

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ В НЕОНАТОЛОГІЇ ТА ПЕДІАТРІЇ / CURRENT ISSUES OF MEDICAL CARE IN NEONATOLOGY AND PEDIATRICS

УДК 616-056.3 – 053.1 – 053.36
DOI: 10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021.1

Т. К. Знаменська¹, О. В. Воробйова¹,
І. Е. Кузнєцов², І. В. Ластівка³,
Т. В. Голота¹, А. В. Крємезна²,
В. В. Кривошеєва⁴, М. В. Обод²,
І. Г. Самойленко⁴

ОСОБЛИВОСТІ РОЗШИРЕНОГО
СКРИНІНГУ НА СПАДКОВІ ХВОРОБИ
ОБМІНУ РЕЧОВИН У ПЕРЕДЧАСНО
НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України»¹
(м. Київ, Україна)
Клініко-діагностичний центр «Фармбіотест»²
(м. Рубіжне, Україна)
Буковинський державний медичний університет³
(м. Чернівці, Україна)
Донецький національний медичний університет⁴
(м. Лиман, Україна)

Резюме

Відносна доля передчасних пологів в Україні складає біля 6%. Передчасно народжені діти знаходяться в групі найбільшого перинатального ризику формування важкої хронічної патології нервової системи та внутрішніх органів. Рівень інвалідизації недоношених дітей у 22 рази перевищує цей показник у дітей, народжених в термін. Біля третини випадків ранньої неонатальної смертності пов'язано із спадковими хворобами обміну речовин (СХОР), які значною мірою порушують адаптацію та виходжування немовлят з ознаками морфо-функціональної незрілості. Ефективність виходжування передчасно народжених дітей залежить від своєчасної діагностики як загальносоматичних, так і рідкісних метаболічних порушень. З огляду на відсутність специфічних симптомів, встановлення діагнозу СХОР при клінічному огляді дитини зазвичай неможливо. Дієвим інструментом виявлення генетично обумовленого дефіциту певних ферментів, що спричиняє СХОР, є розширений скринінг новонароджених (РСН). Практичний досвід виконання РСН свідчить про те, що найбільш складною є інтерпретація його результатів для передчасно народжених дітей з огляду на численні відмінності біохімічних показників їх крові від таких у доношених малюків, які використовуються в якості референтних значень.

У даній статті наведені основні чинники, що впливають на прогностичну значущість результатів РСН у передчасно народжених, зокрема, терміни відбору крові з урахуванням особливостей окремих нозологій, кратність проведення обстежень, вплив гестаційного віку, стан здоров'я матері, супутню патологію, склад сумішей для парентерального харчування тощо. У статті проаналізовано та систематизовано дані та інформацію з другого видання Міжнародної Настанови «Newborn Screening for Preterm, Low Birth Weight and Sick Newborns», 2-nd Ed. CLSI Guideline NBS03, 2019 р., яка презентує консенсусні рішення глобальної команди неонатологів, лікарів-метаболістів та медичних генетиків щодо точності, надійності та термінів лабораторних визначень маркерів СХОР, а також комплексу факторів, які обов'язково слід враховувати при інтерпретації результатів РСН для передчасно народжених, маловагових та новонароджених з перинатальною патологією.

Діюча в Україні процедура неонатального скринінгу для передчасно народжених має бути адаптована до сучасних вимог, які викладені у відповідних настановах всесвітньо відомих медичних інституцій, включаючи CLSI. Ключовим питанням покращення якості та підвищення надійності неонатального скринінгу є багаторазовий (повторний) відбір зразків крові для лабораторних вимірювань вмісту маркерних речовин. Належним чином організована і чітко працююча система розширеного неонатального скринінгу є одним з ключових інструментів зниження ранньої дитячої смертності та інвалідності, що пов'язана із спадковими хворобами обміну речовин.

Ключові слова: розширений неонатальний скринінг; спадкові хвороби обміну речовин; передчасно народжені діти.

За даними ВООЗ частота передчасних пологів у світі складає від 10 до 15%, що становить близько 15 мільйонів новонароджених, і цей показник постійно зростає. Згідно експертної оцінки, частота передчасних пологів в Україні коливається в межах 6% [1, 2]. Передчасні пологи – це не лише серйозне акушерське ускладнення з боку матері, а й, зазвичай вкрай важкий стан передчасно народженої дитини. Найбільш вразливими

є діти, які народилися із надзвичайно малою масою тіла (НММТ, <1000 г) або дуже малою масою тіла (ДММТ, 1000-1499 г) при народженні. Вони мають менші шанси на виживання у зв'язку з високим ризиком розвитку патологій, порівнюючи з дітьми інших вагових категорій [2].

На відміну від доношених новонароджених, передчасно народжені діти повністю залежать від забезпечення основними поживними речовинами,

депо яких формується у третьому триместрі вагітності. У таких немовлят потреби в енергії забезпечуються запасами глікогену лише протягом перших 2-3 днів життя. Незрілість травної системи та обмежене засвоєння нутрієнтів може призвести до ранньої затримки постнатального фізичного розвитку (ПФР) та віддалених неврологічних порушень [3].

Ранніми наслідками морфо-функціональної незрілості шлунково-кишкового тракту та недостатнього засвоєння ентерального харчування (ЕХ) передчасно народженою дитиною в неонатальному періоді є значна постнатальна втрата маси тіла, підвищена інфекційна захворюваність та формування хронічної патології, насамперед бронхо-легеневої дисплазії. Довгостроковими наслідками недостатнього забезпечення поживними речовинами можуть бути стійкий неврологічний дефіцит і затримка психомоторного розвитку, метаболічний імпринтинг (порушений ріст клітин, формування серцево-судинної патології, цукрового діабету, патології нирок тощо), а також прискорений відновний ріст, який може призвести до артеріальної гіпертензії або метаболічного синдрому Х в дорослому віці [4]. Саме немовлята з НММТ знаходяться у групі найбільшого ризику щодо розвитку хронічної патології нервової системи, органів зору та слуху, системи дихання [5].

Крім загальновідомих та прогнозованих станів, передчасно народжені діти також можуть маскувати рідкісні, у тому числі, генетично детерміновані, порушення обміну речовин. Величезну проблему становлять діагностика та визначення тактики ведення таких хворих, що вимагає залучення до діагностичного процесу значної кількості спеціалістів мультидисциплінарної команди. Необхідним також є урахування особливостей функціонування незрілого організму передчасно народженої дитини та фонових загальносоматичних патологій. Ці діти потребують високоякісної медичної допомоги та специфічного катамнестичного спостереження, що спрямовано на ранню діагностику, профілактику віддалених наслідків, мінімальну агресивність медичних втручань та введення індивідуальних програм реабілітації передчасно народжених дітей з ДММТ та НММТ [6].

Незрілість органів і фізіологічних систем, гіпоксія, передчасне припинення транс плацентарного гемотрофного забезпечення нутрієнтами, парентеральне харчування (ПХ), апаратна респіраторна підтримка, інфузійна терапія, антибіотикотерапія та інші фактори суттєво змінюють біохімічні показники крові передчасно народженої дитини. Успішне лікування та виходжування цієї найбільш вразливої категорії пацієнтів вимагає адекватного визначення фізіологічних показників і відповідних лабораторних досліджень. Клінічна біохімія передчасно народжених та маловагових дітей стикається з комплексом специфічних питань, які стосуються можливості відбору лише мінімальної кількості біоматеріалу з огляду на дуже малий обсяг циркулюючої крові і, відповідно, необхідності використання високочутливого вартісного аналітичного обладнання. Швидка зміна стану передчасно народженої дитини (ПНД) потребує оперативної доставки зразків до лабораторії та швидкого виконання тестів, але найбільш

складною частиною діагностичного процесу є інтерпретація результатів з урахуванням комплексу означених вище факторів [7].

Додаткові труднощі у інтерпретації результатів біохімічних досліджень і визначенні стратегії лікування та виходжування ПНД та немовлят з НММТ пов'язані зі спадковими хворобами обміну речовин (СХОР). Цим терміном позначають групу генетичних хвороб, що виникають внаслідок продукування дефектних (нефункціональних) ферментів, транспортних та регуляторних протеїнів, і пов'язаного з цим пригнічення або блокування певних метаболічних шляхів. Метаболічний блок, який створює дефектний фермент, спричиняє накопичення вихідної речовини (субстрату ферментативної реакції) та дефіцит продукту цієї реакції, який в свою чергу виступає субстратом наступної біохімічної реакції у метаболічному ланцюгу перетворення амінокислот, вуглеводів, жирних кислот та інших сполук. В результаті генетично обумовленого зниження активності лише одного ферменту пригнічується функціонування всього метаболічного ланцюга. Накопичення субстрату не лише спричиняє пряму токсичну дію на внутрішні органи та більшою мірою на ЦНС і головний мозок малюка, але й призводить до активації альтернативних метаболічних шляхів і утворення небезпечних речовин, які відсутні у організмі здорової дитини [8].

На теперішній час відомо біля 1000 СХОР; до Міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10) внесено біля 250 таких захворювань; надійні методи діагностики, лікування та супроводу розроблені для понад 50 СХОР. Частота народження дітей із окремими генетичними відхиленнями обміну речовин в популяції є незначною і складає один випадок на декілька тисяч новонароджених, але кумулятивна частота виникнення цих орфанних захворювань є достатньо високою і становить 1:500 новонароджених.

Близько 25% СХОР маніфестують у неонатальному періоді. Вони можуть перебігати під «маскою» інших, більш поширених, соматичних хвороб, що утруднює своєчасну діагностику рідкісних захворювань. Близько 70% СХОР характеризуються гострою маніфестацією у вигляді метаболічних кризових станів. Оскільки до відділень інтенсивної терапії новонароджених направляються діти з порушенням ранньої постнатальної адаптації, які потребують відновлення, корекції та підтримання функцій життєво важливих органів і систем, вірогідність виявлення СХОР у таких малюків є більш високою [9].

Важкість токсичної дії метаболітів та інтермедіатів, що накопичуються у організмі новонародженої дитини зі СХОР, безпосередньо корелює із тривалістю експозиції та інтенсивністю токсичного впливу (концентрацією токсичних агентів), тобто є тим більшою чим довший проміжок часу минає від народження до встановлення діагнозу і початку корегуючих дій. У тяжких випадках при дуже низькій або нульовій залишковій активності ушкодженого ферменту типовим результатом запізної діагностики СХОР є незворотні ушкодження ЦНС та метаболічні кризові стани із фатальними наслідками.

З метою якомога раннього виявлення СХОР на початку 70-х років минулого сторіччя у нео-

натологічну практику було впроваджено процедуру скринінгу новонароджених на вроджені вади метаболізму. У той час діагностували лише одне захворювання – фенілкетонурію. За більш ніж півстолітню історію неонатального скринінгу ця процедура кардинально змінилася, а перелік СХОР, які надійно діагностуються та для яких розроблені ефективні методи лікування та супроводу пацієнтів сягає 50 і постійно розширюється. Досвід передових країн світу, в яких розширений неонатальний скринінг було впроваджено понад 20 років тому, свідчить про те, що ця процедура є найбільш дієвим інструментом зниження дитячої смертності та інвалідності. За оцінкою ВООЗ впровадження розширеного скринінгу новонароджених стало найбільш вагомим досягненням глобальної системи охорони здоров'я у першій декаді ХХІ сторіччя [9].

В Україні впровадження РНС було розпочато у грудні 2019 в рамках сумісної Програми «Baby Screen» (<https://baby-screen.com.ua>), виконавцями якої є ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», ВГО «Асоціація неонатологів України» та ТОВ «КДЦ «Фармбіотест». Мета Програми – виконання розширеного неонатального скринінгу на 31 СХОР, забезпечення своєчасного медичного супроводу та лікування виявлених хворих, накопичення первинних даних та розрахунок референтних значень вмісту маркерних речовин у сухих плямах крові для української популяції.

На сторінках журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина» протягом останніх років була опублікована низка статей, присвячених різним аспектам реалізації цієї Програми та популяризації світового досвіду і досягнень у діагностиці та лікуванні СХОР [10-13]. Продовжуючи цю роботу, у даній статті ми звертаємося до одного з найбільш складних та контраверсійних питань – особливостей виконання розширеного неонатального скринінгу на вроджені вади метаболізму у передчасно народжених дітей та немовлят з низькою масою тіла при народженні.

У загальному вигляді розширений неонатальний скринінг (РНС) – це біохімічний аналіз крові, який полягає у селективному вимірюванні вмісту декількох десятків маркерних речовин. Надійність результатів лабораторних визначень залежить не тільки від характеристик аналітичного методу та обладнання, але у значній мірі – від належного виконання відбору крові, умов і термінів транспортування зразків до лабораторії, а також від повноти інформації стосовно перебігу вагітності та пологів, супутніх захворювань матері, фармакотерапії, яку отримує дитина – тобто комплексу факторів, що впливають на біохімічний склад крові. Для передчасно народжених та маловагових малюків, а також для дітей з перинатальною патологією існує підвищений ризик отримання хибнонегативних та хибнопозитивних результатів РНС, що пов'язано із одночасним впливом багатьох факторів, таких як ПХ, інфузійна терапія, медикаменти (антибактеріальна, протисудомна, гормональна терапія), склад харчових сумішей тощо [14].

Важкохворим та передчасно народженим дітям з метою зменшення дефіциту нутрієнтів та прискорення росту відразу після народження призна-

чають альтернативні джерела поживних речовин у вигляді розчинів вуглеводів, амінокислот та ліпідів для ПХ. Відмінності у складі сумішей можуть впливати на обмін речовин у дитини, що ускладнює діагностику метаболічних порушень. При приготуванні розчинів для ПХ використовуються різні хімічні форми харчових речовин. Наприклад, амінокислота тирозин може входити до складу харчових сумішей у формі вільного тирозину, або як N-ацетилтирозин. Очікувано, що харчування сумішшю, яка містить N-ацетилтирозин, може призвести до підвищення рівня ацетилкарнітину в крові малюка, що може замаскувати спадкове порушення обміну карнітину - первинний системний дефіцит карнітину (аутосомно-рецесивне порушення транспортеру карнітину). Зазвичай, у зразках крові немовлят, які отримують ПХ, відмічається підвищення вмісту амінокислот, але це спостереження не є загальним правилом [15].

Розчини глюкози є обов'язковим компонентом ПХ, оскільки глюкоза є одним з основних джерел енергії для клітин організму. Адекватне забезпечення вуглеводами підвищує синтез глікогенних замісних амінокислот (АК) (пролін, аспартат, серин, глутамат, аланін і гліцин) та всмоктування вільних АК в кишечнику. Слід зазначити, що у передчасно народжених дітей внаслідок функціональної та морфологічної незрілості навіть за умов адекватного надходження вуглеводів нерідко відмічається зниження рівня саме глікогенних АК. Обмежене перетворення глюкози в ці АК, в першу чергу є результатом незрілості відповідних внутрішньоклітинних ферментних систем. Крім того, перетворення глюкози в пролін, аспартат і цистеїн у недоношених новонароджених зазвичай не забезпечує повної потреби організму в цих АК, що робить їх відносно незамінними [16].

У передчасно народжених вміст вільних АК в плазмі крові залежить не тільки від рівня споживання білку, а також від ступеня зрілості ферментних систем, що забезпечують метаболізм окремих АК. Функціональна та морфологічна незрілість печінки розглядається як одна з можливих причин підвищення рівня фенілаланіну, тирозину, метіоніну та треоніну в плазмі крові. У процесі діагностичного пошуку співвідношення визначених рівнів АК крові використовуються в якості інструменту розпізнавання окремих СХОР (наприклад, підвищення співвідношення фенілаланіну до тирозину, як маркер фенілкетонурії). В цілому, суттєві порушення фізіологічно обґрунтованих співвідношень АК відмічаються у ситуаціях, коли дитина отримує харчування з неадаптованим білковим складом. У недоношених дітей, які отримують звичайні (неадаптовані) харчові суміші, існує небезпека виникнення метаболічних порушень, поява відхилень від належного концентраційного профілю і навіть дефіциту окремих АК, що значною мірою впливає на інтерпретацію результатів РНС [17].

Належне ПХ (повне або часткове) забезпечує достатнє загальне енергозабезпечення ПНД, що знижує ризик формування катаболічного стану у малюка зі СХОР. При цьому, повноцінне енергозабезпечення за рахунок вуглеводів маскує наявність у малюка спадкових порушень бета-окислення

жирних кислот, оскільки цей процес відбувається на низькому рівні і не призводить до накопичення маркерних речовин у крові до діагностично значущих рівнів. У такому випадку існує високий ризик отримання хибнонегативних результатів РНС, що є найбільш небажаним результатом цієї медичної процедури, оскільки діагностичний пошук фокусується на інших можливих причинах недуги, втрачається дорогий час, звужується вікно можливостей компенсувати генетичний дефект [18].

Ліпіди, що входять до складу розчинів ПХ, можуть не лише впливати на результати біохімічних вимірювань при виконанні РНС, але й провокувати епізоди метаболічної декомпенсації у немовлят із СХОР. Внутрішньовенне введення емульсії ліпідів новонародженим зі спадковим дефектом окислення жирних кислот з довгим ланцюгом може спричинити метаболічну декомпенсацію внаслідок виникнення метаболічного блоку, коли потік довголанцюгових жирних кислот (ДЛЖК), що надходять із ПХ, суттєво перевищує залишкову каталітичну активність ушкодженого ферменту у ланцюгу мітохондріального β-окислення ДЛЖК [19]. Відомо, що масла середньоланцюгових тригліцеридів (МСТ), які додаються в розчини при ПХ, можуть призводити до підвищення рівня жирних кислот із середньою довжиною вуглецевого ланцюга у крові, що може бути помилково розцінено як маркер СХОР [19].

Немовлята, які отримують виключно ПХ або ЕХ безлактозними сумішами на основі рослинних білків (сої), не отримують галактози, підвищення якої є ключовим маркером галактоземії – важкої і відносно частішої спадкової хвороби, обумовленої генетичним дефектом одного з трьох ключових ферментів перетворення галактози у глюкозу. З урахуванням цього, біохімічну діагностику даного захворювання слід проводити після початку ЕХ грудним молоком або молочними сумішами [20].

Новонароджені з малою масою тіла та малим гестаційним віком потребують переливання компонентів крові значно частіше порівняно із доношеними дітьми. Суттєвих змін набувають результати РНС при аналізі зразків крові, відібраних після застосування гемотранфузійних методів лікування. Інформація про трансфузійну терапію та терміни відбору зразків крові для РНС відносно її проведення має бути обов'язково внесена до скринінгової картки. Відсутність такої інформації призводить до втрати інформативності тесту як такого, та потенційно загрожує отриманню хибнонегативних результатів і пов'язаних з цим тяжких наслідків, що були позначені раніше [21].

Перинатальне ураження ЦНС посідає провідне місце в структурі захворювань у новонароджених, особливо у дітей які народились передчасно. За літературними даними гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) має суттєвий вплив на показники метаболічного статусу дитини, що пов'язано із особливим значенням обміну АК в патогенезі захворювання. Найсуттєвіші зміни реєструються в рівнях АК, які беруть участь в нейротрансмітерному, енергетичному обміні та детоксикації аміаку, при цьому зміни профілю АК залежать від стадії та перебігу хвороби. У гострому періоді ГІЕ характерний дисбаланс АК у бік збільшення збу-

джуючих (аспарагінова, глутамінова) АК, котрі приймають участь в енергетичному метаболізмі та підтримці постійного рівня глюкози крові (аланін, треонін, валін, лейцин) та зменшенні гальмівних (гліцин, пролін, таурин). У ранньому відновному періоді ГІЕ більш характерні зміни АК циклу сечовини, аспартату та зниження рівню валіну та тирозину. При судомному синдромі частіше знижується триптофан і підвищується аспартат. У дітей, які перенесли набряк мозку, реєструється зниження вмісту аспартату та триптофану. При синдромі пригнічення ЦНС у гострому періоді частіше знижується цитрулін (рідше метіонін та аргінін). Синдром збудження супроводжується більш часто підвищенням цистину і таурину.

Використання препаратів вальпроєвої кислоти у новонароджених з судомним синдромом спричиняє зниження концентрації карнітину, що може помилково реєструватися як потенційна патологія порушення обміну жирних кислот. Достовірно тривалість ефекту зниження карнітину після припинення прийому протисудомної терапії не встановлена [21].

Діти, народжені від матерів із спадковим захворюванням, трансплацентарно можуть отримувати діагностичні субстрати, що спричиняють появу хибнопозитивних результатів скринінгу. Наприклад, якщо у матері є дефіцит 3-метилкротоніл-КоА карбоксилази, глутароваацидурия 1 типу або дефіцит середньо ланцюгової ацил-КоАдегідрогенази і хвороба може перебогати безсимптомно у дитини можуть визначатись підвищення діагностичних маркерів СХОР [22].

Для загального стану плоду вирішальне значення має харчування матері. Білково-енергетична недостатність у матері та плацентарна недостатність призводять до підвищеного ризику ускладнень, включаючи затримку внутрішньоутробного розвитку, передчасні пологи або навіть загибель плоду. Новонароджені від матерів, що дотримуються веганських дієт або мають дефіцит вітаміну В12, можуть мати підвищений рівень пропіонілкарнітину (маркер метилмалонної та пропіонової ацидурії). При супутніх захворюваннях печінки у матері результат РНС може показувати підвищений рівень ацилкарнітинів (як хибнопозитивний результат вроджених порушень обміну жирних кислот) [23].

Функціонування ендокринної системи може змінюватись у зв'язку з передчасним народженням та важкими фоновими станами. При призначенні повторних антенатальних курсів стероїдів можуть виникати хибнонегативні результати РНС на вроджений адреногенітальний синдром (АГС), вторинний щодо пригнічення діяльності надниркових залоз плоду. Якщо у матері АГС з підвищеним рівнем 17-гідроксипрогестерону (17-ОНП), у дитини може бути хибнопозитивний РНС на вроджену гіперплазію надниркових залоз [24].

У більшості жінок із гіпотиреозом на контрольованій замісній терапії під час вагітності народжуються діти з нормальною функцією щитоподібної залози, однак частина препаратів може проникати через трансплацентарний бар'єр. Внаслідок цього рівні ТТГ і Т4 у новонародженого при РНС спочатку можуть вказувати на перехідний гіпотиреоз, а пізніше змінюються на гіпертиреоз, так звану «бурю щитовидної залози». При відсут-

ності лікування гіпотиреозу матері РНС новонародженого може показувати підвищений рівень ТТГ і бути розцінений як вроджений гіпотиреоз (ВГ), проте гормональні зміни мають транзиторний ха-

рактир та потребують лише спостереження в динаміці. У табл.1 наведені фактори, що впливають на результати та інтерпретацію РНС у передчасно народжених дітей [25].

Таблиця 1

Чинники, що впливають на результати скринінгових тестів у передчасно народжених дітей

Чинники	Рівень діагностичних маркерів	Захворювання, що підозрюється	Тривалість впливу фактора
Важка гіпоксія	TSH (підвищений)	Вроджений гіпотиреоз	до моменту одужання
	17-ОНР (підвищений)	Адреногенітальний синдром	
	IRT (підвищений)	Муковісцидоз	
Незрілість регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи	TSH підвищений)	Вроджений гіпотиреоз	до моменту одужання
	17-ОНР підвищений)	Адреногенітальний синдром	
	IRT підвищений)	Муковісцидоз (хибнопозитивний)	
Незрілість ферментів печінки	Галактоза (підвищений)	Галактоземія (хибнопозитивний)	3-4-тижні, може продовжуватись до 12-тижневого віку
	Метіонін (підвищений)	Гомоцистеїнурія та Гіперметіоніємія (хибнопозитивні)	
	Тирозин (підвищений)	Тирозинемія (хибнопозитивний)	
Незрілість ниркової системи	17-ОНР (підвищений)	Адреногенітальний синдром (хибнопозитивний)	до моменту одужання
	Амінокислоти (підвищені)	Аміноацидопатії (хибнопозитивні)	
Йододефіцит	TSH (підвищений)	Вроджений гіпотиреоз (хибнопозитивний, або транзиторний)	до моменту одужання
Захворювання печінки	Біотинідаза (знижений)	Дефіцит і отинідази (хибнопозитивний)	до моменту одужання
	Галактоза (підвищений)	Галактоземія (хибнопозитивний)	
	Метіонін (підвищений)	Гомоцистеїнурія та Гіперметіоніємія (хибнопозитивні)	
	Фенілаланін (підвищений)	Фенілкетонурія (хибнопозитивна)	
	Тирозин (підвищений)	Тирозинемія (хибнопозитивний)	
Меконіальний ілеус, перфорація кишечника, дефекти черевної стінки	IRT (знижений)	Муковісцидоз (хибнонегативний)	невідома
Септичні стани Гострий дистрес-синдром Гіпоглікемія Біліарнаатерезія Трисомії 13,18 та 21 хромосом	IRT (підвищений)	Муковісцидоз (хибнопозитивний)	до моменту одужання
	TREC (знижений)	SCID (важкий комбінований імунodefіцит); або Т-клітинна лімфопенія (хибнопозитивні)	
Препарати карнітину	Ацилкарнітини (підвищений)	FAOD (хибнопозитивні), Порушення обміну карнітину (хибнонегативний)	2-3 тижні після припинення лікування

Введення дофаміну	ТТГ (знижений)	Вроджений гіпотиреоз (хибнонегативний)	Поки медикаментозна терапія не припиняється
Вплив йоду з препарату повідон-йод при підготовці до народження, або після пологів	T4 (знижений) ТТГ (підвищений)	Вроджений гіпотиреоз (хибнопозитивний або транзиторний)	2–6 тижнів після останнього введення
Парентеральне харчування	АА, АС, жирні кислоти, ОА (в нормі)	Катаболічний стан компенсований або скорегований, що призводить до отримання хибнонегативних результатів для деяких FAOD, органічних ацидемій, аміноацидопатій.	24–72 години після введення
	АА (підвищений)	Порушення обміну АК (хибнопозитивний)	
	Жирні кислоти (підвищені)	FAOD (хибнопозитивні)	
	Карнітин (знижений)	Низький вміст вільного карнітину в повторних зразках, коли попередні результати нормальні	
Переливання препаратів крові Екстракорпоральна мембранна оксигенація Інфузійна терапія в великих обсягах	Біотинідаза (в нормі)	BIOT (хибнонегативний, або непридатний для оцінки, якщо відомо про переливання крові)	120 днів після останньої трансфузії
	GALT (в нормі)	GAL (хибнонегативний, або непридатний для інтерпретації, якщо відомо про переливання крові)	
	Гемоглобін (в нормі)	Гемоглобінопатії (хибнонегативний результат, або відстрочення виконання, якщо відомо про переливання крові)	
	TREC (знижений)	SCID і Т-клітинна лімфопенія (хибнопозитивна, або сумнівний, якщо наявні дані про переливання крові)	
	T4 (в нормі або підвищений) TSH (в нормі або знижений)	Вроджений гіпотиреоз (хибнонегативний через T4 у продуктах крові)	
Стероїди (наприклад, преднізолон, бетаметазон, дексаметазон)	T4 (знижений) ТТГ (знижений)	Вроджений гіпотиреоз (хибнонегативний)	Залежно від використаного стероїду, дозування та тривалості введення
	17-ОНР (знижений)	Адреногенітальний синдром (хибнонегативний)	
Руйнування ферментів під дією спеки, високої вологості, або затримка виконання обстеження	Біотинідаза (підвищена активність)	Дефіцит біотинідази (хибнопозитивний)	-----
	GALT (знижена активність)	Галактоземія (хибнопозитивна)	
Лікування антибактеріальними препаратами (цефотаксим)	C14, C16, C18:1 (підвищені) C14:1 (підвищений)	CACT, CPT2 (хибнопозитивний) VLCAD (хибнопозитивний)	Поки медикаментозна терапія не припиняється
Забруднення антисептиками тест-карток. Материнський AFLP, або HELLP-синдромом Добавки олії МСТ, карнітину, лікування вальпроєвою кислотою	C8, C6, C10, C6-DC (підвищені)	MCAD (хибнопозитивний)	2-3 тижні після припинення лікування 2-3 тижні після припинення лікування

Примітки: 17-ОНР - 17-гідроксипрогестерон; CH - вроджений гіпотиреоз; FAOD - розлад окислення жирних кислот; T4 - тироксин; TREC – кола висічення рецепторів Т-клітин; ТТГ - тиреотропний гормон; АК - амінокислоти; АС – ацилкарнітини; GAL - галактоземія; GALT - галактозо-1-фосфат урідилтрансфераза; VLCAD - дефіцит ацил-коензим А дегідрогеназ жирних кислот з дуже довгим вуглецевимланцюгом; CPT2 - дефіцит карнітин - пальмітоїлтрансферазиту типу 2; AFLP – антифосфоліпідний синдром; МСТ - масласередньоланцюгових тригліцеридів; MCAD – дефіцит ацил-коензим А дегідрогеназ жирних кислот з середнім вуглецевимланцюгом.

Дані у табл.1 дозволяють зробити висновок про те, що використання референтних значень вмісту маркерних речовин у сухих плямах крові (cut-offs), встановлених для доношених дітей, при аналізі результатів РСН передчасно народжених малюків призводить до значної кількості хибнопозитивних результатів. Загалом, перелічені в розділі фактори, що впливають на результати лабораторних вимірювань при виконанні РСН, можна розділити на дві категорії – загальні, тобто притаманні всім передчасно народженим, та індивідуальні.

Коротко розглянемо вплив ключових загальних факторів, до яких відносяться стрес, гестаційний вік (ГВ), маса тіла та інтервал часу між народженням дитини та проведенням відбору зразків крові для лабораторного аналізу на прикладі дуже поширеного СХОР – АГС. Розвиток АГС найчастіше пов'язаний із порушенням синтезу кортизолу у надниркових залозах, спричинений частковим або повним дефіцитом ферменту 21-гідроксилази. Захворювання має аутосомно-рецесивний тип успадкування, призводить до блокування стероїдогенезу, порушення водно-сольового гомеостазу та статевого диференціювання. У важких випадках за відсутності адекватного лікування АГС спричиняє загибель новонародженого. Спадковий дефіцит 21-гідроксилази призводить до накопичення у тканині надниркових залоз крові проміжного метаболіту – 17-гідроксипрогестерону (17-ОНР), який є біохімічним маркером цього захворювання [26].

За даними літератури, до фізіологічних причин підвищеного вмісту 17-ОНР у крові новонароджених (розглянутих як хибнопозитивні результати

скринінгу) відносять стрес, який спостерігається як у доношених, так і ПНД. Відомо, що 17-ОНР є стресовим гормоном. У своїй доповіді д-р Тоні Торресані (консультант Швейцарської лабораторії неонатального скринінгу, лауреат премії Гатрі та почесний член ISNS (<https://www.youtube.com/watch?v=YnduajxihIM>)), зазначив, що підвищений рівень 17-ОНР може бути сприйнятий як ознака АГС у 25% доношених дітей із мальформаціями, у 8% – із жовтяницею, у 55% передчасно народжених дітей із жовтяницею та у 30% - з РДС [27].

Висока концентрація 17-ОНР відмічається впродовж перших 48 годин після народження як наслідок пологового стресу. В подальшому рівень 17-ОНР достатньо швидко знижується. Така динаміка вмісту маркера АГС у крові новонароджених вимагає порівняння з відповідними референтними значеннями (так званими cut-offs), які асоційовані із певними часовими інтервалами від народження до моменту відбору зразків [28].

Існує вельми потужний кореляційний зв'язок між рівнем 17-ОНР та ГВі масою тіла [27]. Хоча ступінь зв'язку між ГВта вмістом 17-ОНР у крові новонароджених є більш високою ($R^2 = 0,708$; $95\% \text{ ДІ} = 0,553 - 0,863$) порівняно із масою тіла ($R^2 = 0,561$; $95\% \text{ ДІ} = 0,504 - 0,618$), обидва показники враховують при інтерпретації результатів РНС. Суттєві відмінності рівнів 17-ОНР у дітей з різним ГВта масою тіла, які наведені у таблиці 2, є безапелюсним аргументом щодо їх урахування при інтерпретації результатів РНС саме передчасно народжених дітей, для яких вказаний підхід є більш важливим, ніж для доношених [29].

Таблиця 2

Рівень 17-ОНР у сироватці крові новонароджених в залежності від гестаційного віку та маси тіла [Netty, 2005]

Маса тіла, г	Медіана вмісту 17-ОНР у сироватці крові, г/л (нмоль/л)	Гестаційний вік, тижні	Медіана вмісту 17-ОНР у сироватці крові, г/л (нмоль/л)
менше 1000	28,0 (86)	менше 28	33,0 (99)
1000–1499	19,0 (57)	29–30	22,0 (66)
1500–1999	12,0 (37)	31–32	16,0 (47)
2000–2499	8,6 (26)	33–34	13,0 (39)
2500–2999	6,3 (19)	35–36	9,6 (29)
3000–3499	6,0 (18)	37–38	6,9 (21)
3500–3999	5,6 (17)	39–40	6,0 (18)
більше 4000	5,6 (17)	більше 41	5,3 (16)

У цілому, позначену групу загальних факторів, що включає стрес, ГВ, масу тіла та інтервал часу між народженням дитини та проведенням відбору зразків крові для лабораторного аналізу можна віднести до передбачуваних викликів при інтерпретації результатів РНС недоношених дітей, отже запропонувати відповідні дії задля зниження їх негативного впливу на ефективність та надійність цієї важливої медичної процедури.

За даними літератури, розроблені два комплексні підходи: (i) використання різних референтних рівнів 17-ОНР для доношених і передчасно народжених дітей та (ii) багаторазове обстеження недоношених новонароджених [28, 29]. Визначення окремих cut-offs для передчасно народжених дітей є достатньо складним завдан-

ням з огляду на значний вплив індивідуальних факторів і, відповідно, дуже високу варіабельність та пов'язану з цим необхідність значної кількості обстежень для досягнення прийнятної статистичної потужності визначених cut-offs. Тим не менше, цей підхід впроваджений у ряді програм неонатального скринінгу з використанням одного чи декількох граничних рівнів для недоношених дітей [28, 29]. Практика його застосування свідчить про те, що навіть за умов використання адаптованих cut-offs, висока варіабельність вмісту 17-ОНР призводить до меншої, але все ще значної кількості хибнопозитивних результатів РНС і, відповідно, великої кількості викликів малюків для уточнюючих досліджень (Recall rate). З одного боку висока кількість Recall rate сприяє надійності відсіюван-

ня новонароджених зі СХОП, а з другого – призводить до більшого завантаження та додаткових витрат лабораторії [30].

Багаторазове обстеження передчасно народжених дітей виявилось значно ефективнішим інструментом виявлення новонароджених зі СХОП. Враховуючи довгострокове перебування передчасно народжених у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТН), відбір однієї або двох додаткових проб капілярної крові через певні проміжки часу зазвичай не є складним питанням. Саме багаторазове обстеження передчасно народжених дітей з метою виявлення СХОП є загальноприйнятною процедурою, яка внесена до другої редакції Настанови NBS03 CLSI (The Clinical and Laboratory Standards Institute) стосовно неонатального скринінгу передчасно народжених, маловагових та хворих новонароджених (Newborn Screening for Preterm, Low BirthWeight, and Sick Newborns; Approved Guideline. CLSI document NBS03, 2019). Перша редакція цієї Настанови (NBS03-A), яка презентує консенсусні рішення глобальної команди неонатологів, лікарів-метаболістів та медичних генетиків була оприлюднена у 2009 році (<https://clsi.org/about/blog/nbs03-newborn-screening-for-preterm-low-birth-weight-and-sick-newborns-2nd-edition>) [31].

У якості практичного прикладу високої ефективності повторного виконання РНС наведемо результати виявлення АГС у новонароджених у штаті Колорадо (США) протягом 10 років [27]. Згідно наведених у статті даних, з загальної кількості дітей, що народилися живими (705 444), було обстежено 693 751, з яких за результатами першого скринінгу виявлено 29 випадків АГС, 28 новонароджених мали найбільш важку класичну форму хвороби. Повторний скринінг, що був виконаний для 654 588 новонароджених, дозволив виявити ще 17 дітей, у 11 з яких також була підтверджена класична форма АГС, тобто доля хибнонегативних результатів першого скринінгу склала 28,2%. Відповідно до висновків авторів цього дослідження, при одноразовому виконанні процедури скринінгу пропускається біля 30% новонароджених із класичною формою АГС. Повторне виконання цієї процедури дозволяє суттєво покращити ефективність виявлення АГС [32].

З огляду на значне покращення однієї з ключових характеристик неонатального скринінгу – зниження кількості хибнонегативних результатів при повторному виконанні цієї процедури, в Настанові CLSI по неонатальному скринінгу передчасно народжених, маловагових та хворих новонароджених рекомендується щонайменше подвійне визначення всіх маркерних речовин у крові з метою зниження долі хибнонегативних результатів для кожного із захворювань, що включені до панелі скринінгу.

У нашій країні в рамках Державної програми неонатального скринінгу забір крові у передчасно народжених проводиться дворазово: на 7-8 добу життя та при досягненні постменструального віку 36 тиж.; а у дітей із супутньою патологією, які тривало перебувають на стаціонарному лікуванні, повторний відбір зразків крові – у віці 1-го місяця життя [33]. При проведенні скринінгу у передчасно народжених не можна очікувати, що результати одноразового обстеження, незалежно від терміну

відбору крові, достовірно відображатимуть стан обміну речовин у дитини.

Джерелом отримання хибнонегативних результатів скринінгу найчастіше виступають помилки при відборі плям крові – недостатній об'єм зразка і, відповідно, нівелювання підвищеного вмісту маркерних речовин. До інших причин відносять індивідуальну варіацію вмісту діагностично значущих (маркерних) речовин, вплив на результат лікарських засобів, трансфузійної терапії, ПХ та факторів зі сторони матері. При цьому уніфікувати кількість хибнонегативних результатів РНС дозволяє повторний відбір зразків та додаткові уточнюючі дослідження крові та сечі малюків. З метою поширення інформації стосовно належної організації та проведення неонатального скринінгу ПНД наводимо ключові положення Настанови CLSI [34].

У світовій практиці послідовний дво- або триразовий відбір зразків пропонується як найбільш доцільна і ефективна парадигма. Настанова CLSI рекомендує триразовий відбір зразків для проведення скринінгу. Перший зразок сухих плям крові відбирають при надходженні дитини до ВІТН, незалежно від віку ще до початку будь-якого лікування (окрім респіраторної підтримки). Перевагою відбору крові в 1-ий день життя є отримання зразків до початку інфузійної терапії, переливання крові або іншого лікування. Це дозволяє отримати ранні, надійні результати скринінгу на гемоглобінопатії, галактоземію та дефіцит біотинідази. Потрібно пам'ятати про обережність інтерпретації результатів активності ферментів, відсутність яких може вказувати або на захворювання, або на низький їх рівень у зв'язку з морфо-функціональною незрілістю органів та систем. Недоліки проведення скринінгу у 1-шу добу включають високу вірогідність хибнопозитивних результатів для таких захворювань, як ВГ, муковісцидоз та АГС; та хибнонегативних – для органічних ацидемій, аміноацидопатій [35].

Другий зразок сухих плям рекомендують відбирати через 48-72 години після народження незалежно від того, чи були зміни порогових значень маркерів СХОП за результатами першого тесту. Результати другого зразка можуть не корелювати з даними першого зразка, що залежить від рівня катаболізму дитини на момент взяття крові (перший зразок може вказувати на можливе порушення обміну жирних кислот, але результати для другого зразка можуть бути в межах норми, якщо новонароджений отримував повноцінне харчування). У разі високої підозри на вроджене порушення метаболізму за результатами першого або другого відбору, рекомендують якомога швидше відібрати біологічний матеріал (кров, сеча, ліквор) для проведення уточнюючих обстежень [36].

Третю пляму крові відбирають дітям, народженим із ГВ < 34 тиж або масою тіла < 2000 г у віці 28 днів або під час виписки, залежно від того, що настане раніше. Лабораторне обстеження повинно включати повторну перевірку на ВГ, АГС, та повторення досліджень, які викликали підозру на захворювання в попередніх зразках.

При досягненні віку 28 днів у передчасно народжених з відтермінованим підвищенням рівня ТТГ досить часто визначається ВГ, можуть бути

виявлені легкі форми метаболічних захворювань (наприклад, гомоцистинурія). Зразок, взятий у віці 1 міс, повинен дати найбільш оптимальну оцінку статусу дитини щодо муковісцидозу. Перевагою відбору третього зразка є інформація про стабілізацію раніше підвищених концентрацій АК або карнітину, які пов'язані з незрілістю, супутніми захворюваннями або ПХ [37].

Кожне захворювання обміну речовин має «оптимальне скринінгове вікно», в період якого найбільш доцільно проводити відбір плям крові. Метою є якнайшвидше з найвищим ступенем надійності та з використанням найменшої кількості зразків провести РНС для кожного новонародженого, який знаходиться у ВІТН [38].

Оскільки для недоношених новонароджених

інфузійна та антибіотикотерапія може розпочинатися впродовж декількох годин після народження, в світі існує практика проведення забору до їх призначення. Деякі програми скринінгу рекомендують відтермінування відбору зразків на 48-72 години, але може бути проведений і в більш короткий проміжок часу. У разі проведення ПХ забір крові проводиться після припинення інфузій на 3 години [39]. При застосуванні МСТ оптимальним терміном відстрочення відбору зразків є 1 доба. У випадку терапії іншими лікарськими засобами відбір відкладають на три періоди напіврозпаду ліків (в залежності від фармакокінетики препарату). Рекомендовані терміни щодо повторних заборів зразків крові залежно від виду втручання або лікування наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Рекомендовані терміни повторних відборів зразків крові в залежності від виду втручання або лікування

Лікування та втручання	Оптимальне вікно для скринінгу
Переведення до іншого лікувального закладу	Перед переведенням
Патентеральне харчування	Рекомендовано провести відбір через 48-72 години після припинення ПХ, проте може бути достатнім і більш короткий період часу (не менше 3-х годин)
Призначення препаратів карнітину	Через 4 дні після прийому карнітину
Прийом масел середньоланцюгових тригліцеридів (МСТ)	Через 1 день після останнього прийому
Лікарські засоби	Через 3 періоди напіврозпаду (в залежності від фармакокінетики)
Гемотрансфузія (в тому числі внутрішньоутробна)	Через 120 днів після проведеної трансфузії

У розвинених країнах завдяки ранньому виявленню СХОП при проведенні РНС та значних досягнень в підходах до їх лікування відмічається покращення показників виживання новонароджених. Фізіологічні стани, які можуть бути пов'язані з передчасним народженням, різні методи лікування, які застосовуються при виходженні – безпосередньо впливають на надійність результатів багатьох захворювань, які входять в перелік РНС. Клінічна настанова Інституту клінічних та лабораторних стандартів (CSLI) описує скринінг передчасно народжених та новонароджених із перинатальними патологіями. Враховуючи вищевказані світові рекомендації щодо практики проведення РНС у передчасно народжених та дітей із супутніми патологіями, вважаємо за доцільне впровадження багаторазового підходу щодо відбору зразків крові для покращення якості обстеження новонароджених в Україні.

Висновки:

1. Передчасно народжена дитина проходить важкий шлях адаптації до позаутробного навколишнього середовища. Це завжди супроводжується напруженим функціонуванням всіх органів та систем незрілого організму, що закономірно впли-

ває на обмін речовин у дитини.

2. Аналітичні міркування щодо інтерпретації результатів РНС включають як вплив стану матері під час вагітності, так і вплив факторів зі сторони новонародженого.

3. Точне і вчасне надання медичної інформації стосовно стану дитини лікуючим лікарем до мультидисциплінарної команди лікарів-метаболістів (заповнення відповідної форми, наприклад, «Check List» у програмі Baby Screen) є важливим елементом інтерпретації результатів РНС СХОП і надання рекомендацій щодо ведення дітей групи ризику.

4. Інтерпретація результатів РНС СХОП у передчасно народжених, маловагових та дітей з перинатальною патологією вочевидь є більш складним завданням порівняно з аналізом результатів скринінгу доношених та здорових новонароджених.

5. Ключовим питанням покращення якості і підвищення надійності неонатального скринінгу є багаторазовий (повторний) відбір зразків крові для лабораторних визначень рівнів маркерних речовин.

6. Чітко організована і працююча система РНС є одним з ключових інструментів зниження ранньої смертності немовлят і дитячої інвалідності, що пов'язані із СХОП.

Література

1. Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року N 582 "Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги", наказу МОЗ від 31.12.2004 року N 676 "Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги". Наказ МОЗ України від 03.11.2008 № 624 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2012 [оновлено 2014 Тра 8; цитовано 2021 Лип 18]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0624282-08#Text>
2. Manuck TA, Varner MW. Neonatal and early childhood outcomes following early vs later preterm premature rupture of membranes. *J Obstet Gynecol* [Internet]. 2014[cited 2017 Sep6];211(3):308.e1-6. Available from: [http://www.ajog.org/article/S0002-9378\(14\)00498-0/fulltextdoi:10.1016/j.ajog.2014.05.030](http://www.ajog.org/article/S0002-9378(14)00498-0/fulltextdoi:10.1016/j.ajog.2014.05.030)
3. Moyses HE, Johnson MJ, Leaf AA, Cornelius VR. Early parenteral nutrition and growth outcomes in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(4):816-26. doi: 10.3945/ajcn.112.042028
4. Koletzko B, Poindexter B, Uauy R, editors. Nutritional care of preterm infants: scientific basis and practical guidelines. Basel: S. Karger AG; 2014. 314p.
5. Senterre T, Rigo J. Reduction in postnatal cumulative nutritional deficit and improvement of growth in extremely preterm infants. *ts. Acta Paediatr* [Internet]. 2012 [cited 2020 May 6];101(2): e64-70. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1651-2227.2011.02443.xdoi:10.1111/j.1651-2227.2011.02443.x>
6. Majors CE, Smith CA, Natoli ME, Kundrod KA. Point-of-care diagnostics to improve maternal and neonatal health in low-resource settings. *LabChip*. 2017;17(20):3351-87. doi: 10.1039/c7lc00374a
7. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Driscoll AK, Drake P. Births: FinalDatafor 2016. *NatlVitalStatRep*. 2018;67(1):1-55.
8. Oltman SP, Rogers EE, Baer RJ, Jasper EA, Anderson JG, Steurer MA, et al. Newborn metabolic vulnerability profile identifies preterm infants at risk for mortality and morbidity. *Pediatr Res*. 2021;89(6):1405-13. doi: 10.1038/s41390-020-01148-0
9. Asghar A, Shabanova V, Mercurio MR. A high rate of false positive newborn screening results in the neonatal intensive care unit. *J Child Adolesc Health*. 2019;3(1):14-8.
10. Антипкін ЮГ, Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Дженчако ОО. Практичні кроки щодо удосконалення діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених та дітей старшого віку в Україні. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2019; 9(1):5-15. doi: 10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.1
11. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Антипкін ЮГ, Кирилова ЛГ, Юзва ОО, Кузнецов ІЕ та ін. Сучасні підходи до діагностики та лікування гострих метаболічних декомпенсованих станів у новонароджених зі спадковими хворобами обміну. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2019;9(3): 64-73.
12. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Ластівка ІВ, Кривошеєва ВВ, Кременна АВ, та ін. Оптимізація діагностики спадкових хвороб обміну речовин при позитивних результатах розширеного неонатального скринінгу. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2020;2(36):19-28. doi: 10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.2
13. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Ластівка ІВ, Кривошеєва ВВ, Кременна АВ, та ін. Якість сухих плям крові – невід'ємна складова швидкого виявлення спадкових хвороб обміну речовин. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2020;4(38):77-86. doi: 10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.9
14. Slaughter JL, Meinen-Derr J, Rose SR, et al. The effects of gestational age and birth weight on false-positive newborn-screening rates. *Pediatrics*. 2010;126(5):910-16.
15. Van Goudoever JB, Carnielli V, Darmaun D, Sainz de Pipaon M. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. *Clin Nutr*. 2018;37(6):2315-23. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.945. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.945
16. Литвицкий ПФ, Мальцева ЛД. Нарушения метаболизма белков, аминокислот и нуклеиновых кислот. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(1):95-107. doi: 10.15690/vsp.v14i1.1267
17. Morris M, Fischer K, Leydiker K, et al. Reduction in newborn screening metabolic false-positive results following a new collection protocol. *Genet Med*. 2014;16(6):477-83.
18. Clark RH, Kelleher AS, Chace DH, Spitzer AR. Gestational age and age at sampling influence metabolic profiles in premature infants. *Pediatrics* 134(1):e37-e46, 2014. doi: 10.1542/peds.2014-0329.
19. Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, van den Akker CHP, Wu J, Koletzko B. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. *Clin Nutr*. 2018;37(6):2324-36. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.946. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.946
20. Welling L, Bernstein LE, Berry GT, Burlina AB, Eyskens F, Gautschi M, Grünwald S, Gubbels CS, Knerr I, Labrune P, van der Lee JH, MacDonald A, Murphy E, Portnoi PA, Öunap K, Potter NL, Rubio-Gozalbo ME, Spencer JB, Timmers I, Treacy EP, Van Calcar SC, Waisbren SE, Bosch AM; Galactosemia Network (GalNet). International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. Available online. 2017. Accessed 2-26-21. [PMC free article] [PubMed] doi: 10.1007/s10545-016-9990-5
21. George RS, Moat SJ. Effect of dried blood spot quality on newborn screening analyte concentrations and recommendations for minimum acceptance criteria for sample analysis. *Clin Chem*. 2016;62(3):466-475. doi: 10.3390/ijns5030029
22. Ramaswamy M., Skriniska V., Mitri R. Diagnosis of Carnitine Deficiency in Extremely Preterm Neonates Related to Parenteral Nutrition: Two Step Newborn Screening Approach Int. *J. Neonatal Screen*. 2019, 5, 29. doi:10.3109/14767058.2013.791267.21
23. Roumeliotis N, Dix D, Lipson A. Vitamin B12 deficiency in infants secondary to maternal causes. *CMAJ*. 2012;184(14):1593-1598. doi: 10.1503/cmaj.112170
24. Pearce M, DeMartino L, McMahon R, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New York State. *Mol Genet Metab Rep*. 2016;7:1-7. Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(14\)00498-0/fulltextdoi:10.1016/j.ymgmr.2016.02.005](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(14)00498-0/fulltextdoi:10.1016/j.ymgmr.2016.02.005)
25. Pearce M, DeMartino L, McMahon R, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New York State. *Mol Genet Metab Rep*. 2016;7:1-7. doi: 10.1038/jp.2016.213
26. Prentice P. Guideline review: congenital adrenal hyperplasia clinical practice guideline // *Archives of Disease in Childhood*, 2018 – Education and Practice Published Online First: 03 December 2020. Available from: <https://ep.bmj.com/content/early/2020/12/03/archdischild-2019-317573.longdoi:10.1136/archdischild-2019-317573>
27. Torresani T., Biason-Laubert A. Congenital adrenal hyperplasia: Diagnostic advances. *J Inherit Metab Dis* (2007) 30:563–575 doi: 10.1007/s10545-007-0696-6
28. Hayashi G.Y., Carvalho D.F., de Miranda M.C., Faure C., Vallejos C., Brito V.N., Rodrigues A.S., Madureira G., Mendonca B.B., Bachecha T.A. Neonatal 17-hydroxyprogesterone levels adjusted according to age at sample collection and birthweight improve the efficacy of congenital adrenal hyperplasia newborn screening. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Apr;86(4):480-487. doi: 10.1111/cen.13292

29. Hetty J. van der Kamp, Caren G. M. Oudshoorn, Bert H. Elvers, Maja van Baarle, Barto J. Otten, Jan M. Wit, Paul H. Verkerk, Cutoff Levels of 17- α -Hydroxyprogesterone in Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia Should Be Based on Gestational Age Rather Than on Birth Weight, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 90, Issue 7, 1 July 2005, Pages 3904–3907. doi: 10.1210/jc.2004-2136
30. Chan C.L., McFann K., Taylor L., Wright D., Zeitler P.S., Barker J.M. Congenital adrenal hyperplasia and the second newborn screen. *J Pediatr*. 2013 Jul;163(1):109-13.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.01.002. Available from: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(13\)00011-5/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(13)00011-5/fulltext); doi: 10.1016/j.jpeds.2013.01.002
31. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Newborn Screening for Preterm, Low Birth Weight, and Sick Newborns*. 2nd ed. CLSI guideline NBS03 (ISBN 978-1-68440-052-2 [Print]; ISBN 978-1-68440-053-9 [Electronic]). Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087 USA, 2019
32. Jiang X, Tang F, Feng Y, Li B, Jia X, Tang C, Liu S, Huang Y. The adjustment of 17-hydroxyprogesterone cut-off values for congenital adrenal hyperplasia neonatal screening by GSP according to gestational age and age at sampling. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2019;32(11): 1253-1258. doi:10.1515/jpem-2019-0140 doi:10.3390/ijns1010036
33. Kelli K Ryckman¹, Oleg A Shchelochkov^{1,2}, Daniel E Cook¹, Stanton L. Berberich³, Sara Copeland⁴, John M Dagle¹, and Jeffrey C Murray Влияние материнского заболевания на метаболиты, измеренное в рамках скрининга новорожденных. 2013 September ; 26(14): 1380–1383. doi:10.3109/14767058.2013.791267.21 doi:10.1515/jpem-2019-0140
34. Про затвердження Тимчасового порядку проведення скринінгу новонароджених на адреногенітальний синдром та муківісцидоз і оцінки його результатів. Наказ МОЗ України від 29.03.2012 № 221 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2012 [оновлено 2016 Січ 1; цитовано 2021 Лип 18]. Доступно:<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0604-12#Text>
35. Dion-Berboso AG, Cabc AG, Carluen- Nario I, Valeza G, Alcausin MM. Newborn screening in preterm babies at the Newborn Screening Center-National Institutes of Health, Manila: impact, implications, and outcomes on its first year of implementation. *Ann Transl Med* 2015;3(S2):AB058. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.AB058 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4563480/>; doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.AB058
36. Subramanian KN, Barton AM, Montazami S. Extremely low birth weight infant. *Medscape Emedicine*. 2009. <http://emedicine.medscape.com/article/979717-overview>. Accessed 3 July 2019. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/979717-overview>
37. Kloosterboer M, Hoffman G, Rock M, et al. Clarification of laboratory and clinical variables that influence cystic fibrosis newborn screening with initial analysis of immunoreactive trypsinogen. *Pediatrics*. 2009;123(2):e338-e346. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/123/2/e338>. longdoi: 10.1542/peds.2008-1681
38. Mak CM, Lee HC, Chan AY, Lam CW. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: review and update. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2013;50(6):142-162. doi: 10.3109/10408363.2013.847896
39. Tim AT, Harmon HM, Nock ML, et al. Stopping parenteral nutrition for 3 hours reduces false positives in newborn screening. *J pediatr*. 2015;167(2):312-16. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.04.063

ОСОБЕННОСТИ РАСШИРЕННОГО СКРИНИНГА НА НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОДИВШИХСЯ ДЕТЕЙ

Т.К. Знаменская¹, А.В. Воробьева¹, И.Е. Кузнецов², И.В. Ластивка³, А.В. Кремезная², М.В. Обод², И.Г. Самойленко⁴, В.В. Кривошеева⁴, Т.В. Голота¹

ДУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»¹
(г. Киев, Украина)

Клинико-диагностический центр «Фармбиотест»²
(г. Рубежное, Украина)

Буковинский государственный медицинский университет³
(г. Черновцы, Украина)

Донецкий национальный медицинский университет⁴
(г. Лиман, Украина)

Резюме. Относительное количество преждевременных родов в Украине составляет около 6%. Недоношенные дети находятся в группе наибольшего перинатального риска формирования тяжелой хронической патологии нервной системы и внутренних органов. Уровень инвалидизации недоношенных детей в 22 раза превышает этот показатель у детей, рожденных в срок. Около трети случаев ранней неонатальной смертности связано с наследственными болезнями обмена веществ (НБО), которые в значительной степени нарушают адаптацию и выхаживание младенцев с признаками морфо-функциональной незрелости. Эффективность выхаживания недоношенных детей зависит от своевременной диагностики как общесоматических, так и редких метаболических нарушений.

Учитывая отсутствие специфических симптомов, установление диагноза НБО при клиническом осмотре ребенка практически невозможно. Действенным инструментом выявления генетически обусловленно-

PECULIARITIES OF EXPANDED NEWBORN SCREENING FOR THE INHERITED METABOLIC DISORDERS IN PREMATURE NEWBORNS

T. K. Znamenska¹, O. V. Vorobiova¹, I. E. Kuznietsov², I. V. Lastivka³, A. V. Kremezna², M. V. Obod², I. G. Samoilenko⁴, V. V. Kryvosheieva⁴, T. V. Holota¹

State Institution “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine”¹
(Kyiv, Ukraine)

Clinical Diagnostic Center “Pharmbiotest”²
(Rubizhne, Ukraine)

Bukovinian State Medical University³
(Chernivtsi, Ukraine)

Donetsk National Medical University⁴
(Lyman, Ukraine)

Summary. Occurrence of the premature birth in Ukraine is about 6%. Premature newborns are the highest risk group of developing chronic pathology of the nervous system, sensory organs, and respiratory system, causing neonatal mortality and disability; the latter is 22 times higher in premature newborns than in full-term ones. Besides, there is a large group of rare metabolic disorders that significantly disrupt the adaptation and nursing of newborns with signs of morpho-functional and enzymes immaturity. The efficacy of medical care of premature newborns to a great extent relates to prompt diagnosis as common somatic, as rare metabolic disorders.

In view of the absence of specific symptoms, it is almost impossible to establish a diagnosis of inherited metabolic disorders during the clinical examination of a neonate. Expanded newborn screening (ENBS) for inborn errors of metabolism (IEMs) proved to be an effective tool to single out newborns with genetic deficiency of certain metabolic enzymes. The practical experience of performing

го дефіцита определенных ферментов, вызывающих НБО, является расширенный скрининг новорожденных (РСН). Практический опыт выполнения РСН свидетельствует о том, что наиболее сложной, является интерпретация его результатов для недоношенных детей.

В данной статье приведены основные факторы, влияющие на прогностическую значимость результатов РНС у недоношенных, в частности, сроки отбора крови с учетом особенностей отдельных нозологий, кратность проведения обследований, влияние гестационного возраста, состояние здоровья матери, сопутствующая патология, состав смесей для парентерального питания и пр. В статье проанализированы и систематизированы данные и практические рекомендации второго издания Международного Руководства «Newborn Screening for Preterm, Low Birth Weight, and Sick Newborns», 2-nd ed. CLSI Guideline NBS03, 2019, представляющего консенсусные решения глобальной команды неонатологов, врачей-метаболических и медицинских генетиков, касающихся точности, надежности и сроков лабораторных определений маркеров НБО в крови новорожденных, а также комплекса факторов, которые обязательно следует учитывать при интерпретации результатов РСН для преждевременно рожденных, маловесных и новорожденных с перинатальной патологией.

Действующая в Украине процедура неонатального скрининга для недоношенных должна быть адаптирована к современным требованиям, которые изложены в соответствующих рекомендациях всемирноизвестных научных институций, включая CLSI. Ключевым вопросом улучшения качества и повышения надежности неонатального скрининга является многократный (повторный) отбор образцов крови для лабораторного определения уровней биохимических маркеров НБО. Должным образом организованная и четко работающая система расширенного неонатального скрининга является одним из ключевых инструментов снижения ранней детской смертности и инвалидности, связанной с наследственными болезнями обмена веществ.

Ключевые слова: расширенный неонатальный скрининг; наследственные болезни обмена веществ; преждевременно рожденные дети.

Контактна інформація:

Знаменська Тетяна Костянтинівна – д.мед.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", завідувач відділу неонатології ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", Президент Всеукраїнської громадської організації "Асоціація неонатологів України" (м.Київ, Україна)
e-mail: tkznamenska@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010>

Воробйова Ольга Володимирівна - д.мед.н., провідний науковий спеціаліст, ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України", відділення неонатології, (м. Київ, Україна).
e-mail: dr.vorobiova@ukr.net
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>
ResearcherID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

© Т. К. Знаменська, О. В. Воробйова, І.Е. Кузнецов, І.В. Ластівка, Т.В. Голота, А.В. Крємезна, В.В. Кривошеєва, М.В. Обод, І.Г. Самойленко, 2021

Контактная информация:

Знаменская Татьяна Константиновна - д.мед.н., профессор, заместитель директора по перинатальной медицине ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", заведующий отделом неонатологии ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", Президент Всеукраинской общественной организации "Ассоциация неонатологов Украины" (г. Киев, Украина)
e-mail: tkznamenska@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010>

Воробьева Ольга Владимировна - д.мед.н., ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика О.М. Лукьяновой НАМН Украины", отделение неонатологии (г.Киев, Украина).
e-mail: dr.vorobiova@ukr.net
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>
ResearcherID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

© Т. К. Znamenska, O. V. Vorobiova, I. E. Kuznietsov, I. V. Lastivka, A. V. Kremezna, M. V. Obod, I. G. Samoilenko, V. V. Kryvosheieva, T. V. Holota, 2021

ENBS indicates a problematic issue is the interpretation of results for preterm babies.

This article is discussed the key factors affecting the predictive value of ENBS results in premature newborns, like peculiarities of blood sampling based on time intervals from delivery for certain nosologies, repeated sample taking for lab examination considering the basic principles of 2-nd Edition of CLSI "Guideline "Newborn Screening for Preterm, Low Birth Weight, and Sick Newborns, 2019". The CLSI Guideline presents the consensus solutions of a global team of neonatologists, metabolic paediatricians and medical geneticists regarding the accuracy, reliability and timing of laboratory determinations of IEM markers in the blood, as well as a set of factors to consider interpreting ENBS results for premature, low birth weight and newborns with perinatal pathology.

The current procedure for neonatal screening for premature babies in Ukraine should be updated to modern requirements of the relevant clinical recommendations of world-recognized medical institutions, including CLSI. The critical issue in improving the quality and reliability of neonatal screening for preterm babies is multiple (repeated) blood sampling for laboratory determination of levels of biochemical IEM markers. A properly established and well-functioning system of expanded neonatal screening proved to be a highly effective tool for reducing early infant mortality and disability associated with inherited metabolic diseases.

Keywords: Expanded Newborn Screening; Inborn Errors of Metabolism; Premature Newborns.

Contact Information:

Tetiana Znamenska - MD, Professor, Deputy Director for Perinatal Medicine SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Neonatology SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, President of the All-Ukrainian Public Organization "Association of Neonatologists of Ukraine" (Kyiv, Ukraine)
E-mail: tkznamenska@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010>

Olga Vorobiova - MD, Department of Neonatology, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kyiv, Ukraine).
e-mail: dr.vorobiova@ukr.net
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>
ResearcherID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

Надійшло до редакції 07.06.2021 р.
Підписано до друку 10.08.2021 р