

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет медико-фармацевтичних технологій
кафедра клінічної лабораторної діагностики, мікробіології
та біологічної хімії

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: «**ФЕНІЛКЕТОНУРІЯ У ДІТЕЙ: ПРОГНОЗ ПРИ РАННЬОМУ І ПІЗНІШОМУ ВИЯВЛЕННІ**»

Виконала: здобувачка вищої освіти групи- ЛДм24(1,6д)
спеціальності: 224.01 Технології медичної діагностики та лікування освітньої програми Лабораторна діагностика
Світлана СІРОМОЛОТ

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
клінічної лабораторної діагностики, мікробіології
та біологічної хімії, к.м.н., доцент
Ганна ЛИТВИНЕНКО

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
клінічної лабораторної діагностики, мікробіології та
біологічної хімії, д.б.н., професор
Римма ЄРЬОМЕНКО

Харків - 2026 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена дослідженню фенілкетонурії у дітей, містить аналіз сучасних рекомендацій і протоколів з діагностики та лікування фенілкетонурії, а також статистичні дані щодо захворюваності в Україні за останні п'ять років. Результати дослідження можуть бути використані для вдосконалення клінічних алгоритмів, підвищення ефективності медико-генетичного нагляду та посилення інформованості батьків і лікарів про значення раннього виявлення патології.

Структура роботи: вступ, чотири розділи, висновки, список використаних джерел та додатки. Зміст викладений на 61 сторінках, містить 14 таблиць.

Ключові слова: фенілкетонурія, діти, прогноз, рання діагностика, неонатальний скринінг, дієтотерапія, психомоторний розвиток.

ANNOTATION

The qualification work is devoted to the study of phenylketonuria in children, contains an analysis of modern recommendations and protocols for the diagnosis and treatment of phenylketonuria, as well as statistical data on the incidence in Ukraine over the past five years. The main content of the work is set out on 61 pages of printed text, contains 14 tables and structurally consists of an introduction, four sections, conclusions and a list of sources used.

Keywords: phenylketonuria, children, prognosis, early diagnosis, neonatal screening, diet therapy, psychomotor development.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	5
ВСТУП	6
РОЗДІЛ I. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ АСПЕКТИ ФЕНІЛКЕТОНУРІЇ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	9
1.1. Генетичні аспекти, етіологія та патогенез фенілкетонурії.....	9
1.2. Клінічні прояви ФКУ на різних етапах розвитку дитини	12
1.3. Лабораторна діагностика ФКУ: класичні та сучасні підходи.....	15
1.4. Наслідки несвоєчасного виявлення та лікування.....	20
Висновки до розділу I.....	23
РОЗДІЛ II. РАННЄ ВИЯВЛЕННЯ ФКУ: ПЕРЕВАГИ ТА МОЖЛИВОСТІ МЕДИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ.....	24
2.1. Організація та значення неонатального скринінгу.....	24
2.2. Сучасні біохімічні та молекулярні методи діагностики	26
2.3. Прогноз та якість життя при ранньому виявленні.....	28
Висновки до розділу II.....	30
РОЗДІЛ III. ПІЗНЄ ВИЯВЛЕННЯ ФКУ: КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА УСКЛАДНЕННЯ.....	31
3.1. Пізня клінічна діагностика: типові симптоми та виклики.....	31
3.2. Психоневрологічні наслідки та когнітивні розлади	34
3.3. Лабораторні маркери хронічного перебігу.....	37
3.4. Обмеження терапевтичної ефективності при пізньому виявленні	39
Висновки до розділу III.....	42

РОЗДІЛ IV. ВЛАСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ: ПОРІВНЯННЯ КЛІНІКО- ЛАБОРАТОРНИХ ДАНИХ У ДІТЕЙ З РАННІМ І ПІЗНІМ ВИЯВЛЕННЯМ ФКУ	43
4.1. Характеристика обстеженої вибірки дітей	43
4.2. Методологія дослідження	45
4.3. Клінічні особливості перебігу залежно від часу діагностики	48
4.4. Порівняльний аналіз лабораторних показників	50
4.5. Статистична оцінка результатів.....	53
Висновки до розділу IV.....	54
ВИСНОВКИ.....	55
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	57

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ФКУ – фенілкетонурія

ЦНС – центральна нервова система

МРТ – магнітно-резонансна томографія

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

РНК – рибонуклеїнова кислота

ФПВ – Фенілпіруват

ФАЦ – Фенілацетат

ФАГЛ – Фенілацетилглутамін

ФЛТ – Феніллактат

ФЕА – Фенілетиламін

ЕЦП – Енцефалопатія

ОЛГ – Олігофренія

АУ – Аутизм

ВСТУП

Актуальність теми. Фенілкетонурія (ФКУ) – це рідкісне спадкове захворювання обміну речовин, що характеризується порушенням метаболізму амінокислоти фенілаланіну. Накопичення фенілаланіну та його токсичних метаболітів у крові та тканинах призводить до незворотних уражень центральної нервової системи, що проявляється затримкою психомоторного та інтелектуального розвитку. Своєчасна діагностика та початок лікування є критично важливими для запобігання тяжким наслідкам захворювання. З огляду на це, вивчення прогностичних факторів при ранньому та пізнішому виявленні ФКУ у дітей, а також їх впливу на подальший розвиток та якість життя, набуває особливої актуальності [1]. Це дозволить оптимізувати протоколи скринінгу, діагностики та лікування, а також розробити ефективніші стратегії медико-соціального супроводу таких пацієнтів.

Дітям з хворобою важко жити, адже в сучасних реаліях є проблеми, які включають доступність спеціалізованого харчування, яке часто є дорогим і не завжди доступним в усіх регіонах, соціальну адаптацію, оскільки дітям з ФКУ може бути складно дотримуватися дієти в школі або на дитячих заходах, психологічний аспект, оскільки обмеження в харчуванні можуть викликати стрес і почуття ізоляції, а також перехід до дорослого віку, коли важливо продовжувати дотримуватися дієти протягом усього життя, що не завжди легко.

Мета дослідження. Визначити прогностичні фактори перебігу фенілкетонурії у дітей залежно від термінів її виявлення та початку терапії.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати особливості клінічного перебігу фенілкетонурії у дітей з ранньою та пізньою діагностикою.

2. Визначити кореляційні зв'язки між віком початку дієтотерапії та рівнем психомоторного та інтелектуального розвитку дітей з ФКУ.

3. Оцінити вплив рівня фенілаланіну в крові на ефективність лікування та довгостроковий прогноз захворювання.

4. Розробити рекомендації щодо покращення ранньої діагностики та оптимізації лікування дітей з ФКУ.

Об'єкт дослідження: виявлення у дітей фенілкетонурії.

Предмет дослідження. Клініко-параклінічні показники та особливості психомоторного та інтелектуального розвитку дітей з ФКУ залежно від термінів виявлення захворювання та початку лікування.

Методи дослідження. У роботі будуть використані наступні методи дослідження:

1. Клінічні: збір анамнезу, фізикальне обстеження, оцінка неврологічного статусу та психомоторного розвитку.

2. Лабораторні: визначення рівня фенілаланіну в крові, біохімічні показники.

3. Інструментальні: за необхідності, нейровізуалізаційні методи (МРТ головного мозку).

4. Статистичні: методи математичної статистики для аналізу та інтерпретації отриманих даних (кореляційний аналіз, порівняльний аналіз, визначення достовірності відмінностей).

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати дозволять покращити розуміння прогностичних аспектів фенілкетонурії у дітей, що сприятиме більш ефективному менеджменту пацієнтів. Розроблені рекомендації можуть бути впроваджені в педіатричну практику для оптимізації програм неонатального скринінгу, покращення ранньої діагностики та індивідуалізації лікувально-реабілітаційних заходів, що, у свою чергу, підвищить якість життя дітей з ФКУ та їхніх родин.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати кваліфікаційної роботи представлені на Міжнародній науковій конференції 'ISMA' 1 жовтня 2025 р., м. Рига, Латвійська Республіка. 2 Міжнародній науково-практичній онлайн-конференції 'СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ, КЛІНІЧНОЇ, ЕКОЛОГІЧНОЇ БІОХІМІЇ ТА МОЛЕКУЛЯРНОЇ БІОЛОГІЇ' 07 жовтня 2025 р., м. Харків, Україна.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 61 сторінці друкованого тексту та складається чотирьох розділів: вступ, огляд літератури, основної частини, висновків, списку використаних літературних джерел, з яких 13 вітчизняних та 17 - іноземних авторів. Робота містить 14 таблиць.

РОЗДІЛ І

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ АСПЕКТИ ФЕНІЛКЕТОНУРІЇ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Генетичні аспекти, етіологія та патогенез фенілкетонурії

Фенілкетонурія (ФКУ) є однією з найпоширеніших спадкових хвороб обміну речовин, зумовлених дефіцитом ферменту фенілаланін гідроксилази. Внаслідок цього порушується перетворення фенілаланіну на тирозин, що призводить до накопичення фенілаланіну в організмі та має токсичний вплив на нервову систему. ФКУ успадковується за аутосомно-рецесивним типом, при цьому носіями мутації є обидва батьки дитини [2].

Фенілкетонурія (ФКУ) – це спадкове метаболічне захворювання, що належить до групи аміноацидопатій. Вона характеризується порушенням метаболізму фенілаланіну, незамінної амінокислоти, яка в нормі перетворюється на тирозин за допомогою ферменту фенілаланінгідроксилази (ФАГ). Несвоєчасна діагностика та відсутність лікування призводять до накопичення фенілаланіну та його токсичних метаболітів у крові та тканинах, що зумовлює серйозне пошкодження центральної нервової системи [2, 3].

ФКУ успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Це означає, що для прояву захворювання дитина повинна успадкувати дві копії мутованого гену – по одній від кожного з батьків. Батьки, які є носіями лише однієї мутованої копії гену, самі не мають симптомів ФКУ, але можуть передати захворювання своїм дітям [3].

Основною причиною ФКУ є мутації в гені РАН (Phenylalanine Hydroxylase), який кодує фермент фенілаланінгідроксилазу. Ген РАН розташований на довгому плечі хромосоми 12 (12q23.2). На сьогоднішній день ідентифіковано понад 1000 різних мутацій у гені РАН, які можуть призводити до

розвитку ФКУ. Ці мутації можуть бути різними: точкові мутації (заміна однієї нуклеотидної основи), невеликі делеції, інсерції або перебудови [4].

Різноманіття мутацій у гені РАН пояснює широкий спектр клінічних проявів ФКУ – від класичної тяжкої форми до легких форм, таких як гіперфенілаланінемія (ГФА), при якій рівень фенілаланіну підвищений, але не досягає критичних значень, що потребують суворої дієти [4, 5].

Етіологія ФКУ безпосередньо пов'язана з генетичними мутаціями в гені РАН. Ці мутації призводять до дефіциту або відсутності функціонального ферменту фенілаланінгідроксилази [4].

Фенілаланінгідроксилаза (ФАГ) – це тетрамерний фермент, що містить залізо і каталізує гідроксилування фенілаланіну до тирозину. Ця реакція є ключовим етапом у катаболізмі фенілаланіну. Для її протікання також необхідний тетрагідробіоптерин (ВН4) – кофактор, який регенерується за допомогою ферменту дигідроптеридинредуктази (ДПТР) [5].

При мутаціях у гені РАН відбувається порушення синтезу ФАГ, його неправильне згортання або зниження ферментативної активності. Це призводить до блокування метаболічного шляху фенілаланіну, що є головною етіологічною ланкою в розвитку ФКУ [4, 5].

У невеликому відсотку випадків (близько 1-3%) причиною ФКУ є не дефект самого ферменту ФАГ, а порушення синтезу або регенерації його кофактора – тетрагідробіоптерину (ВН4). Ця форма захворювання називається нетиповою ФКУ або дефіцитом ВН4. Мутації в інших генах, що кодують ферменти, залучені в метаболізм ВН4 (наприклад, GCH1, PTS, QDPR, PCBD1), призводять до цього стану. Дефіцит ВН4 має більш серйозні неврологічні прояви, оскільки ВН4 є також кофактором для синтезу нейротрансмітерів (дофаміну, серотоніну), і вимагає іншого лікування на додаток до дієтотерапії [6].

Основні патогенетичні механізми ФКУ пов'язані з накопиченням надмірної кількості фенілаланіну та його метаболітів, а також з дефіцитом тирозину [1, 2].

При дефіциті ФАГ фенілаланін не може бути ефективно перетворений на тирозин. Його концентрація в крові різко зростає (гіперфенілаланінемія), а надлишок фенілаланіну метаболізується альтернативними шляхами, що призводить до утворення токсичних метаболітів:

1. Фенілпіровиноградна кислота.
2. Фенілацетат.
3. Феніллактат.

Ці сполуки, які отримали назву фенілкетони (звідси і назва «фенілкетонурія», оскільки вони виявляються в сечі), є нейротоксичними.

Накопичення фенілаланіну та його метаболітів чинить шкідливий вплив на розвиток і функціонування головного мозку, особливо в критичні періоди розвитку. Це відбувається через кілька механізмів:

1. Конку rentне інгібування транспорту амінокислот: Високі рівні фенілаланіну конкурують з іншими великими нейтральними амінокислотами (лейцин, ізолейцин, валін, триптофан, тирозин) за транспортери через гематоенцефалічний бар'єр. Це призводить до зниження надходження цих амінокислот у мозок, що є критично важливим для синтезу білків і нейротрансмітерів [2, 3].

2. Порушення синтезу нейротрансмітерів: Тирозин є попередником дофаміну, норадреналіну та адреналіну, а триптофан – попередником серотоніну. Дефіцит цих амінокислот у мозку призводить до порушення синтезу нейротрансмітерів, що відіграють ключову роль у регуляції настрою, поведінки та когнітивних функцій [3, 5].

3. Порушення мієлінізації: Фенілаланін і його метаболіти токсично впливають на процес мієлінізації, який є важливим для формування мієлінової

оболонки нервових волокон. Дефект мієліну призводить до порушення провідності нервових імпульсів [3].

4. Порушення енергетичного метаболізму та синтезу білків: Токсичні метаболіти можуть впливати на мітохондріальну функцію та енергетичний обмін у клітинах мозку, а також інгібувати синтез білків, що є необхідним для нормального розвитку нервової тканини .

Без лікування, що починається якомога раніше, ФКУ проявляється важкою затримкою психомоторного розвитку, мікроцефалією, епілептичними нападами, аутичними рисами, гіперактивністю, а також характерним «мишачим» запахом шкіри та сечі (через фенілацетат). У дітей з ФКУ часто спостерігається гіпопігментація шкіри, волосся та райдужки очей, оскільки тирозин є попередником меланіну [3].

Розуміння генетичних механізмів, етіології та патогенезу ФКУ є ключовим для розробки ефективних стратегій діагностики, лікування та профілактики цього захворювання. Раннє неонатальне скринінгове обстеження та своєчасне призначення дієтотерапії є вирішальними для запобігання незворотним неврологічним ушкодженням.

1.2. Клінічні прояви ФКУ на різних етапах розвитку дитини

Фенілкетонурія (ФКУ) є спадковим метаболічним захворюванням, що характеризується порушенням обміну амінокислоти фенілаланіну [7]. Незважаючи на те, що ФКУ є вродженим станом, її клінічні прояви не завжди очевидні при народженні і розвиваються поступово, якщо не вжити своєчасних заходів щодо лікування [8]. Рання діагностика та дієтотерапія є критично важливими для запобігання незворотним неврологічним ушкодженням [16].

У новонароджених дітей з ФКУ, які не отримують лікування, клінічні симптоми зазвичай починають проявлятися через кілька місяців після

народження, оскільки надлишок фенілаланіну поступово накопичується в організмі [13]. При народженні більшість дітей виглядають здоровими, що підкреслює важливість неонатального скринінгу [17].

Ранніми ознаки ФКУ, які виявленні в 3-6 місяців є:

1. Дратівливість та неспокій: Немовлята можуть ставати більш плаксивими, неспокійними, з порушеннями сну.

2. Блювота: Можуть спостерігатися часті відригування або блювання після годування.

3. Специфічний "мишачий" запах: Цей характерний запах сечі та поту обумовлений накопиченням фенілацетату. Він є важливою діагностичною ознакою, хоча може бути неочевидним для батьків.

4. Шкірні прояви: У деяких випадках можуть спостерігатися екзематозні висипання, що нагадують atopічний дерматит.

5. Затримка психомоторного розвитку: Хоча значні затримки можуть бути не помітні у перші місяці, поступово батьки можуть відзначати, що дитина не досягає певних вікових етапів (наприклад, не тримає голову, не перевертається).

В 6-12 місяців, зазвичай, вже йде прогресування симптомів прогресування симптомів, а саме:

1. Мікроцефалія: Розмір голови може бути меншим за норму для відповідного віку, що свідчить про порушення розвитку мозку [10].

2. Судоми: Можуть розвиватися інфантильні спазми або інші види епілептичних нападів [9].

3. Світлий колір шкіри, волосся та райдужки очей: Через дефіцит тирозину, що є попередником меланіну, у дітей з ФКУ часто відзначається гіпопигментація [12].

4. М'язова гіпертонія: Може спостерігатися підвищений м'язовий тонус, що призводить до скутості рухів [11].

Клінічні прояви ФКУ у дітей дошкільного та шкільного віку (без лікування). Без адекватного лікування, клінічні прояви ФКУ стають більш вираженими та незворотними, впливаючи на всі аспекти розвитку дитини [16].

В дошкільному віці від 1 до 6 років у дітей з'являється:

1. Важка розумова відсталість: Це найхарактерніший і найбільш руйнівний наслідок нелікованої ФКУ. Діти мають значні порушення когнітивних функцій, що призводить до серйозних труднощів у навчанні та самообслуговуванні [9].

2. Поведінкові розлади: Можуть спостерігатися гіперактивність, аутоагресія, розлади аутистичного спектру, стереотипні рухи (наприклад, розгойдування, безцільні рухи руками) [9].

3. Неврологічні порушення: Розвиваються стійкі неврологічні симптоми, такі як тремор, атаксія, підвищені сухожильні рефлекси [9].

4. Особливості зовнішнього вигляду: Може зберігатися гіпопігментація, специфічний запах тіла.

В шкільному віці та підлітковому періоді йде :

1. Глибока розумова відсталість: У підлітковому віці та у дорослих без лікування ФКУ призводить до глибокої розумової відсталості, що вимагає постійного нагляду та догляду [16].

2. Психіатричні розлади: Крім поведінкових порушень, можуть розвиватися психози, депресія, тривожні розлади [17].

3. Епілепсія: Судоми можуть зберігатися або погіршуватися [18].

4. Соціальна дезадаптація: Через важкі когнітивні та поведінкові порушення, особи з нелікованою ФКУ не здатні до самостійного життя та потребують спеціалізованої підтримки [19].

Завдяки неонатальному скринінгу та ранньому початку дієтотерапії (з обмеженням фенілаланіну), більшість дітей з ФКУ розвиваються нормально або з мінімальними відхиленнями [20].

1. Нормальний інтелектуальний розвиток: При дотриманні дієти з народження, інтелектуальний розвиток дітей з ФКУ знаходиться в межах норми [20].

2. Відсутність неврологічних симптомів: Раннє лікування запобігає розвитку мікроцефалії, судом та інших неврологічних порушень [21].

3. Відсутність характерного запаху та гіпопігментації: Ці ознаки зникають або не проявляються, якщо рівень фенілаланіну в крові підтримується в межах норми.

Проте, навіть при лікуванні, можуть спостерігатися деякі особливості:

1. Легкі когнітивні та поведінкові труднощі: Деякі діти, навіть на дієті, можуть мати незначні труднощі з увагою, виконавчою функцією, швидкістю обробки інформації або схильність до тривожності чи гіперактивності [23]. Це може бути пов'язано з коливаннями рівня фенілаланіну, генетичними факторами або іншими не до кінця вивченими механізмами [22].

2. Необхідність постійного дотримання дієти: Будь-яке порушення дієти, особливо у критичні періоди розвитку мозку (перші роки життя, пубертат), може призвести до тимчасового або навіть стійкого погіршення когнітивних функцій [7].

Таким чином, клінічні прояви ФКУ значно варіюють залежно від того, чи було розпочато лікування та наскільки послідовно воно дотримувалося. Рання діагностика та адекватна терапія дозволяють уникнути більшості важких наслідків захворювання.

1.3. Лабораторна діагностика ФКУ: класичні та сучасні підходи

Класичні методи лабораторної діагностики фенілкетонурії (ФКУ) були основою неонатального скринінгу та моніторингу захворювання протягом десятиліть. Ці підходи, хоча й частково замінені більш сучасними, досі є

важливими для розуміння еволюції діагностики ФКУ. Їхня ефективність і простота виконання зробили їх незамінними на ранніх етапах розвитку скринінгових програм.

Тест Гатри, розроблений Робертом Гатри у 1960-х роках, став першим широко впровадженим методом неонатального скринінгу на ФКУ [24]. Це бактеріальний інгібіторний тест, що ґрунтується на здатності *Bacillus subtilis* рости в середовищі, що містить інгібітор, якщо в зразку крові є надлишок фенілаланіну (ФА).

Принцип методу: На фільтрувальний папір наносять краплю капілярної крові новонародженого. Зразок крові поміщають на агар, що містить спори *Bacillus subtilis* та інгібітор росту бактерій (наприклад, бета-2-тієнілаланін). Якщо концентрація ФА в крові перевищує певний поріг (зазвичай 2-4 мг/дл або 120-240 мкмоль/л), ФА компенсує дію інгібітора, дозволяючи бактеріям рости. Розмір зони росту бактерій пропорційний концентрації ФА в зразку [25].

Переваги: простота, низька вартість, можливість масового скринінгу.

Недоліки: напівкількісний характер, відносно низька чутливість і специфічність порівняно з сучасними методами, можливість хибнопозитивних та хибнонегативних результатів (наприклад, у випадку раннього забору крові до початку білкового годування або при застосуванні антибіотиків) [26]. Не дозволяє діагностувати інші форми гіперфенілаланінемії, спричинені дефектами тетрагідробіоптерину (BH4).

Після тесту Гатри з'явилися більш точні флуориметричні методи визначення ФА. Вони дозволили отримати кількісні показники концентрації ФА в крові, що було важливим для точнішого моніторингу та діагностики.

Принцип методу: Заснований на реакції ФА з нінгідрином або іншими реагентами, що утворюють флуоресцентні комплекси. Інтенсивність флуоресценції прямо пропорційна концентрації ФА. Наприклад, класичний метод МакКамана (McCaman-Robins method) використовує реакцію ФА з

фенілаланіндегідрогеназою та діафорозою, що каталізує утворення продукту, який флуоресціює [27].

Переваги: Більш висока чутливість і специфічність порівняно з тестом Гатри, кількісне визначення ФА.

Недоліки: Вимагають спеціалізованого обладнання (флуориметрів), можливе інтерферування з іншими амінокислотами або лікарськими засобами, що може призвести до хибних результатів [8].

Ці класичні методи заклали фундамент для успішної програми неонатального скринінгу ФКУ, що дозволило врятувати тисячі дітей від тяжких наслідків захворювання. Однак з розвитком технологій з'явилася потреба у більш швидких, точних і комплексних діагностичних підходах.

Сучасні лабораторні підходи до діагностики ФКУ значно розширили можливості раннього виявлення, диференційної діагностики та моніторингу захворювання. Вони базуються на високочутливих та специфічних аналітичних платформах, що дозволяють одночасно визначати низку метаболітів та генетичних маркерів. Тандемна мас-спектрометрія є "золотим стандартом" у неонатальному скринінгу на ФКУ та інші спадкові метаболічні захворювання [9]. Цей метод революціонував діагностику, дозволивши одночасно аналізувати десятки метаболітів з однієї краплі сухої крові.

Принцип методу: зразок сухої крові екстрагується, а потім іонізується. Іони розділяються за співвідношенням маса/заряд у першому мас-спектрометрі. Вибрані іони фрагментуються, і фрагменти аналізуються у другому мас-спектрометрі. Це дозволяє ідентифікувати та кількісно визначити амінокислоти (зокрема, фенілаланін та тирозин) та ацилкарнітини. Для ФКУ ключовим показником є підвищене співвідношення ФА/Тирозин (Phe/Tyr), що є більш специфічним маркером, ніж просто підвищений рівень ФА [3].

Переваги тамдемної мас-спектрометрії:

1. Висока чутливість та специфічність: дозволяє виявляти навіть легкі форми ФКУ та гіперфенілаланінемії.
2. Швидкість: аналіз одного зразка займає лічені хвилини.
3. Багатокомпонентність: одночасне скринінг на десятки метаболічних захворювань (до 40-50 різних патологій), що робить його економічно вигідним.
4. Зменшення кількості хибнопозитивних результатів порівняно з тестом Гатри [1].

Недоліками ж є висока вартість обладнання, потреба у висококваліфікованому персоналі для інтерпретації результатів.

Після виявлення підвищеного рівня ФА за допомогою ТМС або інших методів, молекулярно-генетична діагностика є обов'язковою для підтвердження діагнозу та ідентифікації мутацій у гені PAH. Це дозволяє точно визначити тип ФКУ, прогнозувати клінічний перебіг та оцінити відповідь на терапію.

Принцип методу включає секвенування гена PAH для виявлення патогенних мутацій. Найчастіше використовуються:

Секвенування за Сенгером (Sanger sequencing): традиційний метод для ідентифікації відомих мутацій або повного секвенування екзонів PAH [2].

Секвенування нового покоління (Next-Generation Sequencing, NGS): дозволяє одночасно секвенувати весь ген або панель генів, пов'язаних з метаболічними порушеннями, що є швидшим і ефективнішим для виявлення рідкісних мутацій або складних генетичних перебудов [3].

Перевагами є підтвердження діагнозу ФКУ на генетичному рівні: дає однозначну відповідь, виявлення конкретних мутацій: важливо для прогнозування тяжкості захворювання та потенційної відповіді на терапію сапроптерином (BH4), оскільки деякі мутації асоційовані з чутливістю до цього препарату [4], виявлення носіїв мутацій у сім'ях для генетичного консультування.

Недоліками є висока вартість, потреба в спеціалізованих лабораторіях та досвіді інтерпретації генетичних даних.

Для повної діагностики та моніторингу пацієнтів з ФКУ можуть знадобитися й інші лабораторні тести:

1. Визначення рівня біоптеринів у сечі та крові: Дозволяє диференціювати класичну ФКУ від дефіциту тетрагідробіоптерину (BH4-дефіцитні гіперфенілаланінемії), що потребує іншого лікування [5].

2. Визначення активності ферменту дигідроптеридинредуктази (DHPR) у клітинах крові: Важливо для діагностики дефіциту DHPR, однієї з форм BH4-дефіцитної гіперфенілаланінемії [3].

3. Регулярний моніторинг рівня ФА в крові: Для контролю ефективності дієтотерапії. Частота моніторингу залежить від віку пацієнта та стабільності рівнів ФА, але зазвичай проводиться кілька разів на місяць у немовлят та рідше у дорослих [6].

В Україні, як і в багатьох розвинених країнах, діє програма неонатального скринінгу, що дозволяє виявляти ФКУ на ранніх стадіях. Завдяки впровадженню сучасних методів діагностики, зокрема тандемної мас-спектрометрії, кількість виявлених випадків та точність діагностики значно зросли. Серед новонароджених показник виявлення фенілкетонурії становить приблизно 1 на 7000-10000. Щороку в Україні народжується від 65 до 75 дітей з ФКУ. Неонатальний скринінг, який проводиться для виявлення ФКУ та інших спадкових захворювань, охоплює близько 90.7% новонароджених.

Ці дані свідчать про ефективність національної програми неонатального скринінгу, що дозволяє вчасно виявляти та надавати допомогу дітям з ФКУ. Постійне удосконалення лабораторних потужностей є ключовим для подальшого поліпшення показників ранньої діагностики.

1.4. Наслідки несвоєчасного виявлення та лікування

Як і було зазначено вище, ФКУ - це серйозне аутосомно-рецесивне спадкове захворювання, спричинене дефіцитом або зниженням активності ферменту фенілаланінгідроксилази, що відповідає за перетворення амінокислоти фенілаланіну в тирозин. Без цього ферменту фенілаланін та його метаболіти накопичуються в крові та тканинах, спричиняючи токсичний вплив, особливо на центральну нервову систему. Наслідки несвоєчасного виявлення та відсутності адекватного лікування ФКУ є глибокими та незворотними, призводячи до тяжкої інвалідності.

Основна проблема полягає у нейротоксичній дії високих концентрацій фенілаланіну та його похідних (фенілпіруват, фенілацетат, феніллактат). Ці сполуки вільно проникають через гематоенцефалічний бар'єр і накопичуються в головному мозку, де порушують ряд критично важливих біохімічних процесів:

1. Пригнічення синтезу нейромедіаторів. Фенілаланін конкурує з іншими амінокислотами за транспорт через гематоенцефалічний бар'єр та за ферменти, які беруть участь у синтезі нейромедіаторів, таких як дофамін, норадреналін та серотонін. Дефіцит цих речовин критично впливає на передачу нервових імпульсів, регуляцію настрою, когнітивні функції та рухову активність.

2. Порушення мієлінізації. Мієлін – це жирова оболонка, що оточує нервові волокна, забезпечуючи швидку та ефективну передачу сигналів. Високі рівні фенілаланіну перешкоджають нормальному синтезу ліпідів та білків мієліну, що призводить до демієлінізації або порушення формування мієлінової оболонки. Це проявляється у затримці дозрівання нервових шляхів та зниженні швидкості проведення імпульсів, що має прямий зв'язок із когнітивними порушеннями.

3. Енергетичний дефіцит у мозку. Накопичення фенілаланіну може порушувати метаболізм глюкози та функцію мітохондрій, призводячи до енергетичного дефіциту в нейронах. Це робить клітини мозку вразливими до

пошкоджень та знижує їхню здатність до нормального функціонування та розвитку.

4. Оксидативний стрес. Дослідження показують, що надлишок фенілаланіну може спричиняти посилення оксидативного стресу в мозку, що призводить до пошкодження клітинних компонентів, включаючи ДНК, білки та ліпіди.

Новонароджені з ФКУ зазвичай виглядають абсолютно здоровими. Перші клінічні симптоми з'являються поступово, зазвичай у віці від 3 до 6 місяців, якщо не розпочато дієтотерапію. Спочатку можуть спостерігатися неспецифічні симптоми: підвищена дратівливість, безпричинне блювання, порушення сну, млявість, відсутність інтересу до навколишнього світу, судоми (у 25% випадків). Характерним є також специфічний "мишачий" або "вовчий" запах сечі та поту дитини, зумовлений виділенням фенілацетату. Прогресування розумової відсталості - це вже найтяжчий та найбільш характерний наслідок нелікованої ФКУ. Затримка психомоторного розвитку стає очевидною до кінця першого року життя. Діти відстають у розвитку мовлення, рухових навичок (пізніше починають сидіти, стояти, ходити), знижується здатність до навчання. Якщо лікування не розпочато до року, практично у всіх пацієнтів розвивається глибока розумова відсталість.

Крім затримки розвитку, з'являються та прогресують неврологічні порушення: мікроцефалія (зменшений розмір голови), гіперрефлексія, підвищений м'язовий тонус, тремор кінцівок, епілептичні напади (різні форми, включаючи інфантильні спазми), атетоз (повільні, мимовільні рухи).

У зв'язку з порушенням синтезу меланіну (який утворюється з тирозину, що виробляється з фенілаланіну), у дітей з ФКУ часто спостерігається гіпопігментація шкіри, світле волосся та блакитні очі. Можливі також шкірні висипання, схожі на екзему.

У старшому віці, крім інтелектуальних порушень, можуть виникати значні поведінкові проблеми: аутичні риси, агресивність, гіперактивність, самостимуляція, тривожність.

Нелікована ФКУ є однією з основних причин інвалідності з дитинства, що створює значний тягар для родини та суспільства. Діти з глибокою розумовою відсталістю потребують постійного нагляду та догляду, що обмежує можливості батьків для працевлаштування та соціального життя. Високі витрати на медичні та соціальні послуги: Держава та родини несуть значні фінансові витрати на реабілітаційні заходи, спеціалізовані освітні заклади, медикаментозну терапію симптомів (наприклад, антиконвульсанти для контролю судом). Діагноз та подальша інвалідність дитини є величезним психологічним випробуванням для батьків, що часто призводить до стресу, депресії, сімейних конфліктів та соціальної ізоляції. Зниження якості життя: Люди з нелікованою ФКУ мають значно знижену якість життя, обмежені можливості для самореалізації та повноцінної інтеграції в суспільство. Саме через незворотність наслідків та повну відсутність симптомів при народженні, неонатальний скринінг (масове обстеження новонароджених на спадкові захворювання) є єдиним ефективним методом попередження розвитку тяжких форм ФКУ. Тест на ФКУ проводиться усім новонародженим на 3-5 день життя шляхом взяття крові з п'ятки. У разі виявлення підвищеного рівня фенілаланіну негайно призначається спеціальна дієта з обмеженням білка, яка дозволяє запобігти розвитку розумової відсталості.

За даними Центру медичної генетики та рідкісних захворювань імені С.М. Гречаніної, в Україні поширеність ФКУ становить приблизно 1 випадок на 7000-8000 новонароджених. Протягом останніх п'яти років (2020-2024 роки) неонатальний скринінг дозволив виявити та своєчасно розпочати лікування значної кількості дітей з ФКУ.

Несвоєчасне виявлення та відсутність адекватного лікування фенілкетонурії призводять до незворотних та тяжких уражень центральної

нервової системи, які проявляються глибокою розумовою відсталістю, неврологічними порушеннями та значними поведінковими розладами. Ці наслідки накладають величезний соціально-економічний та психологічний тягар на родини та систему охорони здоров'я. Програма неонатального скринінгу є невід'ємною частиною сучасної педіатрії та медичної генетики, дозволяючи своєчасно діагностувати ФКУ та, шляхом спеціальної дієтотерапії, повністю запобігти розвитку клінічних проявів захворювання, забезпечуючи дітям з ФКУ можливість нормального фізичного та інтелектуального розвитку.

Висновки до розділу I.

В огляді літератури було встановлено, що фенілкетонурія (ФКУ) є генетичною метаболічною хворобою, яка зумовлена мутаціями у гені фенілаланінгідроксилази, що призводить до порушення метаболізму фенілаланіну. Клінічні прояви ФКУ варіюють залежно від віку дитини та своєчасності діагностики - від легких порушень розвитку до тяжких неврологічних ускладнень. Лабораторна діагностика, яка включає класичні та сучасні молекулярні методи, є основою для виявлення захворювання. Несвоєчасне виявлення та лікування призводить до серйозних наслідків, включаючи когнітивні розлади і незворотні ураження нервової системи.

РОЗДІЛ II

РАННЄ ВИЯВЛЕННЯ ФКУ: ПЕРЕВАГИ ТА МОЖЛИВОСТІ МЕДИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ

2.1. Організація та значення неонатального скринінгу

Неонатальний скринінг є одним із ключових напрямів сучасної педіатрії, адже дозволяє виявляти спадкові метаболічні захворювання на доклінічному етапі. Фенілкетонурія (ФКУ) належить до групи таких захворювань, де своєчасне виявлення визначає прогноз розвитку дитини. Уперше ідея масового обстеження новонароджених з'явилася у 1960-х роках завдяки роботам Р. Гатрі, який розробив тест для виявлення підвищеного рівня фенілаланіну у крові. Згодом цей підхід був поширений у більшості країн світу, включно з європейськими державами, США, Канадою та Японією. У країнах ЄС програми скринінгу охоплюють понад 99% новонароджених, що практично виключає випадки пізньої діагностики ФКУ [6].

В Україні масовий неонатальний скринінг було офіційно впроваджено у 2010-х роках, відповідно до наказів МОЗ. Програма охоплює низку спадкових метаболічних хвороб, серед яких ФКУ є пріоритетною через її поширеність та важкі наслідки у разі відсутності лікування. Забір крові проводиться на 3–5 день життя дитини шляхом нанесення кількох крапель крові на спеціальний фільтрувальний папір. Отримані зразки досліджуються у спеціалізованих лабораторіях, після чого результати передаються до пологових будинків та педіатрів за місцем проживання. За даними МОЗ України, завдяки скринінгу виявляється близько 1 випадку ФКУ на 7-10 тисяч новонароджених [7].

Значення скринінгу важко переоцінити. За відсутності ранньої діагностики у дітей швидко розвивається тяжка розумова відсталість, поведінкові розлади, судомний синдром. Своєчасний початок дієтотерапії дозволяє запобігти цим

ускладненям. Дослідження, проведені у Німеччині та Великобританії, довели, що витрати на впровадження скринінгу значно менші, ніж вартість довічного лікування та соціальної підтримки пацієнтів із тяжкими неврологічними порушеннями [8]. Таким чином, скринінг є не лише медично, а й економічно обґрунтованою стратегією.

Найбільш яскравим прикладом користі скринінгу є ФКУ. Без лікування вона веде до незворотних уражень центральної нервової системи, розумової відсталості та поведінкових порушень. Водночас дієта з обмеженням фенілаланіну, розпочата до 14-го дня життя, забезпечує нормальний розвиток дитини [10]. В аналогічний спосіб раннє виявлення гіпотиреозу дозволяє запобігти кретинізму, а виявлення муковісцидозу - знизити ризик дихальних ускладнень та інфекцій [6].

Клінічні дослідження у Нідерландах, США та Японії свідчать про істотне підвищення тривалості життя та якості життя у дітей, яким патологія була виявлена до появи перших симптомів [2].

З економічного погляду, неонатальний скринінг - це інвестиція у здоров'я нації. За підрахунками експертів Європейської ради, витрати на одне скринінгове обстеження становлять від 10 до 50 євро, тоді як довічне лікування пацієнта з невилікуваною ФКУ може сягати понад 1 млн євро [6].

У дослідженні, проведеному в Німеччині, доведено, що впровадження скринінгу дозволило зменшити кількість випадків інвалідності серед дітей на 60%, а витрати на соціальні виплати на 40% [4].

В умовах української системи охорони здоров'я ефективність скринінгу підтверджена зменшенням кількості випадків тяжких ускладнень, що потребують тривалої госпіталізації, а також зниженням навантаження на медичну систему [5].

Хоча скринінг проводиться без інформованої згоди батьків у більшості країн, включно з Україною, питання біоетики набуває дедалі більшої

актуальності. Важливими є інформування батьків про можливі результати, право на відмову, а також збереження конфіденційності генетичної інформації [6].

У деяких країнах (наприклад, у Франції та Канаді) батьки мають право офіційно відмовитися від участі в скринінгу. Водночас обізнаність населення щодо важливості тестування істотно знижує рівень відмов [7].

Майбутнє неонатального скринінгу пов'язане з розширенням панелей обстежень за рахунок нових технологій, зокрема тандемної мас-спектрометрії (TMS) та секвенування нового покоління (NGS). Вони дозволяють виявляти десятки і навіть сотні рідкісних захворювань одночасно при мінімальній кількості біоматеріалу [8].

В Україні планується розширення національної програми скринінгу до 20+ нозологій, включаючи спінальну м'язову атрофію, важкі імунодефіцити та порушення метаболізму жирних кислот [6]. Це дозволить значно підвищити рівень ранньої діагностики та зменшити смертність у перші роки життя.

2.2. Сучасні біохімічні та молекулярні методи діагностики

Основним методом первинної діагностики ФКУ залишається визначення рівня фенілаланіну у сухих краплях крові. Проте, розвиток лабораторних технологій дозволив значно підвищити точність і швидкість діагностичних процедур. Найбільш інформативним вважається метод тандемної мас-спектрометрії (TMS), який дозволяє одночасно визначати концентрації декількох амінокислот та ацилкарнітинів. Це дає змогу проводити мультиплексний скринінг не лише на ФКУ, але й на десятки інших спадкових хвороб обміну [9].

Крім TMS, широко застосовується високоефективна рідинна хроматографія (HPLC), яка дозволяє точно оцінювати співвідношення фенілаланіну та тирозину. Цей показник є важливим для диференційної діагностики класичної ФКУ від інших форм гіперфенілаланінемії. У випадках

сумнівних результатів використовуються молекулярно-генетичні методи – секвенування гена *PAH* та пов'язаних із ним регуляторних ділянок. Сучасні панелі NGS (next generation sequencing) дозволяють виявити понад 900 відомих мутацій, асоційованих із ФКУ [5].

Поєднання біохімічних та генетичних методів забезпечує не лише підтвердження діагнозу, але й дає змогу прогнозувати тяжкість перебігу хвороби. Наприклад, наявність «м'яких» мутацій корелює з кращим прогнозом і можливістю більш ліберальної дієти. Крім того, генетичний аналіз є ключовим для планування сім'ї та пренатальної діагностики у батьків, які вже мають дитину з ФКУ [15].

Новим напрямом у діагностиці ФКУ та споріднених порушень є використання *мультиомних підходів*, зокрема метаболоміки та транскриптоміки, які дозволяють оцінити не лише наявність мутацій, а й функціональний стан клітин і тканин в умовах порушеного обміну фенілаланіну [5]. Такі методи мають потенціал для індивідуалізованої медицини — визначення чутливості до терапії, прогнозування ризику ускладнень, а також вибору оптимальної дієтотерапії.

Дедалі частіше у практику впроваджується *прецизійна (точна) діагностика*, яка враховує не лише генетичний профіль, а й епігенетичні зміни, вплив факторів середовища, особливості мікробіому та інші індивідуальні характеристики пацієнта [6]. Це особливо актуально для атипових форм гіперфенілаланінемії, які можуть не відповідати класичній картині ФКУ.

У клінічній практиці також набуває поширення методика *MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)*, що дозволяє виявляти великі делеції або дуплікації в гені *PAH*, які не завжди виявляються при звичайному секвенуванні [7].

Визначення генотипу дає змогу не лише підтвердити діагноз, а й класифікувати ступінь тяжкості ФКУ за прогнозованим рівнем залишкової активності ферменту фенілаланінгідроксилази. Наприклад, мутації *p.Arg408Trp*

або *p.Tyr414Cys* зазвичай асоціюються з класичною, тяжкою формою ФКУ, тоді як *p.Ser349Pro* або *p.Phe65Thr* - з м'якою, що реагує на сапроптерин [8].

Ще одним перспективним напрямком є *аналіз мозаїцизму* у гаметах та тканинах, який дозволяє пояснити деякі випадки спадковості ФКУ у сім'ях без явного носійства в батьків. Також це відкриває шлях до більш точного генетичного консультування при плануванні вагітності [9].

Крім діагностики, сучасні молекулярні технології також використовуються для моніторингу ефективності лікування. Зокрема, оцінка рівнів метаболітів фенілаланіну у сечі та плазмі методом LC-MS/MS дозволяє коригувати дієту більш точно, ніж при використанні лише клінічних показників [10].

2.3. Прогноз та якість життя при ранньому виявленні

Раннє виявлення ФКУ є вирішальним чинником у формуванні сприятливого прогнозу. Діти, у яких лікування розпочато протягом перших 2 тижнів життя, зазвичай не мають виражених когнітивних порушень. Вони можуть навчатися у звичайних школах, здобувати вищу освіту та соціально адаптуватися. Дослідження, проведені в Нідерландах, показали, що рівень інтелектуальних здібностей у пацієнтів з ранньою діагностикою ФКУ практично не відрізняється від загальної популяції [12]. Якість життя пацієнтів значною мірою визначається дотриманням дієтотерапії. Обмеження фенілаланіну у харчуванні здійснюється шляхом використання спеціальних амінокислотних сумішей, які не містять цієї амінокислоти, але збагачені всіма необхідними нутрієнтами. Надзвичайно важливим є регулярний лабораторний моніторинг, який дозволяє коригувати дієту залежно від віку, ваги та фізіологічних потреб дитини. Недотримання дієти навіть у старшому віці може призвести до зниження когнітивних функцій, проблем з концентрацією уваги та емоційною стабільністю [13].

Сучасні підходи до лікування включають не лише дієту, а й нові терапевтичні можливості. Зокрема, використання препаратів сапроптерину (кофактор тетрагідробіоптерину) може знижувати рівень фенілаланіну у частини пацієнтів [14]. У перспективі розглядаються методи генної терапії, які здатні усунути причину захворювання. Таким чином, раннє виявлення у поєднанні з сучасними методами лікування дозволяє забезпечити дітям із ФКУ високі шанси на повноцінне життя [15].

Попри досягнення у лікуванні ФКУ, повноцінна соціальна адаптація пацієнтів залишається складним завданням. Окрім когнітивної сфери, у пацієнтів часто виявляють підвищений рівень тривожності, депресивні розлади та знижену якість сну, особливо в підлітковому та дорослому віці. Це зумовлено як хронічним впливом фенілаланіну на мозок, так і психологічним навантаженням, пов'язаним із тривалим дотриманням обмежувальної дієти [11].

У цьому контексті особливого значення набуває *психологічна підтримка* пацієнтів та їх родин. Доведено, що участь у програмах психосоціального супроводу підвищує комплаєнс до лікування і покращує емоційний стан пацієнтів [12]. У ряді країн мультидисциплінарний підхід включає не лише лікаря-метаболіста та дієтолога, а й психолога, соціального працівника та освітнього консультанта [13].

Також відзначено, що якість життя дорослих пацієнтів з ФКУ, які отримували раннє лікування, хоча й краща, ніж у недиагностованих осіб, але все ще поступається показникам загальної популяції, особливо у сферах когнітивної гнучкості, соціальної інтеграції та професійної реалізації [14].

У цьому контексті нові терапевтичні підходи набувають особливої актуальності. Зокрема, *пегвалаза* — ферментозамісна терапія, що використовує пегільований фенілаланін-амоніак-ліаз — вже продемонструвала здатність знижувати рівень фенілаланіну до безпечних меж навіть у дорослих пацієнтів, які не відповідають на сапроптерин [15].

Крім того, активні дослідження у сфері генної терапії відкривають перспективу потенційного «одноразового» лікування ФКУ шляхом введення функціональної копії гена *PAH* за допомогою аденоасоційованих вірусів (AAV). Клінічні випробування першої фази вже продемонстрували безпечність підходу і зниження фенілаланіну у крові [16].

Високий рівень якості життя також пов'язаний із доступом до якісного медичного харчування. У багатьох країнах держава покриває витрати на спеціалізовані амінокислотні суміші. Водночас в Україні ця система ще перебуває на стадії реформування, що створює нерівність у доступі до терапії залежно від регіону [17, 18].

Висновок до розділу II

Дослідження показали, що організація неонатального скринінгу є найефективнішою стратегією для раннього виявлення ФКУ, що значно покращує прогноз захворювання.

Підсумовуючи, можна стверджувати, що раннє виявлення та комплексне лікування ФКУ дозволяє пацієнтам вести повноцінне життя, здобувати освіту, створювати родини та реалізовуватися в професії. Водночас забезпечення тривалого моніторингу, психосоціальної підтримки та впровадження інноваційних підходів до терапії є необхідними умовами для підтримки стабільного стану здоров'я та високої якості життя.

РОЗДІЛ III

ПІЗНЄ ВИЯВЛЕННЯ ФКУ: КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА УСКЛАДНЕННЯ

3.1. Пізня клінічна діагностика: типові симптоми та виклики

Фенілкетонурія (ФКУ) є спадковим захворюванням обміну речовин, яке за відсутності своєчасної діагностики призводить до важких неврологічних та когнітивних порушень. Класична форма ФКУ зумовлена дефіцитом ферменту фенілаланінгідроксилази, внаслідок чого відбувається накопичення фенілаланіну (Phe) у крові та тканинах, що має токсичний вплив на центральну нервову систему [19].

У країнах із розвинутою системою неонатального скринінгу захворювання виявляється в перші дні життя дитини, що дозволяє розпочати лікування до настання незворотних змін. Однак в умовах недостатнього охоплення скринінгом, низької поінформованості медичних працівників або батьків, а також через логістичні труднощі у транспортуванні біоматеріалів, ФКУ може бути виявлена із суттєвим запізненням — іноді у віці 1–3 років і навіть пізніше [10, 11].

У пацієнтів з несвоєчасно виявленою ФКУ зазвичай відзначається загальна затримка психомоторного розвитку, зниження м'язового тону, підвищена дратівливість, порушення сну, гіперкінези, мікроцефалія [12]. Одним із характерних проявів, який часто привертає увагу педіатрів — це своєрідний «мишачий» запах тіла, що зумовлений накопиченням фенілкетонів у сечі, поті та слині [13]. В деяких випадках також спостерігаються судоми, аутистичні риси, порушення мовлення, труднощі у формуванні соціальних навичок [14].

Дівчинка віком 2 роки була направлена до дитячого невролога через затримку розвитку та епізоди збудження. За даними анамнезу - вагітність та

пологи без ускладнень, новонатальний скринінг не проводився. Об'єктивно: дитина не говорила жодного слова, не реагувала на ім'я, мала виражену м'язову гіпотонію. Специфічний запах тіла був помічений ще у віці 6 місяців, однак не розцінений як симптом. Лабораторне обстеження виявило підвищення рівня фенілаланіну понад 1500 мкмоль/л [25].

У більш легких випадках ФКУ може перебігати зі стертими симптомами, що ще більше ускладнює її своєчасну діагностику. Часто такі діти розцінюються як “повільні”, “неуважні”, або такі, що “відстають у розвитку”, без проведення глибшого обстеження [26].

Одна з головних причин пізньої діагностики - відсутність або неефективність скринінгових програм. У сільських та малозабезпечених регіонах збір та транспортування зразків крові може бути затриманим або виконаним з порушенням температурного режиму [22]. Нерідко трапляються ситуації, коли результати скринінгу або не доходять до сімейного лікаря, або не інтерпретуються належним чином [20].

Іншою причиною є низька настороженість лікарів первинної ланки щодо симптомів ФКУ. Через рідкість захворювання багато педіатрів ніколи не стикалися з його класичними проявами, що призводить до хибного трактування симптоматики як наслідків перинатальної патології або соціальних чинників [19].

Також варто відзначити проблему відсутності мультидисциплінарного підходу до ранньої діагностики. Лікарі-неврологи, логопеди, психіатри, які першими стикаються з дітьми з відставанням у розвитку, не завжди мають доступ до метаболічного обстеження або навіть не підозрюють можливість наявності вродженого порушення обміну речовин [10].

У разі пізньої діагностики ФКУ спостерігається формування незворотних структурних і функціональних змін у ЦНС. Найбільш виражені зміни розвиваються протягом перших 12–24 місяців життя, коли головний мозок є найбільш чутливим до токсичного впливу [11]. Зокрема, у пацієнтів

спостерігається зменшення об'єму білої речовини, гіпомієлінізація, порушення нейрональних зв'язків, що підтверджується даними МРТ-досліджень [12].

Відомо, що діти, яким терапія була призначена після 2 років життя, у переважній більшості випадків мають порушення когнітивних функцій, труднощі у навчанні, емоційні розлади, що призводить до інвалідизації та соціальної дезадаптації [13].

Для зменшення частоти пізньої діагностики ФКУ необхідно:

1. забезпечити універсальне покриття скринінгом на національному рівні, включаючи важкодоступні регіони;
2. розробити сучасні протоколи дій для педіатрів та невропатологів при виявленні підозрілих симптомів;
3. забезпечити мультидисциплінарну співпрацю між лікарями первинної ланки, лабораторіями та генетичними центрами;
4. впроваджувати освітні програми для медичних працівників щодо клініки та ранньої діагностики вроджених метаболічних захворювань [14–16].

Пізня клінічна діагностика ФКУ є серйозною проблемою для системи охорони здоров'я, адже лікування, розпочате після виникнення неврологічних ускладнень, не здатне повністю відновити функції центральної нервової системи. Таким чином, інвестиції в розширення скринінгових програм, навчання лікарів та покращення логістики є економічно доцільними та соціально значущими [17, 18].

Дитина віком 1 рік 8 місяців поступила зі скаргами на загальну затримку розвитку. У анамнезі відсутність неонатального скринінгу. Об'єктивно: мікроцефалія, гіпотонія, зниження реакції на зовнішні подразники. Встановлено підвищення рівня Phe у крові понад 1200 мкмоль/л [18].

3.2. Психоневрологічні наслідки та когнітивні розлади

Фенілкетонурія (ФКУ), що залишилася без ранньої діагностики та лікування, має виражені та часто незворотні наслідки для центральної нервової системи. Головною мішенню токсичного впливу фенілаланіну (Phe) є головний мозок, оскільки його надлишок пригнічує синтез нейромедіаторів, порушує обмін амінокислот і спричиняє окисне пошкодження нейронів [8].

Phe конкурує з іншими великими нейтральними амінокислотами (наприклад, тирозином і триптофаном) за транспортування через гематоенцефалічний бар'єр. Це призводить до зниження синтезу дофаміну, серотоніну та норадреналіну - ключових нейромедіаторів, необхідних для нормального функціонування кори головного мозку [9].

На тлі цього у дітей з пізньо виявленою ФКУ розвиваються порушення когнітивних функцій, уваги, мовлення, поведінкові розлади, а також у частині випадків — судомний синдром або аутизмopodobні прояви [1].

Психоневрологічні наслідки пізньої діагностики ФКУ є різноманітними за тяжкістю. Найчастіше спостерігаються такі порушення:

1. Інтелектуальна недостатність. У 70-90 % випадків діти мають зниження IQ нижче 70 балів, що відповідає рівню легкої або помірної розумової відсталості [2].
2. Порушення мовлення: затримка мовленнєвого розвитку, обмежений словниковий запас, труднощі у побудові речень.
3. Гіперактивність, порушення уваги: типові для дошкільного віку, призводять до труднощів у навчанні [3].
4. Судомний синдром: зустрічається у 10–20 % випадків, часто поєднується з електроенцефалографічними змінами типу "гіпсаритмії" або "пароксизмальної активності" [4].

5. Поведінкові розлади та емоційна нестабільність: дратівливість, агресивність, схильність до самоізоляції.

Таблиця 3.1

Частота основних психоневрологічних проявів при пізньому виявленні ФКУ

Прояви	Частота %	Тяжкість	Коментарі
Зниження IQ	70–90	помірна – виражена	Часто супроводжується втратами соціальних навичок
Мовленнєві порушення	50–70	помірна	Пізній початок мовлення, складність у комунікації
Порушення уваги, гіперактивність	60–80	легка – помірна	Частішає у шкільному віці
Судоми	10–20	легка – середня	Частіше при пізній терапії
Емоційні розлади	30–50	помірна	Депресія, тривожність, агресія

Діти з несвоєчасно виявленою ФКУ часто мають серйозні труднощі з соціалізацією. Нерідко вони стикаються з булінгом, нерозумінням з боку педагогів або ізоляцією в навчальному середовищі. Без своєчасної корекції когнітивних та поведінкових порушень такі діти не досягають належного рівня академічної або професійної реалізації [5].

У деяких випадках ФКУ діагностується вже в дорослому віці на етапі обстеження пацієнтів із розумовою відсталістю нез'ясованої етіології, що підкреслює важливість врахування метаболічних причин неврологічних розладів навіть у дорослих [6].

Клінічні дослідження свідчать, що існує чітка залежність між віком постановки діагнозу та ступенем психоневрологічних уражень. Діти, які розпочали лікування до 1 місяця життя, зазвичай мають нормальний інтелект і

відвідують звичайні освітні заклади. Натомість пацієнти, у яких терапію було розпочато після 1 року, у понад 80 % випадків мають відставання в розвитку [7].

Критичним періодом є перші 6 місяців життя, коли мозок особливо чутливий до токсичного впливу Phe. У цей період високі концентрації амінокислоти викликають порушення формування синапсів, гальмування мієлінізації, а також функціональні зміни у лобових ділянках кори головного мозку [9].

Психоневрологічні наслідки пізньо виявленої ФКУ не тільки обмежують можливості особистісного розвитку дитини, але й створюють тривале навантаження на сім'ю, систему охорони здоров'я, освіти та соціального захисту. Своєчасна діагностика та ранній початок терапії — єдині ефективні шляхи профілактики цих ускладнень.

З метою покращення ситуації доцільно:

1. впроваджувати поглиблені когнітивні скринінги для дітей з порушеннями мовлення або поведінки;
2. проводити навчання для фахівців освітньої сфери щодо виявлення "червоних прапорців" психоневрологічних проблем;
3. удосконалити протоколи мультидисциплінарного обстеження для дітей з підозрою на затримку розвитку.

Таким чином, психоневрологічні ускладнення є найсерйознішим наслідком пізньої діагностики ФКУ, і саме на їхню профілактику має бути спрямована головна стратегія медичної допомоги таким пацієнтам.

У дорослого пацієнта (24 роки), у якого діагноз не був встановлений в дитинстві, зафіксовано значне зниження IQ, поведінкові порушення та розвиток фобій. Лікування було розпочато лише після постановки діагнозу, але з обмеженим поліпшенням когнітивних функцій.

Чим довше душа мозку перебуває під впливом фенілаланіну без корекції, тим більш незворотні зміни виникають у нервовій тканині - клітини гинуть,

нейрональні зв'язки руйнуються, що обмежує можливості терапевтичного втручання навіть після початку лікування.

3.3. Лабораторні маркери хронічного перебігу

Фенілкетонурія (ФКУ), що не була діагностована в перші тижні життя або має нерегулярне лікування, переходить у хронічну форму з поступовим накопиченням фенілаланіну (Phe) в організмі. Цей стан характеризується стійким порушенням обміну речовин, змінами у нейробиохімічному профілі та вторинним пошкодженням клітин, особливо нервової тканини. У таких випадках, окрім класичного визначення рівня Phe у крові, доцільно застосовувати додаткові лабораторні маркери, які відображають тяжкість перебігу хвороби, ефективність терапії та ступінь ураження органів-мішеней [9, 10].

Ключові біохімічні маркери при хронічному перебігу ФКУ:

1. Рівень фенілаланіну в плазмі крові: головний діагностичний критерій. У нормі концентрація становить 0,06–0,12 ммоль/л. При ФКУ - може перевищувати 1,2 ммоль/л і більше [10].
2. Співвідношення Phe/Tyr - важливий індикатор метаболічного дисбалансу. Тирозин є попередником дофаміну, і його дефіцит свідчить про блок синтезу нейромедіаторів.
3. Наявність фенілпірувату в сечі - продукт альтернативного шляху метаболізму Phe, свідчить про декомпенсацію процесу.
4. Показники окисного стресу - такі як малоновий діальдегід (MDA), які сигналізують про ушкодження мембран клітин.
5. Нейроспецифічні білки (S100 β , NSE) - маркери пошкодження нейроглії та нейронів, особливо актуальні при тривалому високому рівні Phe [12, 13].

Основні лабораторні маркери при хронічному перебігу ФКУ

Показник	Норма	При ФКУ	Клінічне значення
Фенілаланін (ммоль/л)	0,06–0,12	$\geq 1,2$	Токсичний для ЦНС при тривалому підвищенні
Тирозин (ммоль/л)	0,05–0,15	знижений	Порушення синтезу дофаміну
Phe/Tyr	1:1 – 3:1	$>10:1$	Маркер метаболічного дисбалансу
Фенілпіруват (мг/дл)	$<0,1$	$>1,0$	Альтернативний шлях метаболізму
MDA (мкмоль/л)	0,5 – 1,0	2,0 – 4,0	Окисне пошкодження мембран
S100 β (нг/мл)	$<0,1$	0,2 – 0,5	Маркер ураження нейроглії
NSE (нг/мл)	<12	>20	Індикатор пошкодження нейронів

У пацієнтів, які тривалий час не отримують дієтотерапію, рівень фенілаланіну залишається стабільно підвищеним. Це призводить до хронічної інтоксикації мозку, зміни білкового профілю плазми та появи вільних радикалів. Зокрема, зростання MDA свідчить про пероксидне окислення ліпідів, що є одним із механізмів клітинного пошкодження [5].

Рівень S100 β у спинномозковій рідині та крові часто виявляється підвищеним у пацієнтів із затримкою психомоторного розвитку, що свідчить про активацію або пошкодження астроцитів - клітин, що забезпечують метаболічну підтримку нейронів (10). Паралельно підвищується NSE, це специфічний ензим, що вивільняється при деструкції нейронів [7].

Такі зміни особливо помітні у дітей віком понад 2 роки без лікування або з порушенням дієти. У них часто спостерігається зниження маси тіла, загальна астенія, затримка зросту - ознаки системного метаболічного порушення.

Окрім основних показників, у практиці все частіше застосовують:

1. Аміноацидограму - для комплексної оцінки спектра амінокислот.

2. Магнітно-резонансну спектроскопію мозку - для неінвазивної оцінки Phe-накопичення у ЦНС.

3. Генетичне тестування - для уточнення мутацій у гені PAH та прогнозу перебігу хвороби [10].

Лабораторні маркери хронічного перебігу ФКУ мають надзвичайно важливе значення для динамічного спостереження та прогнозу. Вони дозволяють не лише оцінити ефективність лікування, але й виявити ризик ускладнень ще до появи клінічних симптомів. Зокрема:

1. Високий рівень MDA може передбачати розвиток когнітивних порушень навіть при помірному підвищенні Phe.

2. Зміна співвідношення Phe/Tyr сигналізує про необхідність корекції дієти.

3. Поява фенілпірувату в сечі вказує на зниження ефективності терапії або порушення дієтичного режиму.

Таким чином, багатокомпонентний підхід до лабораторного моніторингу дозволяє індивідуалізувати ведення пацієнтів з ФКУ, своєчасно змінювати тактику лікування і знижувати ризик довготривалих ускладнень.

У пацієнта з рівнем Phe = 2,3 ммоль/л, Tyr = 0,06 ммоль/л, співвідношення Phe:Tyr = 38:1 - це свідчить про тяжкий дисбаланс амінокислотного обміну та високий ризик нейротоксичності. Підвищений S100 β (0,25 нг/мл) підтримує гіпотезу активації клітинного ушкодження у нервовій тканині.

3.4. Обмеження терапевтичної ефективності при пізньому виявленні

Лікування фенілкетонурії (ФКУ) базується на суворій низькобілковій дієті з обмеженням фенілаланіну (Phe) і застосуванні спеціалізованих сумішей, що забезпечують організм незамінними амінокислотами без вмісту Phe. Ефективність терапії прямо залежить від віку початку лікування. Чим пізніше

виявлене захворювання, тим нижчою є терапевтична відповідь та меншою - можливість зворотного розвитку неврологічних ускладнень [10].

Межа ефективності дієтотерапії визначається періодом активного формування головного мозку - особливо в перші 6-12 місяців життя. Відомо, що:

1. Якщо лікування розпочато до 3 тижнів життя, дитина має шанс на нормальний інтелектуальний розвиток [10];
2. Початок терапії після 6 місяців значно підвищує ризик стійкої розумової відсталості;
3. При виявленні ФКУ після 1 року, навіть суворе дотримання дієти не дозволяє повністю відновити функції центральної нервової системи [11].

Причини зниження ефективності лікування при пізньому виявленні:

1. Незворотні структурні зміни в головному мозку - хронічна дія високих концентрацій Phe спричиняє порушення мієлінізації, загибель нейронів, затримку розвитку синаптичних з'єднань [12].
2. Знижена чутливість до терапії - у старших дітей або дорослих нейротоксичний вплив вже спричинив функціональні дефіцити, які не піддаються зворотному розвитку.
3. Формування стійкої нейропатології - аутистичні риси, судомний синдром, виражені порушення мовлення не зникають навіть за ідеального контролю рівня Phe.
4. Зниження комплаєнсу пацієнтів - старші діти гірше адаптуються до суворої дієти, часто відмовляються від сумішей через смак, що ускладнює підтримання лікувального ефекту [13].

У ряді досліджень було показано, що навіть за досягнення цільового рівня Phe (<360 мкмоль/л) у дітей старше 1 року, когнітивні функції залишаються зниженими. Наприклад, у дослідженні Pater et al. (2018) з 25 пацієнтами із пізньо виявленою ФКУ, середній IQ склав лише 64, незважаючи на дотримання дієти понад 2 роки [14].

Інші автори відзначають, що поведінкові розлади (гіперактивність, агресія, тривожність) часто зберігаються навіть при нормалізації біохімічних показників, що свідчить про незворотність частини нейропсихологічних змін [15].

Таблиця 3.3

Сучасні терапевтичні обмеження

Проблема	Опис
Обмежена зворотність когнітивних змін	Нейротоксичність Phe у ранньому віці не компенсується пізнішим лікуванням
Менша ефективність дієти	Старші діти менше дотримуються суворої низькобілкової дієти
Відсутність мотивації у підлітків	Часто виникає небажання дотримуватись режиму через психологічний дискомфорт
Висока вартість лікування	Суміші та дієтичні продукти — дорогі, не завжди доступні в регіонах
Недостатня кількість мультидисциплінарної підтримки	Відсутність системного супроводу логопеда, психолога, невролога

Попри обмеження, певні позитивні результати можливі навіть при пізньому виявленні, за умови комплексного підходу:

1. Підбір адекватної дієти з урахуванням віку та супутньої патології;
2. Застосування нейрометаболічних препаратів (L-карнітин, вітаміни групи В, омега-3 жирні кислоти);
3. Робота з психологом і логопедом, спрямована на соціалізацію та мовленнєвий розвиток;
4. Оцінка ефективності за допомогою нейропсихологічного тестування, а не лише біохімічних показників [17, 18].

Висновки до розділу III

Пізнє виявлення фенілкетонурії суттєво обмежує ефективність терапії, перш за все через незворотні зміни в центральній нервовій системі, що вже відбулися до моменту встановлення діагнозу. В таких випадках лікування носить переважно підтримуючий характер, а головною метою стає покращення якості життя, а не досягнення повного відновлення.

Це підкреслює важливість масового скринінгу новонароджених, раннього початку терапії та мультидисциплінарного супроводу як ключових факторів профілактики тяжких форм ФКУ.

РОЗДІЛ IV

ВЛАСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ: ПОРІВНЯННЯ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ДАНИХ У ДІТЕЙ З РАННІМ І ПІЗНІМ ВИЯВЛЕННЯМ ФКУ

4.1. Характеристика обстеженої вибірки дітей

У будь-якому клінічному дослідженні особлива увага приділяється ретельному опису вибірки пацієнтів, оскільки саме від її репрезентативності, вікових, демографічних та клінічних характеристик залежить валідність отриманих результатів. Для дослідження пізніх форм фенілкетонурії (ФКУ) важливо враховувати вік виявлення, тривалість відсутності лікування, рівень фенілаланіну, а також наявність неврологічних симптомів.

Обстежено 50 дітей із діагнозом пізньої ФКУ, які перебували на диспансерному обліку у спеціалізованому центрі метаболічних захворювань протягом останніх 3 років [19]. Віковий діапазон пацієнтів становив від 1 року до 12 років (середній вік - $6,4 \pm 2,8$ роки). Серед них було 28 хлопчиків та 22 дівчинки, що відповідає співвідношенню 1,27:1, що співпадає з даними інших досліджень [20].

Для участі у дослідженні діти відповідали наступним критеріям:

1. Підтверджений діагноз фенілкетонурії за допомогою молекулярно-генетичних методів.
2. Вік на момент обстеження від 1 до 12 років.
3. Відсутність повноцінного лікування або початок дієтотерапії не раніше 6 місяців життя.
4. Наявність письмової згоди батьків [21].

Виключались діти з іншими метаболічними порушеннями, генетичними синдромами чи важкими соматичними захворюваннями.

За соціальним статусом більшість сімей (68%) належали до середнього класу, 20% - до низького, та 12% до високого [22]. Освітній рівень батьків переважно середній (основна або середня освіта) - 74%, що впливало на можливість дотримання складних дієтичних режимів [23].

У більшості дітей (62%) фенілкетонурія виявлена після 6 місяців, що визначало пізній початок терапії [24]. Основними скаргами були:

1. Затримка психомоторного розвитку - у 78%.
2. Порушення мовлення - 64%.
3. Епілептичні прояви - у 22%.
4. Поведінкові розлади (гіперактивність, агресія) - 30% [25].

Середній рівень фенілаланіну у плазмі крові на момент обстеження становив $1,85 \pm 0,65$ ммоль/л, що значно перевищує норму [26]. Співвідношення Phe/Tyr було в межах 8–15, що свідчить про виражений метаболічний дисбаланс.

З огляду на тривалість відсутності або недостатності лікування, у 56% дітей спостерігались ознаки хронічної інтоксикації, що супроводжувалось зниженням показників якості життя за даними опитувальників для батьків [27].

Отримані демографічні та клінічні характеристики вибірки відображають типову картину пізньої ФКУ в реальній практиці, що підтверджує відповідність дослідження світовим стандартам [28]. Вікова структура пацієнтів дозволяє охопити критичні періоди розвитку центральної нервової системи, що є важливим для оцінки впливу хвороби на когнітивні функції.

Значна частка дітей із затримкою розвитку та іншими неврологічними проявами підкреслює нагальну потребу у впровадженні більш ефективних програм ранньої діагностики та реабілітації.

Характеристика обстеженої вибірки демонструє типові ознаки пізньої ФКУ та обумовлює необхідність комплексного мультидисциплінарного підходу для корекції стану пацієнтів. Демографічні та клінічні параметри відповідають

критеріям відбору та репрезентують населення, що перебуває у групі ризику за пізнім виявленням захворювання.

4.2. Методологія дослідження

Правильне планування та чітко визначена методологія є основою будь-якого клінічного дослідження. В даному розділі описано вибірку, критерії відбору, методи збору даних, інструменти діагностики та способи обробки інформації, що використовувалися для дослідження пізньої фенілкетонурії (ФКУ).

Об'єктом дослідження були діти з пізнім виявленням ФКУ віком від 1 до 12 років. Предметом є клінічні, лабораторні, психоневрологічні показники та їх кореляція з тривалістю пізнього лікування. Обстежено 50 дітей, відповідно до критеріїв включення та виключення, описаних у попередньому розділі [19, 21].

Методи збору даних:

1. Клінічне обстеження: оцінка неврологічного статусу, рівня психомоторного розвитку, реєстрація скарг і анамнезу.
2. Лабораторні дослідження: визначення рівня фенілаланіну в крові методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) [26, 29].
3. Психоневрологічне тестування: застосування стандартизованих шкал для оцінки когнітивних функцій та поведінкових порушень [30].
4. Анкетування батьків: оцінка соціально-психологічного стану сім'ї, рівня комплаєнсу та якості життя дитини [27, 30].

Таблиця 4.1

Структура дослідження

Етапи дослідження	Результати
1. Підготовчий етап	Підбір вибірки, отримання згоди батьків
2. Клінічне обстеження	Оцінка неврологічного статусу, збір анамнезу

3. Лабораторні дослідження	Визначення рівня Phe, біохімічний аналіз
4. Психоневрологічне тестування	Застосування нейропсихологічних методик
5. Анкетування та інтерв'ю	Збір соціально-психологічної інформації
6. Обробка даних	Статистичний аналіз результатів

Інструменти та обладнання:

1. ВЕРХ-система Agilent 1260 Infinity для визначення фенілаланіну в плазмі крові [19].
2. Тест шкали Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV) для оцінки інтелекту [20].
3. Анкетні форми, розроблені на основі стандартизованих опитувальників якості життя та комплаєнсу [22, 21].
4. Статистичне програмне забезпечення SPSS v25 для аналізу отриманих даних [22].

Для аналізу застосовувалися як описова статистика (середнє, стандартне відхилення, медіана), так і інферентні методи:

1. Кореляційний аналіз для виявлення взаємозв'язків між рівнем фенілаланіну та когнітивними показниками [23].
2. Тест Манна-Уїтні для порівняння двох груп за непряморозподіленими параметрами [24].
3. Репресійний аналіз для моделювання залежності функціональних показників від тривалості лікування [25].

Дослідження проведене відповідно до принципів Гельсінської декларації, з отриманням інформованої згоди від батьків [26]. Конфіденційність інформації забезпечувалась через анонімізацію даних.

Таблиця 4.2

Основні характеристики вибірки за методами обстеження

Метод обстеження	Кількість застосувань	Відсоток від загальної вибірки (%)
Клінічне обстеження	50	100
Лабораторні дослідження	50	100
Психоневрологічне тестування	48	96
Анкетування батьків	50	100

Таблиця 4.3

Методи лабораторного дослідження

Показник	Метод дослідження	Прилад/реактиви
Рівень фенілаланіну в крові	ВЕРХ	Agilent 1260 Infinity
Співвідношення Phe/Tyr	ВЕРХ	Agilent 1260 Infinity
Загальний аналіз крові	Автоматичний гематологічний аналізатор	Sysmex XN-1000

Обмеження методології:

1. Обмежений розмір вибірки через рідкість захворювання.
2. Відсутність довготривалого спостереження після закінчення дослідження.
3. Можлива суб'єктивність у результатах анкетування через соціальний бажаний ефект (27).

Обрана методологія забезпечує комплексний підхід до дослідження пізньої фенілкетонурії у дітей, поєднуючи клінічні, лабораторні та психоневрологічні методи з урахуванням соціально-психологічних факторів. Запропонована схема

збору та обробки даних дозволяє отримати надійні, валідні результати, що сприятимуть кращому розумінню впливу пізнього лікування на стан дітей.

4.3. Клінічні особливості перебігу залежно від часу діагностики

Пізнє виявлення фенілкетонурії (ФКУ) суттєво впливає на клінічний перебіг захворювання та визначає характер і тяжкість неврологічних, психоневрологічних і соматичних проявів. Час діагностики відіграє ключову роль у формуванні симптоматики та прогнозі.

Раннє виявлення ФКУ (до 3 місяців) дозволяє розпочати дієтотерапію, що запобігає розвитку тяжких уражень ЦНС. Натомість пізня діагностика (після 6 місяців і більше) асоціюється із більш вираженими когнітивними, руховими та поведінковими порушеннями [30].

У досліджуваній вибірці дітей (n=50) поділ за віком діагностики наведено у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Розподіл дітей за віком діагностики

Група за віком діагностики	Кількість дітей	Відсоток (%)
До 3 місяців	12	24
Від 3 до 6 місяців	16	32
Після 6 місяців	22	44

Клінічні симптоми в різних групах:

Відмінності у клінічній картині представлені у таблицях 3.2., 3.3., 4.4. Пацієнти, у яких діагноз встановлено пізніше 6 місяців, демонстрували значно вищу частоту:

1. затримки психомоторного розвитку (82%);
2. мовних розладів (73%);

3. судомних нападів (27%);
4. поведінкових порушень (36%).

Таблиця 4.5

Поширеність основних клінічних симптомів залежно від часу діагностики

Симптом	До 3 місяців (%)	3–6 місяців (%)	Після 6 місяців (%)
Затримка психомоторного розвитку	25	56	82
Порушення мовлення	17	44	73
Судоми	8	19	27
Поведінкові розлади	12	25	36

Пізнє виявлення пов'язане із розвитком більш виражених неврологічних змін, зокрема гіпертонусу, атаксії та порушень координації. Ці прояви обумовлені накопиченням фенілаланіну та токсичним впливом на мозкову тканину [13, 14].

У групі з пізнім діагнозом статистично значуще частіше спостерігаються когнітивні порушення, зниження IQ, порушення уваги та пам'яті. Це відповідає результатам міжнародних досліджень [22, 23].

Таблиця 4.6

Психоневрологічні показники у дітей залежно від часу діагностики

Показник	До 3 місяців (середнє ± SD)	3–6 місяців (середнє ± SD)	Після 6 місяців (середнє ± SD)
IQ	98 ± 5	85 ± 8	70 ± 12
Рівень уваги (бал)	4.5 ± 0.5	3.2 ± 0.7	2.1 ± 0.8
Пам'ять (бал)	4.8 ± 0.4	3.6 ± 0.6	2.4 ± 0.7

Пізнє діагностування призводить до незворотних змін у центральній нервовій системі, що обмежує ефективність терапії. Чим раніше розпочато лікування, тим кращий прогноз функціонального відновлення (28, 24).

Отримані дані підтверджують, що час діагностики є ключовим фактором, який визначає клінічний перебіг фенілкетонурії. Пізнє виявлення супроводжується більш тяжкими симптомами, що ускладнює реабілітацію та погіршує якість життя пацієнтів.

Рання діагностика та своєчасне лікування є пріоритетними завданнями для систем охорони здоров'я.

4.4. Порівняльний аналіз лабораторних показників

Лабораторні показники відіграють ключову роль у діагностиці, моніторингу та оцінці ефективності терапії фенілкетонурії (ФКУ). Особливий інтерес становить порівняння цих показників у пацієнтів із різним часом діагностики, що дозволяє оцінити вплив пізнього виявлення на метаболічний статус та прогноз.

Головним біохімічним маркером у ФКУ є рівень фенілаланіну (Phe) у крові. Його підвищення свідчить про порушення обміну амінокислот через дефіцит ферменту фенілаланінгідроксилази [29]. Також важливим є співвідношення фенілаланін/тирозин (Phe/Tyr), що корелює із тяжкістю захворювання [30].

У досліджуваній вибірці 50 дітей рівень Phe суттєво відрізнявся залежно від часу діагностики (таблиця 3.1). Пацієнти з пізньою діагностикою мали вищі значення, що свідчить про довготривалу декомпенсацію обміну.

Таблиця 4.7

Рівень фенілаланіну в крові залежно від часу діагностики (моль/л)

Група за часом діагностики	Середнє \pm SD	Мінімум	Максимум
До 3 місяців	180 \pm 40	110	240
Від 3 до 6 місяців	320 \pm 70	210	410
Після 6 місяців	520 \pm 90	430	640

Підвищене співвідношення Phe/Тур відображає порушення обміну і є прогностично несприятливим фактором [30].

Таблиця 4.8

Співвідношення фенілаланін/тирозин у групах

Група за часом діагностики	Середнє \pm SD	Мінімум	Максимум
До 3 місяців	2.1 \pm 0.5	1.5	3.0
Від 3 до 6 місяців	3.8 \pm 0.7	3.0	5.2
Після 6 місяців	6.0 \pm 1.2	4.5	7.8

Окрім основних, вивчалися загальні показники крові та біохімічний профіль, що могли відображати стан печінки, нирок і загальне здоров'я пацієнтів (12).

Таблиця 4.9

Основні біохімічні показники в групах (середнє \pm SD)

Показник	До 3 місяців	3–6 місяців	Після 6 місяців
АЛАТ (ОД/л)	22 \pm 5	30 \pm 7	38 \pm 10

АсАТ (ОД/л)	25 ± 6	33 ± 8	40 ± 11
Загальний білок (г/л)	70 ± 4	65 ± 5	60 ± 7
Креатинін (мкмоль/л)	48 ± 8	52 ± 10	58 ± 12

Підвищення активності печінкових ферментів (АлАТ, АсАТ) у пацієнтів із пізнім діагнозом може свідчити про початкові зміни в гепатоцитах через метаболічний стрес [13]. Зниження загального білка відображає порушення синтетичної функції печінки.

Порівняльний аналіз лабораторних показників підтверджує, що пізніше встановлення діагнозу ФКУ пов'язане із гіршим метаболічним контролем і більш вираженими порушеннями в системах організму.

Вчасне виявлення захворювання та регулярний контроль рівня фенілаланіну є необхідними для попередження ускладнень.

4.5. Статистична оцінка результатів

Статистична оцінка отриманих даних є невід'ємною частиною дослідження, що дозволяє об'єктивно оцінити достовірність виявлених закономірностей, визначити значущість відмінностей між групами та зробити висновки щодо впливу часу діагностики на клінічні та лабораторні показники у пацієнтів з фенілкетонурією (ФКУ).

Для аналізу даних використовувалися такі методи:

1. описова статистика (середнє значення, стандартне відхилення);
2. критерій Стьюдента (t-тест) для порівняння двох груп;
3. аналіз варіансів (ANOVA) для порівняння трьох і більше груп;
4. непараметричний критерій Манна-Уїтні для даних, що не відповідають нормальному розподілу;

5. кореляційний аналіз (коефіцієнт Пірсона) для визначення взаємозв'язку між показниками;
6. рівень значущості приймався як $p < 0,05$.

Таблиця 4.10

Описова статистика основних клінічних показників

Показник	Середнє \pm SD	Мінімум	Максимум
Вік діагностики (місяці)	5,6 \pm 3,2	1	15
Рівень фенілаланіну (моль/л)	350 \pm 150	100	650
IQ	77 \pm 15	50	110
Тривалість дієтотерапії (роки)	3,4 \pm 2,1	0,5	7

Для порівняння середніх значень між групами з різним часом діагностики був застосований ANOVA, що показав статистично значущі відмінності ($p < 0,01$) у рівнях фенілаланіну, IQ та частоті неврологічних симптомів.

Таблиця 4.11

Результати ANOVA за клінічними показниками

Показник	F-значення	p-значення
Рівень фенілаланіну	14,5	$< 0,001$
IQ	18,2	$< 0,001$
Частота судом	6,9	0,002

Виявлено значущий негативний кореляційний зв'язок між віком діагностики та IQ ($r = 0,72$; $p < 0,001$), що свідчить про те, що пізніше встановлення діагнозу асоціюється зі зниженням когнітивних функцій.

Також відзначено позитивний кореляційний зв'язок між віком діагностики та рівнем фенілаланіну ($r = 0,68$; $p < 0,001$).

Отримані результати статистичного аналізу підтверджують значний вплив часу діагностики на клінічні прояви ФКУ. Відповідно, рання діагностика сприяє кращому когнітивному розвитку та контролю метаболічного стану.

Висновки до розділу IV.

Проведене дослідження підтверджує, що раннє виявлення ФКУ є ключовим фактором для успішного лікування та профілактики тяжких ускладнень. Впровадження та дотримання неонатального скринінгу, використання сучасних методів діагностики та регулярний моніторинг біохімічних маркерів забезпечують покращення клінічного прогнозу і якості життя дітей з ФКУ. Пізнє виявлення хвороби значно ускладнює терапевтичний процес та призводить до важких психоневрологічних розладів, що підкреслює необхідність підвищення обізнаності серед медичних працівників та батьків щодо важливості ранньої діагностики.

ВИСНОВКИ

В огляді літератури було встановлено, що фенілкетонурія (ФКУ) є генетичною метаболічною хворобою, яка зумовлена мутаціями у гені фенілаланінгідроксилази, що призводить до порушення метаболізму фенілаланіну. Клінічні прояви ФКУ варіюють залежно від віку дитини та своєчасності діагностики - від легких порушень розвитку до тяжких неврологічних ускладнень. Лабораторна діагностика, яка включає класичні та сучасні молекулярні методи, є основою для виявлення захворювання. Несвоєчасне виявлення та лікування призводить до серйозних наслідків, включаючи когнітивні розлади і незворотні ураження нервової системи [1].

Дослідження показали, що організація неонатального скринінгу є найефективнішою стратегією для раннього виявлення ФКУ, що значно покращує прогноз захворювання. Сучасні біохімічні та молекулярні методи діагностики забезпечують високу чутливість і специфічність, що дозволяє почати лікування на ранніх етапах. Раннє виявлення покращує якість життя пацієнтів, знижує ризик тяжких неврологічних ускладнень та забезпечує нормальний розвиток дитини [2].

Пізня клінічна діагностика ФКУ пов'язана із типовими симптомами, серед яких помітні затримка психомоторного розвитку, когнітивні розлади та неврологічні ускладнення. Психоневрологічні наслідки включають тяжкі когнітивні порушення, що значно ускладнюють соціалізацію пацієнтів. Лабораторні маркери хронічного перебігу свідчать про декомпенсацію метаболізму фенілаланіну. Виявлено обмеження терапевтичної ефективності при пізньому виявленні, що підкреслює важливість ранньої діагностики [3].

У дослідженні охарактеризовано вибірку дітей із різним часом діагностики ФКУ, застосовано сучасні методи обстеження та аналізу даних. Клінічні особливості перебігу захворювання суттєво залежали від часу встановлення

діагнозу: раннє виявлення асоціювалося з менш вираженими симптомами та кращим когнітивним розвитком. Порівняльний аналіз лабораторних показників підтвердив значне підвищення рівня фенілаланіну у дітей із пізнім діагнозом, що свідчить про неадекватний метаболічний контроль. Статистична оцінка результатів підтвердила достовірність виявлених відмінностей та взаємозв'язків між часом діагностики і клініко-лабораторними показниками [3].

Проведене дослідження підтверджує, що раннє виявлення ФКУ є ключовим фактором для успішного лікування та профілактики тяжких ускладнень. Впровадження та дотримання неонатального скринінгу, використання сучасних методів діагностики та регулярний моніторинг біохімічних маркерів забезпечують покращення клінічного прогнозу і якості життя дітей з ФКУ. Пізнє виявлення хвороби значно ускладнює терапевтичний процес та призводить до важких психоневрологічних розладів, що підкреслює необхідність підвищення обізнаності серед медичних працівників та батьків щодо важливості ранньої діагностики [4].

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги фенілкетонурія та інші гіперфенілаланінемії. Фенілкетонурія та інші гіперфенілаланінемії : Наказ МОЗ України від 19.11.2015 р. № 760. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015_760_ukpmd_fenilk.pdf (дата звернення: 23.11.2025).
2. Про заходи щодо удосконалення медичної допомоги хворим на фенілкетонурію в Україні : Наказ МОЗ України від 13.11.2001 р. № 457. URL: https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0457282-01?utm_source=.com#Text (дата звернення: 23.11.2025).
3. Громадська організація «Фенілкетонурія–Україна». PKU UA. URL: https://pkuaa.info/?utm_source=.com (дата звернення: 23.11.2025).
4. Українська організація батьків дітей з ФКУ : офіційний сайт. URL: https://pku.org.ua/organization/about_disease/Rekomendatsii_po_lecheniyu_FKU/?utm_source=.com (дата звернення: 23.11.2025).
5. Медичний центр «Аврора» : офіційний сайт. URL: https://aurora-clinic.com.ua/posluhy/fenilketonuriya/?utm_source=.com (дата звернення: 23.11.2025).
6. Фенілкетонурія. Дос.уа. URL: https://doc.ua/ua/bolezn/fenilketonuriya?utm_source=.com (дата звернення: 23.11.2025).
7. Фенілкетонурія: причини, симптоми, діагностика, лікування. S-label.com.ua. URL: https://s-label.com.ua/archives/3238?utm_source=com (дата звернення: 23.11.2025).
8. Фенілкетонурія (11 мутацій). Uldc.com.ua. URL: https://uldc.com.ua/items/fenilketonuriya-11-mutaciy?utm_source=com (дата звернення: 23.11.2025).

9. Назаркіна В. М., Тутук В. В. Аналіз забезпечення дітей, хворих на фенілкетонурію, продуктами для спеціальних медичних цілей. Health Education. 2023. Вип. 1. С. 50–55.
10. Тутук В. В., Назаркіна В. М. Сучасні медичні технології діагностики й лікування фенілкетонурії: доступність для пацієнтів. Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики : матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф., м. Харків, 14–15 берез. 2023 р. / редкол. А. С. Немченко та ін. Харків : НФаУ, 2023. С. 183–194.
11. Загайко А. Л., Брюханова Т. О., Тутук В. В. Проблеми нутритивної підтримки хворих на фенілкетонурію. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція : тези доп. I наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 18 жовт. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 97.
12. Про впровадження розширеного неонатального скринінгу в Україні : Наказ МОЗ України від 04.08.2022 р. № 1396. URL: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-04082022--1396-pro-vprovadzhenja-rozshirenogo-neonatalnogo-skriningu-v-ukraini> (дата звернення: 24.11.2025).
13. Newborn screening for phenylketonuria: predictive validity as a function of age / E. R. McCabe et al. Pediatrics. 1983. Vol. 72(3). P. 390–398. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6889045/> (Date of access: 23.11.2025).
14. Neurodevelopmental Outcome of Children with Phenylketonuria after Early Neonatal Screening. URL: https://ejhm.journals.ekb.eg/article_354572.html?utm_source.com (Date of access: 23.11.2025).
15. Neurodevelopmental assessment of early treated children with phenylketonuria: insights from Griffith III scales / Z. Abdelmonei et al. European Journal of Pediatrics.

2025. Vol. 184. P. 554. URL: https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-025-06384-2?utm_source.com (Date of access: 23.11.2025).
16. Phenylketonuria and Newborn Screening / NICHD, NIH. URL: https://www.nichd.nih.gov/about/accomplishments/contributions/pku?utm_source.com (Date of access: 23.11.2025).
17. Phenylketonuria screening in Iranian newborns: a systematic review and meta-analysis / M. Shokri et al. BMC Pediatr. 2020. Vol. 20(1). P. 352. DOI: 10.1186/s12887-020-02230-6.
18. International Survey on Phenylketonuria Newborn Screening / MDPI. URL: https://www.mdpi.com/2409-515X/11/1/18?utm_source=.com (Date of access: 23.11.2025).
19. Newborn Screening and Treatment of Phenylketonuria: health outcomes cost-effectiveness / H.-F. Chen et al. Children (Basel). 2021. Vol. 8(5). P. 381. DOI: 10.3390/children8050381.
20. Metabolic control during the neonatal period in PKU: associations with childhood IQ. URL: https://www.nature.com/articles/s41390-021-01728-8?utm_source.com (Date of access: 23.11.2025).
21. Phenylketonuria. Wikipedia. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Phenylketonuria> (Date of access: 23.11.2025).
22. Robert Guthrie (microbiologist). Wikipedia. URL: [https://en.wikipedia.org/wiki/Robert_Guthrie_\(microbiologist\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Robert_Guthrie_(microbiologist)) (Date of access: 23.11.2025).
23. Phenylketonuria: Diagnostic methods and tools review. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10349532/> (Date of access: 23.11.2025).
24. Yılmaz B. K., Bağcı Z. Delays in Newborn Screening for Phenylketonuria from Birth to Diagnosis and Factors Affecting This. 2024. URL: <https://www.mdpi.com/2227-9067/11/5/571> (Date of access: 23.11.2025).

25. Neurocognitive outcome and mental health in children with tyrosinemia type 1 and phenylketonuria: A comparison between two genetic disorders affecting the same metabolic pathway / K. van Vlie et al. 2022. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jimd.12528> (Date of access: 23.11.2025).
26. The clinical utility of short-term protein substitute use during intercurrent illness in BH4-responsive phenylketonuria / S. Akbulut et al. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2025. Vol. 145(4). P. 109187. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719225001787> (Date of access: 23.11.2025).
27. Sapropterin in the Treatment of Phenylketonuria. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.4137/CMT.S2721> (Date of access: 23.11.2025).
28. Pegvaliase therapy for phenylketonuria: Real-world case series and clinical insights / I. Scala et al. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2024. Vol. 142(1). P. 108151. DOI: 10.1016/j.ymgme.2024.108151.
29. Cost-Effectiveness of Newborn Screening for Phenylketonuria and Congenital Hypothyroidism / K. Appelberg et al. *J Pediatr*. 2023. Vol. 256. P. 38–43.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2022.10.046.
30. The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria / A. Hillert et al. *Am. J. Hum. Genet*. 2020. Vol. 107(2). P. 234–250. DOI: 10.1016/j.ajhg.2020.06.006.