lom bo'ladi, lekin o'zi ham tashuvchi sifatida genni keyingi avlodga o'tkazishi mumkin. Fenilketonuriyaga sabab bo'luvchi gen 12-xromosomada joylashgan bo'lib, uning tuzilishidagi turli o'zgarishlar (mutatsiyalar) fermentning yetarli miqdorda hosil bo'lmasligiga olib keladi. Bugungi kunda ilmiy tadqiqotlarda ushbu genning 1000 dan ortiq turli mutatsiyalari aniqlangan. Shu sababli kasallikning og'irlik darajasi har bir bemorda turlicha bo'ladi: kimdadir juda yengil shaklda, boshqalarida esa og'ir klinik ko'rinishda kechadi. Ba'zan fenilketonuriya fenilalanin gidroksilaza emas, balki tetragidrobiopterin (BH₄) deb ataluvchi yordamchi moddaning yetishmovchiligi sababli ham rivojlanadi. Bu holatda fermentning o'zi sog'lom bo'lsa-da, u ishlashi uchun zarur bo'lgan kofaktor yetishmagani uchun fenilalanin parchalanmaydi.

Fenilketonuriya dunyo bo'yicha har 10 000–15 000 yangi tug'ilgan chaqaloqdan birida aniqlanadi. O'zbekistonda esa bu ko'rsatkich o'rtacha har 8000–9000 boladan birida uchraydi. Ayrim mamlakatlarda, ayniqsa qarindoshlar o'rtasidagi nikohlar keng tarqalgan hududlarda, kasallik chastotasi yuqoriroq bo'ladi. Shunday qilib, fenilketonuriya organizmda fenilalaninning parchalanish jarayoni buzilishi natijasida paydo bo'ladigan irsiy kasallikdir. Kasallikning asl sababi genetik bo'lib, u ota-onadan bola organizmiga o'tadi va ferment faolligining kamayishiga olib keladi. Vaqtida aniqlanmasa, bu o'zgarishlar markaziy asab tizimida qaytarilmas shikastlanishlarga sabab bo'ladi.

Fenilketonuriya diagnostikasi: Fenilketonuriyani erta aniqlash bolaning aqliy va jismoniy rivojlanishida og'ir asoratlarning oldini olishda hal qiluvchi ahamiyatga ega. Shuning uchun ham bu kasallik ko'plab mamlakatlarda, jumladan O'zbekistonda ham, yangi tug'ilgan chaqaloqlarni skrining tekshiruvini dasturiga kiritilgan. Neonatal skrining (erta tashxis qo'yish): Yangi tug'ilgan chaqaloqlarda kasallik odatda 2–3 kunlik paytda aniqlanadi. Bola hayotining 3–5 kunida tovon sohasidan olinadigan bir necha tomchi qon maxsus filtr qog'oziga (quruq qon dog'i — dried blood spot) tushiriladi. Ushbu namunada fenilalanin darajasi o'lchanadi. Agar uning miqdori me'yordan yuqori bo'lsa (odatda >120 μmol/L), chaqaloqda fenilketonuriyadan shubhalaniladi va qo'shimcha tekshiruvlar o'tkaziladi.

Biokimyoviy tahlillar: Fenilketonuriyani aniqlashda eng asosiy laborator belgisi — qonda fenilalaninning ortiqcha miqdorda bo'lishi va tirozin miqdorining kamayishidir. Bundan tashqari, siydik tahlilida fenilpiruvat, fenillaktat va fenilatsetat kabi moddalar aniqlanadi. Bu metabolitlar fenilalaninning to'liq parchalanmasligidan dalolat beradi.

Zamonaviy diagnostik usullar: Hozirda ko'plab markazlarda tandem mass-spektrometriya usuli keng qo'llaniladi. Bu usul bir vaqtning o'zida fenilalanin, tirozin va boshqa aminokislotalar darajasini aniqlash imkonini beradi. Shuningdek, gaz-

xromatografiya, kapillyar elektroforez, va fluorimetrik tahlil kabi usullar ham qo'llaniladi. Ular an'anaviy biokimyoviy testlarga nisbatan aniqroq va tezroq natija beradi.

Genetik tekshiruvlar: Fenilketonuriyaning turli shakllarini aniqlash uchun molekulyar genetik tahlillar o'tkaziladi. Ushbu testlar orqali PAH genidagi mutatsiyalar aniqlanadi. Bu nafaqat tashxisni aniqlashtirish, balki ota-onaga keyingi homiladorliklar uchun genetik maslahat berish imkonini ham yaratadi. Agar bemorda fenilalanin gidroksilaza fermenti sog'lom bo'lsa, ammo kasallik alomatlari mavjud bo'lsa, u holda tetrahidrobiopterin (BH₄) yetishmovchiligini aniqlash uchun maxsus testlar qo'llaniladi.

Klinik belgilar asosida aniqlash: Agar kasallik erta bosqichda aniqlanmagan bo'lsa, shifokor bolaning klinik belgilari — ruhiy rivojlanishning orqada qolishi, tutqanoq, terining och rangi, "chivin hidi" kabi simptomlar asosida fenilketonuriyadan shubhalanishi mumkin. Ammo faqat klinik belgilar asosida tashxis qo'yish ishonchli emas, bu holatda laborator tahlil shart bo'ladi.

Zamonaviy davolash usullari: Fenilketonuriya kasalligi — bu organizmda fenilalanin aminokislotasini to'g'ri hazm qila olmaslik bilan bog'liq irsiy kasallikdir. Agar fenilalanin darajasi yuqori bo'lsa, u asab tizimiga zarar yetkazishi mumkin. Shuning uchun fenilketonuriyani davolashda asosiy maqsad — fenilalanin darajasini me'yorda ushlab turish va bemorning sog'lom rivojlanishini ta'minlashdir.

1. Dietoterapiya (parhez)

Fenilketonuriyaning eng muhim davolash usuli — bu maxsus dieta. Bemorlar kunlik fenilalanin miqdorini diqqat bilan nazorat qiladilar. Dietaga maxsus formulalar, protein tarkibi past bo'lgan mahsulotlar va fenilalanin miqdori past ovqatlar kiradi. Dieta har bir bemorning fenilalanin darajasi va yoshiga qarab individual tarzda belgilanadi. Shu yondashuv asab tizimining zarar ko'rishining oldini oladi.

2. Fenilalanin darajasini tartibga soluvchi dorilar

Ba'zi bemorlarda dietadan tashqari dori preparatlari ham qo'llaniladi. Masalan: Sapropterin — PAH fermentini faollashtiradi va fenilalanin darajasini pasaytiradi. Pegvaliase — fenilalaninni qon va hujayralardan parchalashga yordam beruvchi yangi ferment preparati. Ushbu dorilar ayniqsa kattalar PKU bemorlarida samarali.

3. Gen terapiyasi

So'nggi yillarda fenilketonuriyani gen terapiyasi orqali davolash istiqboli o'rganilmoqda. Maqsad — PAH geni defektini tuzatish yoki faol fermentni yetkazib berish orqali fenilalanin metabolizmini normal holatga keltirish. Hozircha bu tadqiqotlar klinik sinovlar bosqichida bo'lib, kelajakda fenilketonuriyani butunlay genetik darajada davolash imkonini beradi.

4. Monitoring va qo'shimchalar

PKU dietasi ba'zan vitaminlar va minerallarning yetishmasligiga olib kelishi mumkin, shuning uchun maxsus qo'shimchalar tavsiya etiladi. Shu bilan birga, bemorlar hayot davomida muntazam ravishda qon Phe darajasini tekshiradilar. Bu dietani va davolashni individual tarzda sozlash imkonini beradi

Xulosa

Fenilketonuriya — fenilalanin gidroksilaza fermenti yetishmovchiligi tufayli yuzaga keladigan, markaziy asab tizimiga zarar yetkazuvchi irsiy metabolik kasallikdir. Fenilalaninning to'planishi bolalarda aqliy va nevrologik rivojlanishning buzilishiga olib keladi. Kasallikni erta aniqlash (neonatal skrining) va o'z vaqtida parhez terapiyasini boshlash og'ir asoratlarning oldini olishda hal qiluvchi ahamiyatga ega. Zamonaviy diagnostika va davolash usullari, jumladan farmakoterapiya va gen terapiyasi, bemorlar hayot sifatini sezilarli darajada yaxshilash imkonini beradi.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. World Health Organization. Newborn screening programmes: guidelines and recommendations. Geneva: WHO; 2020.
2. European Society for Phenylketonuria. Guidelines for the diagnosis and management of phenylketonuria. 2017–2023 yangilangan tavsiyalar.
3. National Institutes of Health. Phenylketonuria: Screening and management. NIH Consensus Statement.
4. American College of Medical Genetics and Genomics. ACMG practice guideline for phenylketonuria. Genetics in Medicine, 2014 (yangilangan klinik tavsiyalar bilan).
5. Nelson Textbook of Pediatrics. 21-nashr. Philadelphia: Elsevier; 2020.
6. Harper's Illustrated Biochemistry. 31-nashr. McGraw-Hill Education; 2018.
7. National Organization for Rare Disorders. Phenylketonuria (PKU) overview. 2022.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Newborn Screening for PKU and other metabolic disorders. 2023.